

PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DU FOIE LIÉE À L'ALCOOL

RECOMMANDATIONS DE L'ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE ET DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ALCOOLOGIE

COORDINATION :
PROFESSEUR ALEXANDRE LOUVET

SOMMAIRE

INTRODUCTION

► P. 001

GLOSSAIRE

► P. 003

1

COMMENT REPÉRER UNE CONSOMMATION EXCESSIVE D'ALCOOL EN MÉDECINE GÉNÉRALE ET EN CONSULTATION SPÉCIALISÉE

► P. 004

Romain Moirand et Jean-Bernard Daeppen

2

PROFIL DE CONSOMMATION (DÉFINITIONS, PROBLÉMATIQUE DES SEUILS, MODALITÉS DE CONSOMMATION, ÂGE, SEXE), *BINGE DRINKING* ET FOIE

► P. 011

François Bailly et Amandine Luquiens

3

GESTION DE LA RÉDUCTION DES RISQUES : OBJECTIFS SELON LA PRÉSENCE OU NON D'UNE CIRRHOSE

► P. 017

Benjamin Rolland et Nathalie Ganne-Carrié, avec la participation de François Bailly et Amandine Luquiens

4

PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE DU TROUBLE D'USAGE D'ALCOOL : INFLUENCE DE LA PRÉSENCE D'UNE HÉPATOPATHIE AVANCÉE

► P. 026

Henri-Jean Aubin et Jean-Baptiste Trabut

5

DIAGNOSTIC INVASIF ET NON INVASIF DE LA FIBROSE ET DE LA STÉATOSE AU COURS DE LA MALADIE DU FOIE LIÉE À L'ALCOOL

► P. 040

Jérôme Boursier et Eric Nguyen-Khac

6

MALADIE DU FOIE LIÉE A L'ALCOOL ET COMORBIDITÉS

► P. 045

Rodolphe Anty et Pascal Perney

7

DÉPISTAGE DE LA MALADIE DU FOIE LIÉE À L'ALCOOL EN POPULATION GÉNÉRALE

► P. 058

Georges-Philippe Pageaux et Thomas Orban

8

HÉPATITE ALCOOLIQUE

► P. 062

Philippe Mathurin et Christophe Moreno

LIENS D'INTÉRÊT

► P. 071

INTRODUCTION

Comité de relecture : Ariane Mallat (Créteil) et Alexandre Pariente (Mauvezin d'Armagnac), présidents
Hélène Donnadieu-Rigole (Montpellier), Thierry Paupard (Dunkerque) et Christophe Bureau (Toulouse)

Les conséquences hépatiques de la consommation excessive d'alcool représentent la première cause de décès liés au foie et la première cause de transplantation hépatique en France. Prendre en charge ces patients fait partie du quotidien des hépato-gastroentérologues hospitaliers et libéraux, en collaboration étroite avec les médecins généralistes, médecins addictologues, personnels soignants.

Bien que ces recommandations ne couvrent pas le champ de l'épidémiologie, on peut rappeler les chiffres suivants : le taux de mortalité par cirrhose liée à l'alcool pour 100 000 individus en France était estimé en 2015 à 14,9 pour les hommes et 5,2 pour les femmes selon l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (<https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/alcool-evolution-par-sexe-de-la-mortalite-induite-par-la-consommation/>).

Le CépiDC donne un nombre de décès liés à une cirrhose liée à l'alcool de 3 614 décès en 2016 (2 715 chez les hommes et 899 chez les femmes). Le nombre de patients atteints de cirrhose liée à l'alcool est difficile à établir en France, notamment compte tenu du fait que tous les patients ne sont pas symptomatiques et n'ont pas toujours un contact avec le milieu hospitalier, ce qui ne permet pas de générer de diagnostic par le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Des travaux spécifiques sont en cours et la prévalence de la cirrhose en lien avec l'alcool décompensée se situe probablement autour de 6 000 à 7 000 patients. La MFLA est un champ de recherche extrêmement large et beaucoup reste à faire dans l'identification des patients, l'amélioration du pronostic et des traitements, l'homogénéisation des pratiques. Bien que des recommandations internationales anglophones existent sur le sujet, beaucoup de sujets sont en perpétuel changement ou restent mal codifiés. La collaboration pluridisciplinaire, notamment entre spécialistes des maladies de l'appareil digestif et spécialistes en alcoologie, est indispensable à la prise en charge de ces patients.

Afin de proposer des recommandations francophones sur la prise en charge de la maladie du foie liée à l'alcool (MFLA), l'AFEF a souhaité organiser une journée de discussion et de débats d'experts recommandations avec comme objectifs :

- aider les cliniciens à repérer les troubles d'usage d'alcool (TUA) et à orienter les patients vers une consultation spécialisée ;
- encadrer le sevrage et accompagner les patients dans une dynamique d'arrêt pérenne de la consommation ;
- identifier et traiter les complications sévères ;
- dégager des pistes de réflexion en termes de santé publique.

La journée du 7 décembre 2018 a permis à 8 binômes d'experts de présenter des projets de recommandations qui furent discutés puis soumis ultérieurement au vote afin d'aboutir au texte final (cf. infra). Cette journée d'échanges et les discussions qui ont suivi ont été possibles grâce au soutien scientifique et amical de la Société Française d'Alcoologie (SFA) qui a coorganisé ces recommandations.

ORGANISATION GÉNÉRALE ET MÉTHODOLOGIE DES RECOMMANDATIONS

Ces recommandations sont le résultat du travail d'un groupe d'experts réunis par l'AFEF. Le programme a été établi par le coordonnateur des recommandations (Alexandre Louvet, hépatologue à Lille) et les experts ont été contactés après avoir défini les sujets à traiter. Une fois les thèmes définis, une revue bibliographique exhaustive a été effectuée par les chargés de bibliographie (Line Carolle Ntandja Wandji, hépatologue à Lille, Mikail Nouredine, addictologue à Lyon et Massih Ningarhari, hépatologue à Lille) sur la base de données internationale PubMed. Les études pertinentes ont été analysées selon la méthode GRADE (Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) permettant d'établir le niveau de preuve scientifique selon un procédé validé internationalement, en fonction du type de chaque étude et de sa qualité méthodologique. Le niveau de preuve a intégré la cohérence des résultats entre les différentes études, du caractère direct ou non des preuves, de l'importance du bénéfice. Un niveau global de preuve « fort » permettait de formuler une recommandation « forte » (« il est recommandé de faire », « il n'est pas recommandé de faire » GRADE 1+ ou 1-). Un niveau global de preuve modéré, faible ou très faible aboutissait à l'écriture d'une recommandation « optionnelle » (« il est probablement recommandé de faire » ou « il n'est probablement pas recommandé de faire » GRADE 2+ ou 2-).

Lorsque la littérature n'était pas suffisante pour proposer un niveau 1 ou 2, certaines propositions faisaient l'objet d'un avis d'experts (« les experts suggèrent... »). Après présentation du projet de recommandation, chaque proposition a été discutée avec l'ensemble des experts puis soumise au vote. La cotation de toutes les propositions a été effectuée indépendamment par chaque expert, sur une échelle allant de 1 (désaccord complet avec la proposition) à 9 (accord complet). Les propositions de recommandations étaient ensuite présentées lors d'une réunion dédiée et discutées afin de dégager les points de concordance et les points de divergence ou d'indécision. Pour valider une recommandation, au moins 50 % des experts devaient exprimer une opinion qui allait globalement dans la même direction, tandis que moins de 20 % d'entre eux exprimaient une opinion contraire. Pour qu'une recommandation soit forte, au moins 70 % des participants devaient avoir une opinion qui allait globalement dans la même direction. En l'absence d'accord fort, les recommandations étaient reformulées et, de nouveau, soumises à cotation dans l'objectif d'aboutir à un consensus. Trois tours de cotation ont été nécessaires afin d'aboutir à une formulation consensuelle des recommandations qui est présentée ici, permettant d'obtenir 54 recommandations dont 26 avec un niveau de preuve élevé (G1+/-), 10 avec un niveau de preuve faible (G2+/-) et 18 avis d'experts. L'accord était fort pour 51 des 54 recommandations et faible pour 3.

L'AFEF encourage les praticiens à appliquer ces recommandations formalisées d'experts dans le respect de la pluridisciplinarité indispensable à la prise en charge des patients présentant une MFLA, en insistant tout particulièrement sur le rôle central des spécialistes en alcoologie. A cet égard, l'AFEF souhaite remercier très sincèrement la SFA, coorganisatrice des recommandations, pour son concours précieux et la qualité des échanges scientifiques sur lesquelles ces recommandations sont basées.

GLOSSAIRE

A

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test

C

CAGE	Cut-down, Annoyed, Guilty, Eye-opener
CDT	Transferrine désialylée
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CIM	Classification Internationale des Maladies
CIWA	Clinical Institut Withdrawal assessment for Alcohol

D

DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
-----	---

F

FACE	Fast Alcohol Consumption Test
------	-------------------------------

G

GGT	Gamma-glutamyltransférase
-----	---------------------------

H

hEtG	Éthylglucuronide dans les cheveux (hair EtG)
------	--

M

MFLA	Maladie du Foie Liée à l'Alcool
------	---------------------------------

P

PEth	Phosphatidyléthanol
------	---------------------

S

SFA	Société Française d'Alcoologie
-----	--------------------------------

T

TFLB	Time Line Follow Back
TUA	Trouble de l'Usage de l'Alcool

U

uEtG	éthylglucuronide urinaire
------	---------------------------

V

VGM	Volume Globulaire Moyen
-----	-------------------------

1

COMMENT REPÉRER UNE CONSOMMATION EXCESSIVE D'ALCOOL EN MÉDECINE GÉNÉRALE ET EN CONSULTATION SPÉCIALISÉE

Auteurs : Romain Moirand, hépatologue et addictologue (Rennes) et Jean-Bernard Daeppen, addictologue (Lausanne)

RECOMMANDATION N°1

L'évaluation de la consommation d'alcool doit être systématique en consultation médicale.

G1+ / ACCORD FORT

La consommation excessive d'alcool est très répandue en Europe et dans le monde et représente un problème de santé publique majeur. Elle est associée à de nombreuses conséquences négatives tant au niveau individuel qu'au niveau de la société. C'est un facteur de risque certain et évitable de nombreuses maladies somatiques et psychiatriques, responsable d'une morbidité et d'une mortalité prématurée considérables. La question du moment du repérage est importante. La SFA recommande de repérer un mésusage d'alcool chez tout patient adulte, quel que soit son âge, lors d'un examen de routine, lors de la prescription d'un médicament connu pour interagir avec l'alcool ou d'un passage en service d'urgence (1). Bien que le niveau de preuve soit moins important chez les sujets âgés et chez les femmes, le repérage est un point majeur dans ces deux situations, notamment en raison d'une fragilité plus importante vis-à-vis de la consommation excessive d'alcool. Le dépistage ciblé pour des situations ou des patients à risque passe à côté d'un nombre important de patients comparé au dépistage systématique (2).

La nécessité du repérage du mésusage d'alcool ne souffre d'aucun doute (1,3). Il permet d'entamer la discussion avec le patient autour de sa consommation d'alcool, et introduit une éventuelle intervention brève (si mésusage sans dépendance) ou une orientation du patient vers des soins spécialisés (si dépendance). Ce repérage systématique oriente également vers le dépistage des complications somatiques du mésusage d'alcool, en particulier de la MFLA. Il repose sur un entretien bienveillant avec le patient et doit pouvoir être réalisé par tous les soignants. Une formation spécifique des étudiants aux métiers de soins, en particulier des étudiants en médecine paraît indispensable. Cependant, il est notoire que ce repérage est peu fait en pratique, pour des raisons qui tiennent à la fois au patient et au soignant (4,5). Le patient peut être dans le déni, en particulier dans les situations de dépendance, ou minimiser sa consommation du fait du biais de désirabilité sociale. Le médecin peut être réticent à aborder le sujet parce qu'il se sent incompétent pour le faire, parce qu'il craint les réactions du patient (5), qu'il est défaitiste quant à l'utilité du repérage (5) ou qu'il considère que le repérage prend trop de temps (6). Une première étape essentielle est donc l'identification d'outils de repérage de la consommation excessive d'alcool, qui soient à la fois simples, courts et fiables. Répondant à ce besoin, différents outils de repérage ont été développés ces dernières décennies, comprenant à la fois divers questionnaires de longueur variable et plusieurs marqueurs biologiques.

RECOMMANDATION N°2

Le questionnaire AUDIT-C (3 premières questions de l'AUDIT) doit être utilisé en médecine générale et en consultation spécialisée pour le repérage d'une consommation excessive d'alcool.

G1+ / ACCORD FORT

L'interrogatoire est la technique de référence pour dépister un mésusage d'alcool, et consiste à évaluer la consommation d'alcool déclarée par le patient et à rechercher des arguments en faveur de l'existence d'une dépendance (classification CIM) (ou d'un TUA, classification DSM-V). Il existe un biais potentiel de déclaration par le patient (du fait du déni ou d'un biais de désirabilité sociale). La façon de mener l'interrogatoire influe grandement sur les réponses. Sobell et al.(7) ont développé une méthodologie très précise d'évaluation de la consommation d'alcool du patient, le TFLB (Time Line Follow Back) qui est la référence en recherche, mais n'est pas adaptée à la pratique clinique (évaluation quotidienne sur 4 semaines de la quantité d'alcool bue, notée sur un agenda). L'évaluation de la consommation d'alcool repose aussi sur des questions ouvertes formalisées de façon non stigmatisante et de nombreux travaux se sont attachés à définir les meilleures combinaisons de questions. Plusieurs questionnaires de dépistage de la consommation d'alcool excessive ont émergé de ces travaux, les plus connus étant l'AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test ; 10 items), l'AUDIT-C (AUDIT-Consumption ; 3 items) et le CAGE (4 items). Il convient de noter que dans toutes ces études, la référence était un mélange de questions sur la consommation d'alcool (quantité et fréquence, voire TFLB) et de questionnaires standardisés sur les critères diagnostiques de l'abus d'alcool et de la dépendance (en référence au DSM-III R ou au DSM-IV).

Un des premiers et des plus populaires est le questionnaire CAGE (traduit en français par l'acronyme DETA, Diminuer Entourage Trop Alcool), en quatre questions fermées. Il est plus efficace pour le dépistage de l'abus et de la dépendance que pour l'usage à risque ou nocif (8) et ses performances sont inférieures à des questionnaires plus modernes (9). Ses propriétés psychométriques et donc sa performance à dépister tant la consommation abusive que le trouble de l'utilisation de l'alcool ont donc été remises en question (10).

Sous l'égide de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), Saunders et coll. (11) ont construit l'AUDIT à partir de patients en soins primaires de 6 pays différents. Ce questionnaire a été largement étudié, traduit et validé dans de nombreuses langues, il comprend 10 questions, trois de quantification de la consommation, trois concernant la dépendance et quatre sur les dommages liés à la consommation. Il donne lieu à un score de 0 à 40, qui permet de définir trois groupes d'évaluation de risque : usage à faible risque, possible usage à risque ou nocif, possible usage avec dépendance. La majorité des études proposées dans cette revue de la littérature indiquent que l'AUDIT est un instrument valide et performant pour dépister le mésusage d'alcool (11-14) chez les personnes de plus de 18 ans. Une méta-analyse sur les performances de l'AUDIT dans le dépistage des buveurs à risque a montré l'importante hétérogénéité des études en termes de sensibilité, mais conclut à une bonne fiabilité en soins primaires, dans les services d'urgence et chez les personnes âgées (15). L'AUDIT a été traduit et validé en français, les seuils retenus pour leurs performances diagnostiques en termes de dépistage étant > 6 pour tout mésusage d'alcool et >12 pour la dépendance (6). Un score AUDIT positif est par ailleurs associé à une augmentation du risque de mortalité dans une méta-analyse d'études de cohorte (16).

Ce test est la référence en termes de repérage, mais il reste un peu long pour un usage pratique et les chercheurs se sont efforcés de mettre au point des questionnaires plus courts. L'AUDIT-C (C pour « consumption ») reprend les trois premières questions de l'AUDIT et a fait l'objet de nombreuses études en comparaison avec l'AUDIT.

La méta-analyse des données conclut à l'absence de différences significatives entre les valeurs diagnostiques de l'AUDIT et de l'AUDIT-C pour identifier l'usage à risque, nocif ou avec dépendance, avec cependant des données hétérogènes (17). Les études plus récentes donnent des résultats similaires (12, 18). Les résultats de plusieurs autres études indiquent que l'AUDIT-C est également performant dans la détection du mésusage d'alcool au sein de populations particulières, en particulier les femmes enceintes (19), les personnes présentant un problème psychologique (20) et les personnes âgées (21) bien que les seuils de détection varient parfois selon la population étudiée. Le résultat de l'AUDIT-C est proportionnel à la sévérité des problèmes d'alcool (22) et la mortalité augmente avec l'AUDIT-C dans une étude de cohorte (23). Des questionnaires encore plus courts, en une ou deux questions, ont été testés, avec une perte cependant de valeur diagnostique selon une méta-analyse (24). Le score AUDIT-C ne différencie pas le mésusage sans dépendance de l'usage avec dépendance. Si un mésusage d'alcool est repéré, il faudra chercher des arguments pour ou contre une dépendance. Bien que son niveau de preuve soit moins bon, le questionnaire FACE (Fast Alcohol Consumption Test), qui combine deux questions de quantification (de l'AUDIT-C) et trois questions autour de la dépendance, a été testé en médecine générale et s'est montré aussi performant que l'AUDIT pour différencier buveurs à faible risque, buveurs à risque et buveurs avec dépendance et beaucoup plus rapide (25). Il a été proposé comme test de repérage du programme Boire Moins C'est Mieux que les pouvoirs publics ont promu en médecine générale. Le test AUDIT-C reste néanmoins la référence.

RECOMMANDATION N°3

Les marqueurs biologiques n'ont pas d'utilité dans le repérage systématique du mésusage d'alcool.

G2- / ACCORD FORT

Du fait des difficultés exprimées par les médecins autour de l'interrogatoire du patient et pour surmonter le problème du déni, de nombreuses études se sont attachées à rechercher des marqueurs biologiques fiables de la consommation d'alcool. Outre l'alcoolémie, les tests biologiques usuels les plus utilisés en 2020 sont la gamma-glutamyl transpeptidase (γ -GT), le volume globulaire moyen (VGM) et la transferrine désialylée (CDT). Les études réalisées jusqu'ici ont constamment montré qu'ils étaient moins efficaces que les questionnaires comme l'AUDIT en repérage (3, 26-28). Ces marqueurs biologiques sont peu sensibles, et de nombreux patients ayant un mésusage d'alcool ont une biologie normale. La γ -GT est très peu spécifique, son taux est augmenté dans la plupart des maladies du foie, mais l'interprétation en présence d'une obésité ou d'un syndrome métabolique est malaisée. Le VGM est plus spécifique, même s'il existe des faux positifs, mais il est encore moins sensible. Cependant, du fait de sa très forte spécificité, la CDT peut être utile pour rattacher à l'alcool certaines pathologies en cas de déni du patient, comme par exemple pour le diagnostic étiologique d'une pancréatite aiguë (29) ou d'une maladie du foie (30). Deux revues de la littérature concernent les métabolites directs de l'alcool (éthylglucuronide urinaire et dans les cheveux -uEtG et hEtG- et phosphatidyléthanol PEth). Les deux concluent à des données insuffisantes pour statuer sur l'intérêt en dépistage systématique en population générale (31, 32). Les techniques de dosage actuelles ne semblent pas adaptées à une utilisation à grande échelle.

Les métabolites directs de l'alcool ont été évalués chez les patients transplantés du foie et/ou candidats à une transplantation. L'uEtG serait un marqueur fiable pour détecter un usage d'alcool récent avant ou après une transplantation du foie (33), avec une valeur diagnostique supérieure à celle de la CDT et de l'AUDIT-C (34), et l'hEtG représenterait un marqueur prometteur pour évaluer le maintien de l'abstinence d'alcool (35). Deux récentes revues de la littérature recommandent la combinaison de différents marqueurs (CDT, GGT et PEth : (36);

uEtG, PEth, GGT ; (37)) pour détecter un usage d'alcool avant une transplantation du foie. Les données restent cependant sujettes à caution, principalement du fait que la spécificité de ces marqueurs est considérée comme excellente a priori, c'est à dire que les patients qui nient toute prise d'alcool sont quand même considérés comme ayant consommé si le marqueur est positif. La sensibilité, en prenant comme référence la consommation déclarée des patients, est quant à elle supérieure à celle des marqueurs classiques.

POINT IMPORTANT : Le jury et les experts souhaitent rappeler ici que l'utilité clinique de ces marqueurs au cas par cas n'est pas remise en question car ils peuvent permettre d'orienter le patient vers un spécialiste (hépatogastroentérologue, alcoologue, etc.). C'est leur dosage systématique pour repérer la consommation d'alcool qui n'est pas recommandé, non pas leur intérêt pour évaluer le retentissement de la consommation d'alcool, notamment sur le foie. Ils ne doivent pas se substituer à l'entretien médical.

RECOMMANDATION N°4

Une intervention brève doit être proposée aux patients identifiés comme présentant un mésusage d'alcool. Cette intervention brève doit pouvoir être effectuée par tout praticien.

G1+ / ACCORD FORT

L'intervention brève s'adresse à des personnes qui ont un mésusage de l'alcool et qui ne présentent que peu ou pas de signes de dépendance.

Des efforts importants ont été fournis ces dernières décennies pour développer et tester des interventions brèves en médecine de premier recours visant à réduire la consommation d'alcool excessive. Les modèles et contenus varient, tout comme la durée des interventions. Les interventions brèves durent une quinzaine de minutes et incluent en général les éléments suivants :

- un entretien personnalisé sur l'usage d'alcool du patient et les conséquences associées ;
- une clarification de ce que constitue une consommation d'alcool à faible risque ;
- des informations sur les risques associés à la consommation d'alcool ;
- l'identification des situations à risque et des stratégies pour y faire face ;
- les bénéfices attendus d'une réduction de la consommation ;
- des conseils pour réduire la consommation ;
- l'entretien motivationnel visant à favoriser un changement ;
- le développement d'un plan personnalisé de réduction de la consommation (38, 39).

En général, la littérature scientifique indique que les interventions brèves en médecine de premier recours sont aussi efficaces pour réduire l'usage d'alcool chez les adultes qui consomment de manière excessive que les traitements plus intensifs (39-41). En particulier, une récente revue de la littérature a mis en évidence que les interventions brèves en médecine de premier recours sont associées à une diminution de la fréquence des épisodes de consommation excessive (consommer plus de 60 gr d'alcool pur en une seule occasion (42, 43) ainsi que du nombre de jours de consommation par semaine (39).

Considérant ces résultats prometteurs d'une part et l'ampleur du problème de santé publique causé par la consommation excessive d'alcool d'autre part, l'implémentation des interventions brèves en médecine générale et en consultations spécialisées représente une priorité de santé publique. Néanmoins, les interventions brèves ne sont possibles que si un repérage des consommateurs à risque a été préalablement effectué.

COMMENTAIRE GÉNÉRAL SUR LE REPÉRAGE DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL, L'INTERVENTION BRÈVE ET LEUR MISE EN ŒUVRE

En résumé, la présente revue de la littérature indique que le repérage d'une consommation excessive d'alcool doit être systématique, est facilité par l'utilisation de questionnaire de dépistage et l'AUDIT C paraît avoir le meilleur rapport temps/efficacité. Cependant, l'enjeu principal du dépistage systématique au sein des adultes avec l'AUDIT-C est sa mise en œuvre. En fait, le dépistage de la consommation d'alcool en médecine de premier recours reste le plus souvent pas ou très peu pratiqué aux Etats-Unis et en Europe (44, 45). Par exemple, une étude menée en France indique que seuls 23% des médecins de premier recours rapportent aborder la consommation d'alcool au moins une fois avec leur patient et que seulement 13% déclarent utiliser un outil standardisé pour le faire ; il faut noter que ce chiffre inclut également les médecins spécialisés dans le domaine des addictions (4).

Les principales barrières à l'implémentation du dépistage de la consommation d'alcool (et de l'administration de l'intervention brève) décrites dans la littérature scientifique comprennent, a) le manque de temps et la surcharge de travail, b) le manque de confiance dans les capacités à accompagner un patient avec un mésusage d'alcool et corollairement un manque de formation et de support à ce sujet, c) les difficultés à orienter les patients dépistés en traitement spécialisé, d) la sensibilité des praticiens liée au thème de l'alcool et la peur d'entraver la relation thérapeutique avec le patient, e) l'idée que le fait d'intervenir par rapport à la consommation d'alcool ne fait pas partie du rôle du médecin de premier recours et f) la culture médicale qui n'inclut généralement pas les questionnaires standardisés dans la pratique (46-50).

En revanche, il existe des motifs d'espoir avec l'amélioration de la collaboration interdisciplinaire et le renforcement des compétences des médecins de premier recours dans le domaine du dépistage de l'administration de l'intervention brève (46). Ainsi, une formation spécifique au dépistage de la consommation d'alcool et de ses risques apparaît nécessaire au cours des études médicales et dans la formation continue des médecins et des professionnels de santé. D'autre part, une étude récente a révélé l'importance de rechercher l'usage de substances psychotropes (alcool et autres drogues) pour faciliter la prise en charge médicale, puisqu'une telle consommation influence la santé d'une part et les soins médicaux d'autre part (49). Cet argument pourrait être utilisé pour renforcer la motivation des médecins de premier recours à aborder la consommation d'alcool excessive. Enfin, le développement de systèmes de dépistage alternatifs (p. ex. systèmes électroniques) pourrait faciliter les politiques d'intervention et de prévention du mésusage d'alcool (46).

En conclusion, le repérage d'une consommation excessive d'alcool doit être systématique, est facilité par l'utilisation de questionnaire de dépistage et l'AUDIT C paraît avoir le meilleur rapport temps/efficacité. Une fois dépisté, le diagnostic doit être affiné, l'AUDIT complet ou le questionnaire FACE sont utiles pour distinguer les patients pour lesquels une intervention brève suffit en première intention des patients à qui il vaut mieux proposer une intervention spécialisée. L'enjeu principal est l'implémentation de cette recommandation qui est connue pour être très insuffisante tant en Europe qu'aux Etats-Unis. Différentes pistes facilitatrices ont été mises en évidence, ouvrant la voie à des projets de recherche visant à favoriser et à étudier l'implémentation de cette recommandation sur le terrain.

ANNEXES :

Questionnaire AUDIT.

Alcohol Use Disorder Identification Test à dix items, conçu pour dépister un usage d'alcool à risque ou nocif. Les questions portent sur les 12 derniers mois. Score > 6 chez la femme ou score > 7 chez l'homme : mésusage probable de l'alcool.

1. À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?

Jamais	[0]
1 fois par mois ou moins	[1]
2 à 4 fois par mois	[2]
2 à 3 fois par semaine	[3]
Au moins 4 fois par semaine	[4] []

2. Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?

1 ou 2	[0]
3 ou 4	[1]
5 ou 6	[2]
7 à 9	[3]
10 ou plus	[4] []

3. Au cours d'une même occasion, à quelle fréquence vous arrive-t-il de boire six verres standard ou plus ?

Jamais	[0]
Moins de 1 fois par mois	[1]
1 fois par mois	[2]
1 fois par semaine	[3]
Tous les jours ou presque	[4] []

4. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?

Jamais	[0]
Moins de 1 fois par mois	[1]
1 fois par mois	[2]
1 fois par semaine	[3]
Tous les jours ou presque	[4] []

5. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence le fait d'avoir bu de l'alcool vous a-t-il empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?

Jamais	[0]
Moins de 1 fois par mois	[1]
1 fois par mois	[2]
1 fois par semaine	[3]
Tous les jours ou presque	[4] []

6. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence, après une période de forte consommation, avez-vous dû boire de l'alcool dès le matin pour vous sentir en forme ?

Jamais	[0]
Moins de 1 fois par mois	[1]
1 fois par mois	[2]
1 fois par semaine	[3]
Tous les jours ou presque	[4] []

7. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou de regret après avoir bu ?

Jamais	[0]
Moins de 1 fois par mois	[1]
1 fois par mois	[2]
1 fois par semaine	[3]
Tous les jours ou presque	[4] []

8. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence avez-vous été incapable de vous souvenir de ce qui s'était passé la nuit précédente parce que vous aviez bu ?

Jamais	[0]
Moins de 1 fois par mois	[1]
1 fois par mois	[2]
1 fois par semaine	[3]
Tous les jours ou presque	[4] []

9. Vous êtes-vous blessé ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?

Non	[0]
Oui mais pas au cours de l'année écoulée	[2]
Oui, au cours de l'année	[4] []

10. Est-ce qu'un ami ou un médecin ou un autre professionnel de santé s'est déjà préoccupé de votre consommation d'alcool et vous a conseillé de la diminuer ?

Non	[0]
Oui mais pas au cours de l'année écoulée	[2]
Oui, au cours de l'année	[4] []

TOTAL	[]
--------------	-----

Questionnaire AUDIT - C.

Trois premières questions du Alcohol Use Disorder Identification Test pour le dépistage d'un usage d'alcool à risque. Score > 3 chez la femme ou score > 4 chez l'homme : mésusage probable de l'alcool.

1. À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?

Jamais	[0]
1 fois par mois ou moins	[1]
2 à 4 fois par mois	[2]
2 à 3 fois par semaine	[3]
Au moins 4 fois par semaine	[4] []

3. Au cours d'une même occasion, à quelle fréquence vous arrive-t-il de boire six verres standard ou plus ?

Jamais	[0]
Moins de 1 fois par mois	[1]
1 fois par mois	[2]
1 fois par semaine	[3]
Tous les jours ou presque	[4] []

2. Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?

1 ou 2	[0]
3 ou 4	[1]
5 ou 6	[2]
7 à 9	[3]
10 ou plus	[4] []

TOTAL []

Société Française d'Alcoologie. Mésusage de l'alcool: dépistage, diagnostic et traitement. Alcoologie et Addictologie. 2015 ; 37 (1) : 5-84

RÉFÉRENCES

1. Société Française d'Alcoologie. Mésusage de l'alcool: dépistage, diagnostic et traitement. *Alcoologie et Addictologie*. 2015;37(1):5-84.
2. Coulton S, Dale V, Deluca P, Gilvarry E, Godfrey C, Kaner E, et al. Screening for At-Risk Alcohol Consumption in Primary Care: A Randomized Evaluation of Screening Approaches. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*. 2017;52(3):312-7.
3. Alcohol use disorders : diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. NICE Clinical Guideline 115 London2011 [Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13337/53190/53190.pdf>].
4. Beck F, Guignard R, Obradovic I, Gautier A, Karila L. Le développement du repérage des pratiques addictives en médecine générale en France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2011;59(5):285-94.
5. Bouix JC, Gache P, Rueff B, Huas D. Parler d'alcool reste un sujet tabou: Connaissances, opinions, attitudes et pratiques de médecins généralistes français concernant l'alcool. *Rev Prat Med Gen*. 2002;16(588):1488-92.
6. Gache P, Michaud P, Landry U, Accietto C, Arfaoui S, Wenger O, et al. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a Screening Tool for Excessive Drinking in Primary Care: Reliability and Validity of a French Version. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*. 2005;29(11):2001-7.
7. Sobell LC, Brown J, Leo GI, Sobell MB. The reliability of the Alcohol Timeline Followback when administered by telephone and by computer. *Drug and Alcohol Dependence*. 1996;42(1):49-54.
8. Aertgeerts B, Buntinx F, Kester A. The value of the CAGE in screening for alcohol abuse and alcohol dependence in general clinical populations: a diagnostic meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(1):30-9.
9. Fiellin DA, Reid MC, O'Connor PG. Screening for alcohol problems in primary care: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2000;160(13):1977-89.
10. Dhalla S, Kopec JA. The CAGE questionnaire for alcohol misuse: a review of reliability and validity studies. *Clin Invest Med*. 2007;30(1):33-41.
11. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction*. 1993;88(6):791-804.
12. Aalto M, Alho H, Halme JT, Seppa K. AUDIT and its abbreviated versions in detecting heavy and *binge drinking* in a general population survey. *Drug Alcohol Depend*. 2009;103(1-2):25-9.
13. Gache P, Michaud P, Landry U, Accietto C, Arfaoui S, Wenger O, et al. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a screening tool for excessive drinking in primary care: reliability and validity of a French version. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29(11):2001-7.
14. Shields A, Caruso J. Reliability generalization of the alcohol use disorders identification test. *Educational and Psychological Measurement*. 2003;63(3):404-13.
15. Berner MM, Kriston L, Bentele M, Harter M. The alcohol use disorders identification test for detecting at-risk drinking: a systematic review and meta-analysis. *J Stud Alcohol Drugs*. 2007;68(3):461-73.
16. Kuitunen-Paul S, Roerecke M. Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) and mortality risk: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2018;72(9):856-63.
17. Kriston L, Holzel L, Weiser AK, Berner MM, Harter M. Meta-analysis: are 3 questions enough to detect unhealthy alcohol use? *Ann Intern Med*. 2008;149(12):879-88.
18. Meneses-Gaya C, Zuardi AW, Loureiro SR, Hallak JE, Trzesniak C, de Azevedo Marques JM, et al. Is the full version of the AUDIT really necessary? Study of the validity and internal construct of its abbreviated versions. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010;34(8):1417-24.
19. Burns E, Gray R, Smith LA. Brief screening questionnaires to identify problem drinking during pregnancy: a systematic review. *Addiction*. 2010;105(4):601-14.
20. Dawson DA, Grant BF, Stinson FS. The AUDIT-C: screening for alcohol use disorders and risk drinking in the presence of other psychiatric disorders. *Compr Psychiatry*. 2005;46:405-16.
21. Aalto M, Alho H, Halme JT, Seppa K. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) and its derivatives in screening for heavy drinking among the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(9):881-5.
22. Rubinsky AD, Dawson DA, Williams EC, Kivlahan DR, Bradley KA. AUDIT-C scores as a scaled marker of mean daily drinking, alcohol use disorder severity, and probability of alcohol dependence in a U.S. general population sample of drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013;37(8):1380-90.
23. Harris AH, Bradley KA, Bowe T, Henderson P, Moos R. Associations between AUDIT-C and mortality vary by age and sex. *Popul Health Manag*. 2010;13(5):263-8.
24. Mitchell AJ, Bird V, Rizzo M, Hussain S, Meader N. Accuracy of one or two simple questions to identify alcohol-use disorder in primary care: a meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2014;64(624):e408-18.
25. Dewost AV, Michaud P, Arfaoui S, Gache P, Lancrenon S. Fast alcohol consumption evaluation: a screening instrument adapted for French general practitioners. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30(11):1889-95.

26. Coulton S, Drummond C, James D, Godfrey C, Bland JM, Parrott S, et al. Opportunistic screening for alcohol use disorders in primary care: comparative study. *BMJ*. 2006;332(7540):511-7.
27. Fagan KJ, Irvine KM, McWhinney BC, Fletcher LM, Horsfall LU, Johnson L, et al. Diagnostic sensitivity of carbohydrate deficient transferrin in heavy drinkers. *BMC gastroenterology*. 2014;14:97.
28. Fujii H, Nishimoto N, Yamaguchi S, Kurai O, Miyano M, Ueda W, et al. The Alcohol Use Disorders Identification Test for Consumption (AUDIT-C) is more useful than pre-existing laboratory tests for predicting hazardous drinking: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2016;16:379.
29. Methuen T, Kylanpää L, Kekalainen O, Halonen T, Tukiainen E, Sarna S, et al. Disialotransferrin, determined by capillary electrophoresis, is an accurate biomarker for alcoholic cause of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2007;34(4):405-9.
30. Ohtsuka T, Tsutsumi M, Fukumura A, Tsuchishima M, Takase S. Use of serum carbohydrate-deficient transferrin values to exclude alcoholic hepatitis from non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29(12 Suppl):236S-9S.
31. Viel G, Boscolo-Berto R, Cecchetto G, Fais P, Nalesso A, Ferrara SD. Phosphatidylethanol in blood as a marker of chronic alcohol use: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2012;13(11):14788-812.
32. Wurst FM, Thon N, Yegles M, Schruck A, Preuss UW, Weinmann W. Ethanol metabolites: their role in the assessment of alcohol intake. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015;39(11):2060-72.
33. Staufer K, Andresen H, Vettorazzi E, Tobias N, Nashan B, Sterneck M. Urinary ethyl glucuronide as a novel screening tool in patients pre- and post-liver transplantation improves detection of alcohol consumption. *Hepatology*. 2011;54(5):1640-9.
34. Piano S, Marchioro L, Gola E, Rosi S, Morando F, Cavallin M, et al. Assessment of alcohol consumption in liver transplant candidates and recipients: the best combination of the tools available. *Liver Transpl*. 2014;20(7):815-22.
35. Sterneck M, Yegles M, Rothkirch von G, Staufer K, Vettorazzi E, Schulz KH, et al. Determination of ethyl glucuronide in hair improves evaluation of long-term alcohol abstinence in liver transplant candidates. *Liver Int*. 2014;34(3):469-76.
36. Allen JP, Wurst FM, Thon N, Litten RZ. Assessing the drinking status of liver transplant patients with alcoholic liver disease. *Liver Transpl*. 2013;19(4):369-76.
37. Staufer K, Yegles M. Biomarkers for detection of alcohol consumption in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2016;22(14):3725-34.
38. Kaner EF, Dickinson HO, Beyer F, Pienaar E, Schlesinger C, Campbell F, et al. The effectiveness of brief alcohol interventions in primary care settings: a systematic review. *Drug Alcohol Rev*. 2009;28(3):301-23.
39. Kaner EF, Beyer F, Dickinson HO, Pienaar E, Campbell F, Schlesinger C, et al. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2):CD004148.
40. Bien TH, Miller WR, Tonigan JS. Brief interventions for alcohol problems: a review. *Addiction*. 1993;88(3):315-35.
41. Miller WR, Wilbourne PL. Mesa Grande: a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders. *Addiction*. 2002;97(3):265-77.
42. Wechsler H, Davenport A, Dowdall G, Moeykens B, Castillo S. Health and behavioral consequences of binge drinking in college. A national survey of students at 140 campuses. *JAMA*. 1994;272(21):1672-7.
43. Dawson DA. Defining risk drinking. *Alcohol Res Health*. 2011;34(2):144-56.
44. Anderson P, Bendtsen P, Spak F, Reynolds J, Drummond C, Segura L, et al. Improving the delivery of brief interventions for heavy drinking in primary health care: outcome results of the Optimizing Delivery of Health Care Intervention (ODHIN) five-country cluster randomized factorial trial. *Addiction*. 2016;111(11):1935-45.
45. van Beurden I, Anderson P, Akkermans RP, Grol RP, Wensing M, Laurant MG. Involvement of general practitioners in managing alcohol problems: a randomized controlled trial of a tailored improvement programme. *Addiction*. 2012;107(9):1601-11.
46. Bazzi A, Saitz R. Screening for Unhealthy Alcohol Use. *JAMA*. 2018;320(18):1869-71.
47. Le KB, Johnson JA, Seale JP, Woodall H, Clark DC, Parish DC, et al. Primary care residents lack comfort and experience with alcohol screening and brief intervention: a multi-site survey. *J Gen Intern Med*. 2015;30(6):790-6.
48. Johnson M, Jackson R, Guillaume L, Meier P, Goyer E. Barriers and facilitators to implementing screening and brief intervention for alcohol misuse: a systematic review of qualitative evidence. *J Public Health (Oxf)*. 2011;33(3):412-21.
49. McNeely J, Kumar PC, Rieckmann T, Sedlander E, Farkas S, Chollak C, et al. Barriers and facilitators affecting the implementation of substance use screening in primary care clinics: a qualitative study of patients, providers, and staff. *Addict Sci Clin Pract*. 2018;13(1):8.
50. Nygaard P, Aasland OG. Barriers to implementing screening and brief interventions in general practice: findings from a qualitative study in Norway. *Alcohol Alcoholism*. 2011;46(1):52-60.

2

PROFIL DE CONSOMMATION (DÉFINITIONS, PROBLÉMATIQUE DES SEUILS, MODALITÉS DE CONSOMMATION, ÂGE, SEXE), *BINGE DRINKING* ET FOIE

Auteurs : François Bailly, hépatologue (Lyon) et Amandine Luquiens, addictologue (Villejuif)

RECOMMANDATIONS

Il est recommandé de dépister la pratique du *binge drinking* en tant que mode de consommation à risque, en particulier dans les populations adolescentes et jeunes adultes. Il est toujours recommandé d'explorer les autres modes de consommation d'alcool.

G1+ / ACCORD FORT

Il est recommandé de diffuser une information en population générale sur les risques liés à la pratique du *binge drinking*, notamment en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire et d'accidents physiques et psychologiques.

G1+ / ACCORD FORT

Les experts recommandent de conduire des études prospectives explorant précisément les conséquences de la pratique du *binge drinking* sur le foie.

AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

INTRODUCTION : DÉFINITIONS DU *BINGE DRINKING*

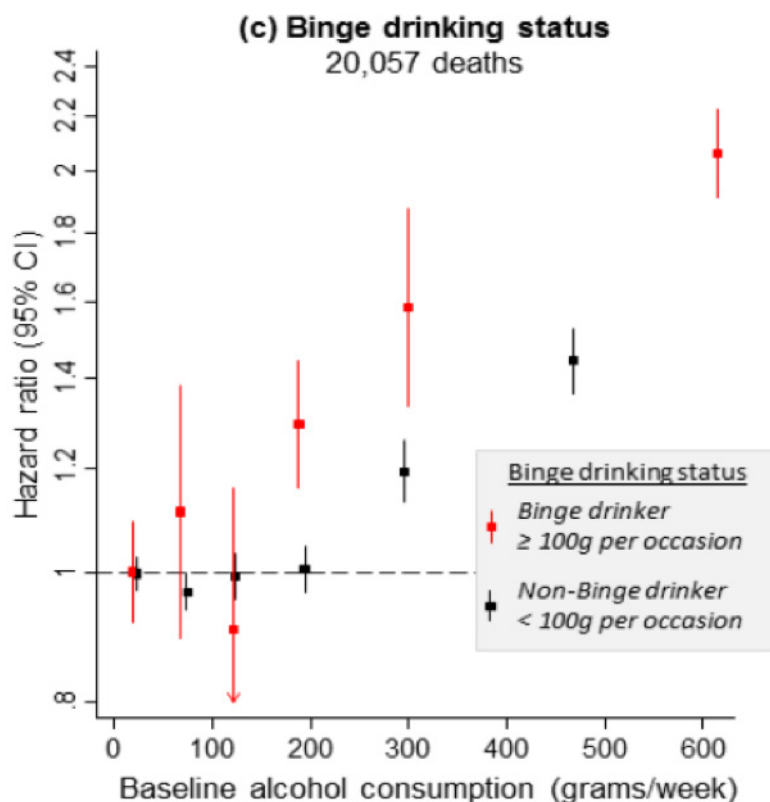
Plusieurs revues de la littérature ont été faites portant soit sur la population générale (1), soit plus spécifiquement en milieu étudiant (2) afin de recenser les différentes définitions du *binge drinking*. La définition du *binge drinking* variait considérablement dans la littérature en fonction des auteurs. Ces variations concernaient principalement trois points : (i) la quantité d'alcool consommée par épisode de *binge drinking* selon le sexe (ii) la durée de chaque épisode de *binge drinking*, et (iii) la période pendant laquelle le *binge drinking* a été évalué. La plupart (57,5 %) des publications en milieu étudiant ont utilisé la définition de 4 à 5 verres standard (pour les femmes/hommes) en un épisode de *binge drinking* alors que 20 % des publications ont utilisé une définition de 5 verres standards ou plus par épisode de *binge drinking* (hommes ou femmes). La définition habituelle de 4 à 5 verres standards par épisode a été utilisée dans quatre pays différents : États-Unis, Pays-Bas, France et Espagne. Or, ces pays n'ont pas la même définition des verres standards : pour la France, les Pays-Bas et l'Espagne, une boisson standard est définie par 10g d'alcool par verre alors que pour les États-Unis, elle est de 14g d'alcool par verre. La pertinence de ce seuil a été elle-même largement débattue (3, 4). Quoi qu'il en soit, le NIAAA (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) comme le SAMHSA (Substance Abuse and Mental Health Services Administration) ont défini le *binge drinking* comme la consommation d'alcool typiquement en moins de 2h, de 4 à 5 verres standards selon le sexe, correspondant habituellement d'après le NIAAA à une concentration sanguine de 0,8 g/L d'alcoolémie. C'est aussi cette définition, la plus consensuelle, qui a été validée par l'EASL dans les recommandations de 2018. Une autre pratique de consommation importante est représentée par le « heavy episodic drinking » que l'on peut traduire par « consommation importante épisodique » et qui correspond à la prise de 60g d'alcool pur en une occasion.

Il est à noter que le diagnostic de trouble de l'usage de l'alcool tel que défini par le DSM-IV et par le DSM-V ne couvre pas plus de 68% des patients pratiquant le *binge drinking* quotidien (5), ce qui souligne que la classification DSM identifie de manière imparfaite les sujets pratiquant le *binge drinking*.

ARGUMENTAIRE

Quelle que soit sa définition, la prévalence du *binge drinking* est considérée comme élevée dans la plupart des pays pour lesquels des données sont disponibles, à l'exception de la Chine où la prévalence est plus faible. En ce qui concerne les populations étudiantes et si l'on exclut les étudiants chinois, la prévalence du *binge drinking* sur une période d'au moins deux semaines varie de 21,9% à 86% chez les hommes, et de 15,4% à 64,6% chez les femmes (1). Une légère tendance à la baisse a été rapportée sur la dernière enquête nationale chez les jeunes de 17 ans. La question de l'exploration précise complémentaire du mode de consommation considéré comme typique « hors épisodes de *binge drinking* » est indispensable pour différencier les risques spécifiques à chaque mode de consommation. Il a été montré que les étudiants ne considéraient pas les épisodes de *binge drinking* comme leur consommation d'un jour « typique » tel qu'interrogé par l'AUDIT (6). Par ailleurs, il est important de noter que, si la notion de *binge drinking* est souvent évoquée comme un mode de consommation chez les adolescents et jeunes adultes, il n'est pas leur apanage. Le *binge drinking* apparaît aussi comme un mode de consommation fréquent chez l'adulte et en augmentation chez le sujet âgé (7), associé dans ce cas à des surrisques spécifiques. De plus, il apparaît difficile dans la littérature existante de distinguer les binge drinkers « isolés » des binge drinkers ayant par ailleurs des consommations importantes régulières. En d'autres termes, selon les méthodes utilisées, il y aurait un risque à décrire sous l'intitulé *binge drinking* des personnes présentant des consommations importantes régulières, qui correspondent en fait à une définition plus classique des sujets alcoolodépendants. Par exemple, l'étude de Wood a pu montrer un surrisque de mortalité toutes causes confondues, chez les sujets pratiquant le *binge drinking* (avec une définition arbitraire de 100 g par occasion), à consommation hebdomadaire équivalente ; mais on voit graphiquement que l'effet délétère de la modalité de consommation *binge drinking* par rapport aux sujets ne pratiquant pas le *binge drinking* ne s'exprime qu'au-delà de 200g par semaine (figure 1) (8).

Figure 1 (8) : Association entre la consommation d'alcool (g/sem) et la mortalité globale selon la pratique ou non du *binge drinking*.

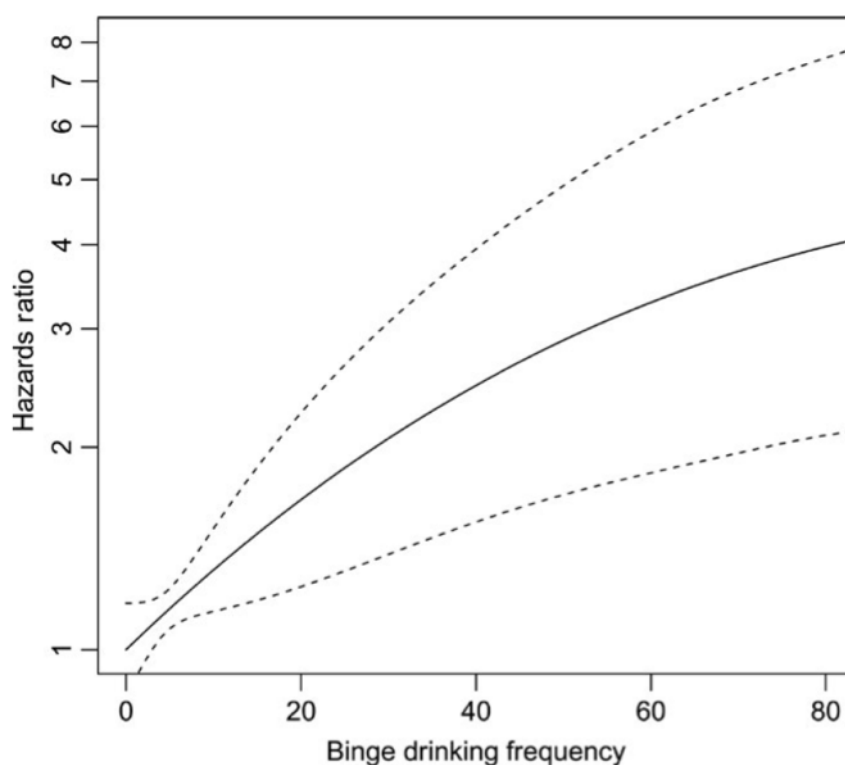


On pourrait en déduire que, chez les patients ayant une consommation d'alcool très importante, les consommations massives répétées semblent être un mode de consommation particulièrement risqué.

Au-delà des conséquences hépatiques, ce sont surtout les conséquences aiguës du *binge drinking* en matière de prise de risque comportementale qui ont été initialement documentées (9). Jusque récemment, ce sont aussi ces conséquences qui ont été mises en avant dans la plupart des messages de prévention grand public (10). Ainsi, même en ajustant sur le diagnostic de trouble de l'usage de l'alcool, il a été démontré que les sujets ayant le plus de consommation de type *binge drinking* en termes de fréquence et quantité avaient le plus haut surrisque de conduite en état d'ivresse dans l'année écoulée, le plus haut risque de bagarre physique, de passage aux urgences et d'arrestation (11), par rapport aux consommateurs sans *binge drinking* et aux sujets abstinents. Il a aussi été rapporté que le *binge drinking* était un facteur de risque indépendant de subir une agression sexuelle (12), et que l'alcool était rapporté comme mode de neutralisation des capacités à se défendre dans plus de 50% des agressions sexuelles chez les étudiants, bien supérieur au simple usage de la force physique. Chez les femmes, le *binge drinking* augmenterait le risque de contracter une infection sexuellement transmissible, de grossesse non désirée, de fausse couche et de faible poids de l'enfant à la naissance (13). Plus récemment, des conséquences à moyen et long terme ont été mises en évidence : sur la qualité de vie, en lien avec l'intensité et la fréquence des épisodes de *binge drinking*, le sommeil, les performances scolaires (6), mais aussi l'impact du *binge drinking* sur le fonctionnement et les structures cérébrales. Il a été décrit une moindre épaisseur et un plus faible volume du cortex préfrontal et des régions cérébelleuses, et un développement ralenti de la substance blanche. Une activité cérébrale élevée dans les régions fronto-pariétales a été décrite lors des tâches de mémoire de travail, d'apprentissage verbal et de contrôle inhibiteur (14). En pratique on retrouve surtout un effet sur la mémoire, mais aussi un défaut d'inhibition qui pourrait être en partie préexistant (15). Des effets cardiovasculaires ont également été rapportés y compris chez les 18-30 ans, de mécanisme encore incertain : le *binge drinking* pourrait induire un stress oxydatif, des lésions vasculaires et être pro-athérogène (16).

En population générale, la pratique du *binge drinking* est associée à un risque de décompensation hépatique qui augmente avec la fréquence des épisodes de *binge drinking* dans l'année écoulée, après ajustement sur la quantité consommée dans le mois et l'âge (Figure 2). Toutefois, contrairement à l'étude de Wood, l'ajustement n'a pas été réalisé sur le niveau de consommation global, ce qui ne permet pas de statuer solidement que ce surrisque existe bien chez des buveurs ayant au total une consommation < 200 g par semaine (figure 2) (5).

Figure 2 (17) : Risque de décompensation hépatique en fonction du nombre d'épisodes annuels de *binge drinking* (≥ 5 verres (12g) par occasion) en comparaison avec des sujets rapportant une consommation minimale. Analyse ajustée pour la consommation moyenne d'alcool (g/j) et pour l'âge.



Il est toutefois important de noter que la consommation d'alcool épisodique est associée à un risque plus faible que la consommation quotidienne d'alcool, et ce seulement chez les hommes (RR=0,56 (IC 95% : 0,37-0,85)). Ceci n'a pas été démontré chez les femmes (18). Les buveurs quotidiens semblent avoir un net surrisque de cirrhose par rapport aux buveurs moins fréquents : RR respectivement de 1,34 (IC 95 % : 0,67 - 2,67) chez ceux qui boivent moins d'un jour par semaine, 1,30 (IC 95 % : 0,59 - 2,87), pour une consommation d'un jour par semaine, de 1,43 (IC 95 % : 0,84 - 2,43) pour une consommation de 5 à 6 jours par semaine et de 3,65 (IC 95 % : 2,39 - 5,55) pour une consommation quotidienne (19).

Toutefois, il a été souligné qu'il était difficile de différencier la part respective du surrisque attribuable à la fréquence des consommations et à la quantité d'alcool consommée, ces deux paramètres interagissant de façon évidente et ayant probablement un impact cumulé.

Des données sur les trajectoires de consommation ont émergé. En particulier, il a été mis en évidence un risque relatif de poursuite des consommations sur un mode de *binge drinking* à l'âge adulte jeune en cas de *binge drinking* durant l'adolescence de 2,3 (IC 95% : 1,8-3,0) chez les hommes et 3,4 (IC 95% : 2,4-4,8) chez les femmes (20). Il paraît important de noter que chez les 55-65 ans, les personnes anciennement buveuses modérées initiant

une consommation d'alcool importante épisodique présenteraient 20 ans plus tard un surrisque de mortalité de plus de 2 par rapport à ceux ne s'engageant pas dans cette modalité de consommation (21). Il est important de noter que l'impact observé du *binge drinking* concerne souvent les consommations sur la tranche de vie la plus récente (pour des questions méthodologiques). Le manque de données de morbi-mortalité relatives aux trajectoires de consommation sur la survenue des maladies du foie pourrait biaiser la vue d'ensemble et reste à documenter. La répétition et donc la fréquence des épisodes semblent cependant associées à l'impact du *binge drinking* sur l'état de santé et la qualité de vie.

Malgré les limites méthodologiques des études s'intéressant à l'impact du *binge drinking* et même s'il est très difficile d'affirmer que cet impact est indépendant du volume d'alcool consommé, on constate que toutes les études rapportent un impact péjoratif du *binge drinking* sur la survie et le développement des hépatopathies. Même si cet impact pourrait être un simple marqueur d'un trouble plus sévère de l'usage d'alcool ou d'un volume de consommation plus important, des études récentes, dans les modèles animaux et chez l'homme, sont en faveur d'une toxicité hépatique directe de la pratique du *binge drinking*. Cette toxicité paraît médiée par différents mécanismes liés à l'absorption massive et rapide d'alcool caractérisant cette pratique. Le *binge drinking* est associé à une augmentation de la perméabilité intestinale favorisant les translocations bactériennes et augmentant les concentrations sériques d'endotoxines contribuant à la toxicité hépatique (22). Il augmente la glycémie à jeun chez les non-diabétiques et favorise l'insulino-résistance. Il induit ainsi une stéatose rapide, notamment en modifiant l'expression des gènes modulant le stockage des acides gras intra-hépatiques et possiblement par une neuromodulation impliquant la voie de l'adénosine et le système nerveux sympathique (23, 24). Le *binge drinking* a enfin un impact immunitaire complexe induisant une réponse pro-inflammatoire initiale suivie d'une phase d'immunodépression en partie liée à une surexpression des récepteurs PD1 (25).

Cependant, que cet impact péjoratif du *binge drinking* sur la survie et l'atteinte hépatique soit lié à un risque spécifique ou soit le reflet d'une consommation plus importante, son identification et sa prise en charge précoce paraissent recommandées. Des études spécifiques explorant les conséquences hépatiques du *binge drinking* à court et long terme sont nécessaires.

RÉFÉRENCES

1. Rolland B, Naassila M. *Binge Drinking*: Current Diagnostic and Therapeutic Issues. *CNS drugs*. 2017;31(3):181-6.
2. Bonfils NA. Rôle du genre dans le *binge drinking* en milieu étudiant Université PARIS DESCARTES; 2018.
3. Pearson MR, Kirouac M, Witkiewitz K. Questioning the validity of the 4+/5+ binge or heavy drinking criterion in college and clinical populations. *Addiction* (Abingdon, England). 2016;111(10):1720-6.
4. Labhart F, Livingston M, Engels R, Kuntsche E. After how many drinks does someone experience acute consequences-determining thresholds for *binge drinking* based on two event-level studies. *Addiction* (Abingdon, England). 2018;113(12):2235-44.
5. Verges A, Ellingson JM, Schroder SA, Slutske WS, Sher KJ. Intensity of Daily Drinking and Its Relation to Alcohol Use Disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2018;42(9):1674-83.
6. Luquiers A, Falissard B, Aubin HJ. Students worry about the impact of alcohol on quality of life: Roles of frequency of *binge drinking* and drinker self-concept. *Drug Alcohol Depend*. 2016;167:42-8.
7. Han BH, Moore AA, Sherman SE, Palamar JJ. Prevalence and correlates of *binge drinking* among older adults with multimorbidity. *Drug Alcohol Depend*. 2018;187:48-54.
8. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*. 2018;391(10129):1513-23.
9. Kuntsche E, Kuntsche S, Thrul J, Gmel G. Binge drinking: Health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychol Health*. 2017;32(8):976-1017.
10. CFES, Inpes. Campagnes de lutte contre la consommation excessive d'alcool CFES/Inpes - Récapitulatif 2015 [Available from: <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/alcool/pdf/campagnes-alcool-v2.pdf>].
11. Hingson RW, Zha W, White AM. Drinking Beyond the Binge Threshold: Predictors, Consequences, and Changes in the U.S. *Am J Prev Med*. 2017;52(6):717-27.
12. Mellins CA, Walsh K, Sarvet AL, Wall M, Gilbert L, Santelli JS, et al. Sexual assault incidents among college undergraduates: Prevalence and factors associated with risk. *PLoS One*. 2017;12(11):e0186471.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: binge drinking among women and high school girls--United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013 Jan 11;62(1):9-13.
14. Cservenka A, Brumback T. The Burden of Binge and Heavy Drinking on the Brain: Effects on Adolescent and Young Adult Neural Structure and Function. *Front Psychol*. 2017;8:1111.
15. Waszkiewicz N, Galinska-Skok B, Nestsiarovich A, Kulak-Bejda A, Wilczynska K, Simonienko K, et al. Neurobiological Effects of Binge Drinking Help in Its Detection and Differential Diagnosis from Alcohol Dependence. *Dis Markers*. 2018 ;2018:5623683.
16. Piano MR, Mazzucco A, Kang M, Phillips SA. Cardiovascular Consequences of *Binge Drinking*: An Integrative Review with Implications for Advocacy, Policy, and Research. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017;41(3):487-96.
17. Aberg F, Helenius-Hietala J, Puukka P, Jula A. *binge drinking* and the risk of liver events: A population-based cohort study. *Liver Int*. 2017;37(9):1373-81.
18. Kamper-Jorgensen M, Gronbaek M, Tolstrup J, Becker U. Alcohol and cirrhosis: dose--response or threshold effect? *J Hepatol*. 2004;41(1):25-30.
19. Askgaard G, Gronbaek M, Kjaer MS, Tjonneland A, Tolstrup JS. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: a prospective cohort study. *J Hepatol*. 2015;62(5):1061-7.
20. McCarty CA, Ebel BE, Garrison MM, DiGiuseppe DL, Christakis DA, Rivara FP. Continuity of binge and harmful drinking from late adolescence to early adulthood. *Pediatrics*. 2004;114(3):714-9.
21. Holahan CJ, Schutte KK, Brennan PL, Holahan CK, Moos RH. Episodic heavy drinking and 20-year total mortality among late-life moderate drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014;38(5):1432-8.
22. Bala S, Marcos M, Gattu A, Catalano D, Szabo G. Acute *binge drinking* increases serum endotoxin and bacterial DNA levels in healthy individuals. *PLoS One*2014; 9:e96864.
23. Llerena S, Arias-Loste MT, Puente A, Cabezas J, Crespo J, Fabrega E. *binge drinking*: Burden of liver disease and beyond. *World J Hepatol* 2015; 28; 7(27): 2703-2715
24. Ibars M, Maier MT, Yulyaningsih E, Perez L, Cheang R, Vilhelmsson A, Louie SM, Wegner SA, Yuan X, Eltzschig HK, Hopf FW, Nomura DK, Koliwad SK, Xu AW. Neuronal modulation of hepatic lipid accumulation induced by binge-like drinking. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020; 318(5):E655-E666.
25. Perez-García A, Arroyo-Valerio AG, Bustos-Esquivel MA, Quispe-Siccha RM, Zaldivar-Fujigaki JL, Pacheco-Yepez J, Kershenovich D, Lopez-Alvarenga JC, Hernandez-Ruiz J. Young adult binge drinkers have immunophenotypical disarrangements in peripheral natural killer cells *Alcohol*. 2019; 81, 70-78

3 | GESTION DE LA RÉDUCTION DES RISQUES : OBJECTIFS SELON LA PRÉSENCE OU NON D'UNE CIRRHOSE

Auteurs : Benjamin Rolland, addictologue (Lyon) et Nathalie Ganne-Carrié, hépatologue (Bobigny) avec la participation de François Bailly, hépatologue (Lyon) et Amandine Luquiens, addictologue (Villejuif)

RECOMMANDATION N°1

Une consommation quotidienne d'alcool est associée à des risques pour la santé qui sont proportionnels à la quantité ingérée. Bien que cette toxicité ne concerne pas uniformément tous les organes, le risque global existe dès 1 à 2 unités standard par jour.

G1+ / ACCORD FORT

RECOMMANDATION N°2

A titre de repère, on peut proposer de ne pas dépasser une consommation d'alcool hebdomadaire de 10 verres en population générale pour éviter les risques globaux pour la santé.

G2+ / ACCORD FORT

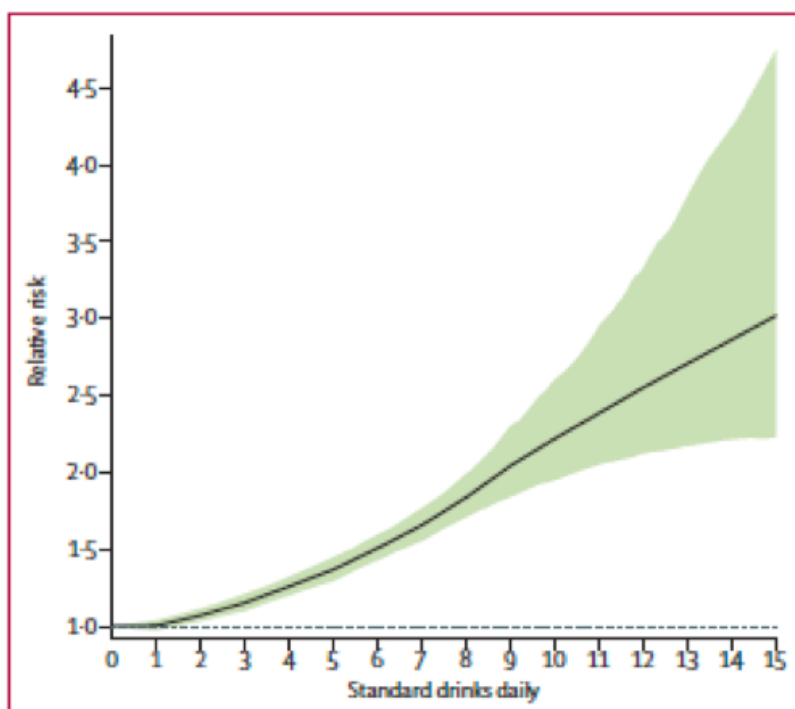
En termes de mortalité, l'alcool serait responsable d'environ 10% des décès soit 2,8 millions de décès en 2016 à l'échelle mondiale (1) et environ 40 à 50 000 décès annuels en France. Deuxième facteur de risque évitable de cancers en France - juste après le tabac - l'alcool est classé comme « agent cancérigène avéré pour l'homme » par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) depuis 1988. L'alcool serait responsable de 11% des cancers chez les hommes et de 4,5% des cancers chez les femmes. Parmi la totalité des nouveaux cas de cancers survenus en 2015 en France, environ 28 000 cas seraient directement imputables à l'alcool, les sites les plus à risque étant le sein et le tractus digestif (voies aérodigestives supérieures, œsophage, côlon, foie).

Il n'existe aucun seuil clair en deçà duquel on peut affirmer que la consommation d'alcool ne présente pas de danger pour la santé. En effet, toute consommation régulière d'alcool, même faible, risque d'entraîner des conséquences pathologiques. Les risques pour la santé débutent dès la consommation régulière d'un verre par jour, et augmentent proportionnellement à la dose de manière rapide, quel que soit le type de boisson alcoolisée (figure 1)(1). Par exemple, la consommation quotidienne de faibles quantités d'alcool, c'est-à-dire entre 12,5 g/j(2) à 25 g/j(3), est associée à une augmentation significative des risques de cancer de la cavité buccale, du larynx, l'œsophage (2, 3), et du sein chez la femme (2). Pour ces localisations, les risques relatifs de cancers augmentent parallèlement à la consommation quotidienne estimée selon 3 tranches - faible ($\leq 12,5$ g), modérée (≤ 50 g) et importante (> 50 g) – passant :

- pour les cancers de la sphère ORL de 1,13 (IC 95% 1,00–1,26) à 1,83 (1,62–2,07) puis 5,13 (4,31–6,10)
- pour les cancers épidermoïdes de l'œsophage de 1,26 (1,06–1,50) à 2,23 (1,87–2,65) et 4,95 (3,86–6,34)
- pour les cancers du sein chez la femme de 1,04 (1,01–1,07) à 1,23 (1,19–1,28) puis 1,61 (1,33–1,94)(2).

En dehors des cancers, l'alcool augmente aussi très significativement les risques de nombreuses autres pathologies ou accidents notamment d'accident vasculaire cérébral hémorragique et d'accident de la voie publique (1).

Figure 1. Risque relatif pondéré de l'alcool pour toutes les causes attribuables en fonction du nombre de verres standards consommés par jour (1)



Compte tenu de ses effets nocifs sur la santé, réduire la consommation d'alcool est une priorité de santé publique, en France comme en Europe (campagnes de prévention, PNNS, loi Evin, programmes de recherche, etc.). En 2017, Santé Publique France et l'INCa ont publié une modélisation mathématique tentant de définir quels pouvaient être les niveaux moyens de consommation d'alcool associés à un risque absolu de mortalité liée à l'alcool de 1% et 1‰ respectivement (4). Ces seuils de mortalité absolue ont été définis par consensus, comme des seuils « acceptables » au sein d'une société. La modélisation française a observé que le niveau moyen de consommation d'alcool (vie entière) pour un risque absolu de mortalité liée à l'alcool de 1‰ était de 6 g/jour (IC95% : 4 à 10) pour les femmes, et 8 g/jour (IC95% : 5 à 13) pour les hommes, tandis qu'un risque absolu de mortalité liée à l'alcool de 1% était de 17 g/jour pour les femmes (IC95% : 15 à 22), et 27 g/jour pour les hommes (IC95% : 23 à 32). Ces conclusions étaient très similaires à celles de modélisations identiques, réalisées à partir des données d'autres pays européens (5).

Sur la base synthétisée de ces travaux, Santé Publique France et un groupe d'experts indépendants ont proposé des « repères » de consommation pour la population générale : **ne pas dépasser deux verres (20g d'alcool) par jour avec au moins deux jours par semaine sans consommation (6)**. *Il faut souligner que ces seuils ne sont pas basés sur des chiffres formels et qu'ils n'ont été proposés que pour servir de repère. Santé Publique France a souhaité émettre des recommandations valables quel que soit le sexe et simples à appliquer. En considérant qu'il ne faut pas dépasser 2 verres standard par jour avec 2 jours par semaine sans consommation, cela donne en effet 10 verres par semaine au maximum. Ce seuil est discutable car non formellement établi par les études. Il a néanmoins l'intérêt de délivrer un message simple en population générale.*

1. RISQUES DE MALADIE DU FOIE ET DE CANCER PRIMITIF DU FOIE LIÉS À L'ALCOOL

RECOMMANDATION N°3

Concernant spécifiquement le risque de cirrhose liée à l'alcool, il est recommandé de ne pas dépasser une consommation de 14 verres par semaine chez la femme et 21 verres par semaine chez l'homme.

G2+ / ACCORD FORT

RECOMMANDATION N°4

Malgré l'absence de données spécifiques au risque hépatique, on peut proposer d'observer au moins une journée sans alcool au cours de chaque semaine.

AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

LIEN ENTRE QUANTITÉ D'ALCOOL CONSOMMÉ ET RISQUE DE CIRRHOSE

Les seuils de consommation à risque sont difficiles à définir précisément, car très variables dans la littérature et non consensuels, débutant apparemment dès 1 verre standard/ jour (1), la définition elle-même du verre standard étant variable d'un pays (et donc d'une publication) à l'autre (7). Le seuil médian de 2 verres standard par jour apparaît associé au risque de cirrhose. Ainsi, deux méta-analyses observent un risque relatif de cirrhose de 2,9 (IC95% : 2,7-3,1) (3) et 4,9 (IC95% 4,0-6,2) (8) pour des consommations quotidiennes de l'ordre de 25 et 24 grammes d'alcool pur respectivement, soit un peu plus de deux verres standard français. Les risques de maladie du foie liés à l'alcool augmentent proportionnellement avec la quantité d'alcool consommée (effet-dose) (1). Pour les sujets consommant entre 24 et 60 g/ jour, le risque relatif de cirrhose augmente très significativement et atteint 12,5 (IC95% 8,8-17,7) (8).

INFLUENCE DU SEXE

Dans tous les pays et toutes les cultures les femmes consomment moins souvent d'alcool et en quantité moindre que les hommes. Cette différence est plus marquée pour les consommations à risque et pour le *binge drinking*. On estime au niveau mondial que 66% des femmes sont abstinentes durant toute leur vie contre 45% des hommes (9). En Europe, cette différence varie selon les pays et elle semble se réduire depuis quelques années en particulier chez les jeunes et les adolescents. Cette différence est moins importante lorsque les femmes ont un niveau socio-économique plus élevé (9).

En France, dans la population adulte, la consommation d'alcool demeure plus importante chez les hommes qui étaient en 2010 trois fois plus nombreux à être buveurs quotidiens que les femmes (15% vs 5%) et deux fois plus nombreux à boire de l'alcool au moins une fois par semaine (63% vs 36%) (10). Parmi les personnes déclarant avoir une consommation d'alcool hebdomadaire, les hommes de moins de 35 ans sont les plus concernés, tandis que la prévalence est maximale pour les femmes âgées de 18 à 25 ans. Cette situation pose le problème de la consommation durant la grossesse et incite à renforcer les messages de prévention à destination des femmes enceintes. Des études européennes rapportent en effet que 25% à 50% des femmes enceintes poursuivraient leur consommation d'alcool durant la grossesse (11, 12).

Le type de consommation est classiquement différent chez les femmes, qui boivent plus de vin et moins de bière, plutôt au moment des repas et moins dans les lieux publics. Cette différence semble cependant moins présente dans les pays d'Europe de l'Ouest dont la France où le vin est la boisson la plus consommée en général (39%) devant la bière (21%) et les spiritueux (16%) (11).

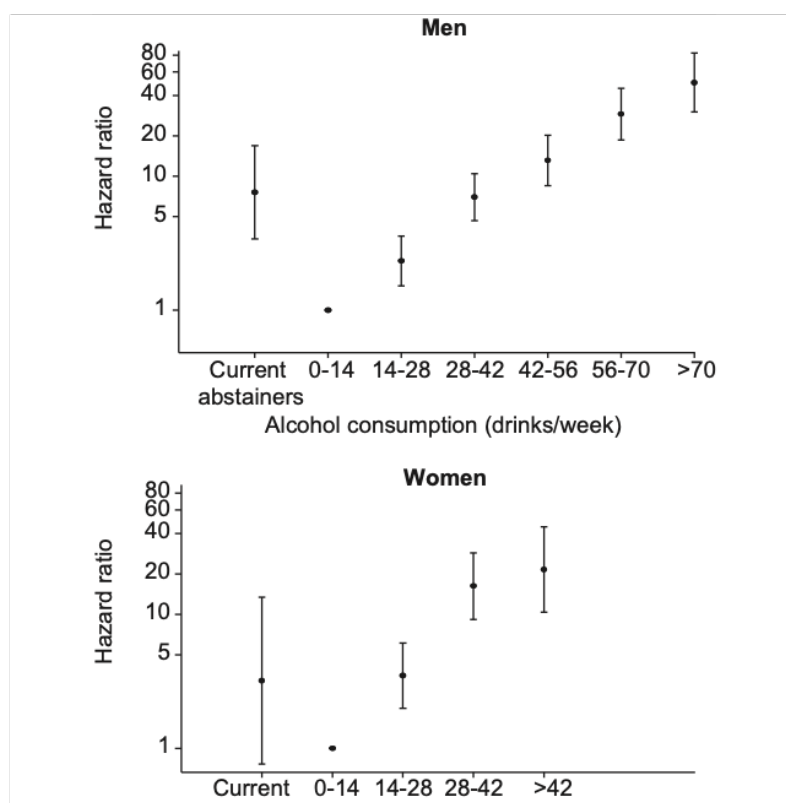
Parallèlement, l'impact de la consommation d'alcool sur la morbidité et la mortalité est plus élevé chez les femmes. Cette toxicité accrue, bien connue, est en partie expliquée par une activité alcool déshydrogénase gastrique moins importante, par un volume de distribution plus faible et par un impact hormonal possible chez les femmes (13, 14).

Même si les seuils sont discutés et varient selon les études, il apparaît clairement qu'à consommation d'alcool identique, les femmes ont un risque plus élevé que les hommes d'évolution vers la cirrhose et de mortalité hépatique (8). Dans une étude prospective récente analysant l'impact des consommations d'alcool sur l'incidence de la cirrhose, les rapports de risque, par rapport à des sujets consommant moins de 14 unités d'alcool par semaine, étaient de 2,33 (IC à 95%: 1,52-3,58) pour les hommes et 3,49 (IC à 95%: 2,00-6,12) pour les femmes chez les sujets consommant 14 à 28 unités par semaine (figure 2) (15).

Alors que la consommation d'alcool a diminué en France durant les dix dernières années, on constate que l'écart qui existait entre les hommes et les femmes tend à se réduire quel que soit le type de consommation, en particulier chez les femmes les plus jeunes.

Cette exposition précoce serait associée à un risque plus précoce de lésions hépatiques et ainsi à des risques de maladie du foie liée à l'alcool et de cirrhose qui sont cumulatifs au fil des années de consommation. Ainsi, en 1996, une étude observationnelle longitudinale estimait sur la vie entière l'incidence de la cirrhose à 0,2% par an chez les hommes, et à 0,03% par an chez les femmes (16). Les seuils de consommation à risque variaient selon le sexe, de l'ordre de 1 à 2 verres/j (10-20 g/j) chez les femmes et 2 à 4 verres/j (20-40 g/j) chez l'homme.

Figure 2. Risque de cirrhose liée à l'alcool (Hazard ratios (intervalles de confiance à 95%)) selon la consommation hebdomadaire d'alcool chez les hommes et les femmes (ajusté sur le tabagisme, le niveau d'éducation, et le tour de taille) (Askgaard G, et al. J Hepatol 2015; 62(5): 1061-7) (15)



LIEN ENTRE MODE/ TYPE DE CONSOMMATION ET RISQUE DE CIRRHOSE

La vaste cohorte prospective anglaise « Million Women Study » a montré une relation dose-effet linéaire, voire exponentielle pour le risque de cirrhose (17). Outre l'aspect quantitatif, les types et modes de consommation pourraient aussi moduler le risque de survenue d'une maladie du foie liée à l'alcool. La consommation de vin semble associée à un risque significativement moindre de cirrhose par rapport à la consommation de tous les autres types d'alcool (17, 18). Après ajustement sur la quantité ingérée, la consommation d'alcool pendant les repas semble associée à un risque significativement moindre de cirrhose, réduit de l'ordre d'un tiers (17). De même, après ajustement sur la quantité ingérée, la consommation quotidienne apparaît plus délétère que l'usage occasionnel d'alcool (15, 17, 19). L'augmentation du risque de cirrhose (RR 1,61 ; IC à 95% 1,40-1,85 ; $p < 0,0001$) en cas de consommation quotidienne (17) étaye la recommandation empirique de respect d'au moins une journée sans alcool par semaine.

RISQUE DE CANCER PRIMITIF DU FOIE

Une méta-analyse (2), l'étude de cohorte EPIC (20) et deux études cas-contrôle (21, 22) suggèrent une association entre consommation d'alcool et CHC avec un odds ratio supérieur à 2 pour une consommation quotidienne de plus de 50 (2) (4) à 60 grammes (22). En revanche, une faible consommation (10 g/ jour) ne semble pas influencer le risque de CHC (20). Le niveau de consommation associé au risque de CHC est plus faible chez les femmes (odds ratio 1,77 au-delà de 2 verres chez les femmes et au-delà de 4 verres chez les hommes) (20). L'alcool serait à l'origine d'environ 10% (20) à 30% (23) des CHC et agirait de façon synergique avec le virus de l'hépatite C et le diabète (21).

Enfin, le risque de CHC pourrait diminuer après réduction de 6-7% / an de la consommation d'alcool, une période d'abstinence de 23 ans étant nécessaire pour revenir au niveau de risque des sujets non exposés (24).

La consommation d'alcool devrait donc être la plus limitée possible en population générale.

Dans le cas particulier des sujets ayant une hépatite chronique C, une consommation quotidienne d'alcool de plus de 2 verres aggraverait la fibrose hépatique (25) mais ces résultats sont contestés (26).

2. MORBI-MORTALITÉ CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CIRRHOSE, HÉPATITE ALCOOLIQUE OU CHC

RECOMMANDATION N°5

Il est probablement recommandé d'arrêter complètement et définitivement tout usage d'alcool chez les patients atteints de cirrhose et/ou de CHC afin de limiter les risques de surmortalité.

G2+ / ACCORD FORT

RECOMMANDATION N°6

Des études complémentaires seront nécessaires pour évaluer l'impact d'une faible consommation sur le pronostic global de ces patients.

AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

Le rôle néfaste de la poursuite de la consommation d'alcool en cas de cirrhose est présumé mais le niveau de preuve scientifique est faible. Une des 2 études disponibles est une cohorte française de 122 patients consécutifs atteints de cirrhose avec antécédent de consommation excessive d'alcool (> 80 g/ jour pendant au moins 10 ans) suivis prospectivement (score de Child-Pugh à l'inclusion : A $n = 32$, B $n = 33$ et C $n = 57$) (27). La survie médiane à 5 ans était de 43%. Au terme du suivi, 30% des patients étaient abstinents, 27% buvaient moins de 2 verres / jour, 28% buvaient plus de 2 verres / jour et aucune classification ne pouvait être établie chez les autres. En analyse multivariée, la consommation persistante de plus de 2 verres/ jours était un facteur indépendant de décès (27). La seconde étude prospective ayant suivi 490 000 sujets pendant 9 ans suggère également que la surmortalité des patients atteints de cirrhose n'est significative qu'à partir d'une consommation quotidienne de plus de 2 verres/ jour aussi bien chez l'homme (RR 2,6 ; IC à 95% : 1,6-4,0) que chez la femme (RR 2,1 ; IC à 95% : 1,3-3,4) (28).

Après hépatite alcoolique sévère, la mortalité est corrélée au niveau d'usage d'alcool, avec un sur-risque significatif dès les faibles niveaux de consommation (29). En cas de CHC, l'arrêt prolongé d'usage d'alcool est associé à un meilleur pronostic global que sa poursuite (30), mais l'impact de très faibles consommations d'alcool reste ici aussi mal connu.

En l'absence de données quantitatives publiées disponibles, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les seuils de consommation délétères et l'impact de faibles niveaux de consommation d'alcool sur le pronostic global de ces patients.

RÉFÉRENCES

1. Alcohol GBD, Drug Use C. The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(12):987-1012.
2. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;112(3):580-93.
3. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med*. 2004;38(5):613-9.
4. Rehm J, Shield KD. Annexe 3 in «Avis d'experts relatif à l'évolution du discours public en matière de consommation d'alcool en France» Santé Publique France. <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/8230/file/avis-alcool-040517.pdf>. 2017.
5. Shield KD, Gmel G, Gmel G, Makela P, Probst C, Room R, et al. Life-time risk of mortality due to different levels of alcohol consumption in seven European countries: implications for low-risk drinking guidelines. *Addiction*. 2017;112(9):1535-44.
6. Santé Publique France. «Avis d'experts relatif à l'évolution du discours public en matière de consommation d'alcool en France». <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/8230/file/avis-alcool-040517.pdf>. 2017.
7. Kalinowski A, Humphreys K. Governmental standard drink definitions and low-risk alcohol consumption guidelines in 37 countries. *Addiction*. 2016;111(7):1293-8.
8. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev*. 2010;29(4):437-45.
9. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet*. 2009;373(9682):2223-33.
10. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. «Alcool». <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/alcool/>. 2018.
11. Anderson P, Baumberg B. «Alcohol in Europe. A public health perspective. A report for the European Commission.» https://ec.europa.eu/health/archive/ph_determinants/life_style/alcohol/documents/alcohol_europe_en.pdf. 2006.
12. Wood S, Bellis M. European Commission. «Socio-economic inequalities in alcohol consumption and harm: Evidence for effective interventions and policy across EU countries». https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/social_determinants/docs/hepp_screport_alcohol_en.pdf. 2017.
13. Bruha R, Dvorak K, Petrtyl J. Alcoholic liver disease. *World J Hepatol*. 2012;4(3):81-90.
14. Eagon PK. Alcoholic liver injury: influence of gender and hormones. *World J Gastroenterol*. 2010;16(11):1377-84.
15. Askgaard G, Gronbaek M, Kjaer MS, Tjonneland A, Tolstrup JS. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: a prospective cohort study. *J Hepatol*. 2015;62(5):1061-7.
16. Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CF, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology*. 1996;23(5):1025-9.
17. Simpson RF, Hermon C, Liu B, Green J, Reeves GK, Beral V, et al. Alcohol drinking patterns and liver cirrhosis risk: analysis of the prospective UK Million Women Study. *Lancet Public Health*. 2019;4(1):e41-e8.
18. Becker U, Gronbaek M, Johansen D, Sorensen TI. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. *Hepatology*. 2002;35(4):868-75.
19. Kamper-Jorgensen M, Gronbaek M, Tolstrup J, Becker U. Alcohol and cirrhosis: dose--response or threshold effect? *J Hepatol*. 2004;41(1):25-30.
20. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepo E, Jenab M, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(22):1686-95.
21. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*. 2002;36(5):1206-13.
22. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 2002;155(4):323-31.
23. Global Burden of Disease Liver Cancer C, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1683-91.
24. Heckley GA, Jarl J, Asamoah BO, U GG. How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: a review and meta-analysis of the current literature. *BMC Cancer*. 2011;11:446.
25. Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Zafrani ES, Dhumeaux D. Impact of moderate alcohol consumption on histological activity and fibrosis in patients with chronic hepatitis C, and specific influence of steatosis: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(8):1031-7.
26. Cheung O, Sterling RK, Salvatore J, Williams K, Hubbard S, Luketic VA, et al. Mild alcohol consumption is not associated with increased fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(1):76-82.

27. Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int.* 2003;23(1):45-53.
28. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW, Jr., et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med.* 1997;337(24):1705-14.
29. Louvet A, Labreuche J, Artru F, Bouthors A, Rolland B, Saffers P, et al. Main drivers of outcome differ between short term and long term in severe alcoholic hepatitis: A prospective study. *Hepatology.* 2017;66(5):1464-73.
30. Shih WL, Chang HC, Liaw YF, Lin SM, Lee SD, Chen PJ, et al. Influences of tobacco and alcohol use on hepatocellular carcinoma survival. *Int J Cancer.* 2012;131(11):2612-21.

4

PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE DU TROUBLE D'USAGE D'ALCOOL : INFLUENCE DE LA PRÉSENCE D'UNE HÉPATOPATHIE AVANCÉE

Auteurs : Henri-Jean Aubin, addictologue (Villejuif) et Jean-Baptiste Trabut, hépatologue et addictologue (Créteil)

INTRODUCTION

Ce chapitre aborde la pharmacothérapie visant le syndrome de sevrage d'alcool, le maintien de l'abstinence, la prévention de la rechute et la réduction de la consommation d'alcool dans le cadre d'une hépatopathie avancée. Il faut noter un volume assez important de publications récentes sur le sujet, aussi bien sous la forme de recommandations par des sociétés savantes (1, 2) que de revues de la littérature (3-11). La prise en charge médicamenteuse du TUA dans le cadre d'une hépatopathie avancée est classiquement fondée sur la mise en place et le maintien de l'abstinence totale en alcool, en particulier si une cirrhose est déjà présente (1-7, 9, 10). La place des stratégies de réduction des risques concernant les patients qui n'envisagent pas ou qui semblent avoir des difficultés marquées à maintenir une abstinence complète est peu abordée dans la littérature. Lors du processus de recherche bibliographique, nous avons pu remarquer que très peu d'essais thérapeutiques visant le sevrage ou la prévention de la rechute en alcool ont été conduits chez des personnes souffrant d'une maladie du foie liée à l'alcool. Les recommandations doivent donc s'appuyer essentiellement sur les niveaux de preuve existant dans le cas général du trouble de l'usage d'alcool et tenter, quand c'est possible, de montrer comment l'existence d'une hépatopathie peut altérer les principes de pharmacothérapie fondés en dehors de la présence d'une maladie du foie.

Le sevrage se définit comme l'arrêt de la consommation d'alcool, qu'il soit accidentel, imposé par certaines circonstances, qu'il s'inscrive dans une démarche personnelle de changement ou dans une perspective thérapeutique médicale chez une personne présentant un mésusage de l'alcool. Le sevrage d'alcool, y compris chez les personnes dépendantes de l'alcool, n'entraîne pas nécessairement de symptômes spécifiques. Seule une partie des personnes souffrant d'un mésusage d'alcool développent des symptômes qui peuvent constituer un syndrome de sevrage. Celui-ci affecte en général les personnes ayant un mésusage sévère, correspondant presque toujours une dépendance. Il faut donc bien distinguer le sevrage asymptomatique (arrêt de la consommation d'alcool, sans syndrome de sevrage) du sevrage symptomatique (arrêt de la consommation d'alcool avec syndrome clinique de sevrage).

Le syndrome de sevrage recouvre des manifestations symptomatiques graduées (mineures, modérées, sévères) qui peuvent survenir dans les suites immédiates ou différées jusqu'au dixième jour après la dernière prise d'alcool. Elles traduisent un état de manque psychique, comportemental et physique. Le syndrome de sevrage associe de façon variable plusieurs types de manifestations :

- troubles subjectifs : anxiété, agitation, irritabilité, insomnie, cauchemars ;
- troubles neurovégétatifs : sueurs, tremblements, tachycardie, hypertension artérielle ;
- troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée.

Il est important de souligner que le diagnostic clinique d'un sevrage symptomatique peut être difficile, notamment en cas de confusion, et doit faire rechercher au moindre doute une complication de type encéphalopathie hépatique ou carentielle chez les patients cirrhotiques (12), mais aussi un autre trouble neurologique de cause non directement liée au sevrage (ex : hématome intracrânien, surdosage médicamenteux, autre complication neurologique liée à l'alcool, notamment métabolique ou carentielle).

DÉFINITION DU SYNDROME DE SEVRAGE

Dans le DSM-V, les 4 critères A, B, C et D doivent être présents pour faire le diagnostic de syndrome de sevrage d'alcool (13):

A. Arrêt (ou réduction) d'une utilisation d'alcool qui a été massive et prolongée.

B. Au moins deux des manifestations suivantes se développent de quelques heures à quelques jours après le critère A :

- hyperactivité autonome (hyperactivité du système nerveux autonome) : ex. transpiration, fréquence cardiaque supérieure à 100
- augmentation du tremblement des mains
- insomnie
- nausées ou vomissements
- hallucinations ou illusions transitoires visuelles, tactiles ou auditives
- agitation psychomotrice
- anxiété
- crises convulsives du type grand mal

C. Ces symptômes causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

D. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par une affection médicale générale ou un autre trouble mental incluant l'intoxication à une autre substance ou le sevrage d'une autre substance.

Le syndrome de sevrage est moins fréquent qu'on ne le croit souvent. Ainsi dans l'étude publiée par Addolorato et al. en 2007 sur l'efficacité du baclofène chez les patients alcoolodépendants et cirrhotiques (14), moins de 30% des sujets inclus avaient nécessité un traitement du sevrage par benzodiazépine. Dans une récente enquête européenne, seulement 54% des patients alcoolodépendants en soins spécialisés ont rapporté l'existence d'un syndrome de sevrage (15). Moins de la moitié des personnes ayant un antécédent de mésusage sévère d'alcool présenteront un syndrome de sevrage lors de l'arrêt de l'alcool (16). Plus précisément, le syndrome de sevrage (quelle que soit l'intensité) est retrouvé dans moins de 2% des admissions en service de médecine générale parmi les sujets ayant un score supérieur à 8 à l'AUDIT, fréquence qui grimpe à 6,7% en cas d'alcoolémie supérieure à 2 g/L ou de consommation d'alcool dans le mois précédent (17). D'un point de vue clinique, le syndrome de sevrage (quelle que soit l'intensité), s'accompagne d'hallucinations dans 2 à 8% des cas et de crises convulsives de type grand mal dans 10% des cas (16). Le delirium tremens (essentiellement caractérisé par une perturbation

de la conscience avec diminution de la capacité à diriger, focaliser, soutenir ou mobiliser l'attention) survient chez 3 à 5% des patients hospitalisés pour sevrage d'alcool (16). En général, le syndrome de sevrage sévère ou compliqué est significativement associé à l'augmentation des GGT, des ASAT et des ALAT (très faiblement) et à la baisse du nombre de plaquettes (16). En revanche, la présence d'une maladie du foie liée à l'alcool n'est pas prédictive d'un syndrome de sevrage sévère ou compliqué (18). Le syndrome de sevrage ne survenant pas systématiquement, sa prise en charge pharmacologique et sa prévention doivent être décidées au cas par cas en fonction de critères validés.

La CIWA-Ar (revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale) est l'échelle de référence pour évaluer l'intensité du syndrome de sevrage, et ainsi guider le traitement (Annexe 1) (19-21). En France, la plupart des équipes utilisent l'échelle dite de Cushman (Annexe 2) (22), peu ou pas utilisée dans d'autres pays. C'est sans doute parce qu'elle a été utilisée pour évaluer l'efficacité d'un agoniste alpha-2-adrénergique que l'échelle de Cushman fait appel à de nombreux symptômes cardiovasculaires, au détriment d'autres symptômes de sevrage (22, 23).

RECOMMANDATION N°1

Le traitement du sevrage en alcool symptomatique repose sur les benzodiazépines, classe médicamenteuse de référence, jusqu'à disparition des symptômes.

G1+ / ACCORD FORT

RECOMMANDATION N°2

L'existence d'une hépatopathie décompensée doit inciter à privilégier une prescription personnalisée, adaptée aux symptômes, en utilisant plutôt les molécules à courte durée d'action.

G2+ / ACCORD FORT

L'étude d'Addolorato et al.(24) réalisée chez des patients cirrhotiques a observé que plus de 70% d'entre eux n'ont pas nécessité de traitement pharmacologique du sevrage (pas de recours aux benzodiazépines). Ce traitement ne doit donc être administré qu'en cas de nécessité, en particulier en cas de cirrhose. Le sevrage d'alcool nécessite une surveillance régulière, même en l'absence de symptômes. L'intensité des symptômes neurovégétatifs, digestifs et psycho-comportementaux doit être évaluée d'autant plus fréquemment qu'ils sont sévères. L'objectif de la surveillance est de guider une adaptation posologique et de s'assurer d'absence de crise convulsive. Elle peut être interrompue après 24 heures en l'absence d'apparition de signes spécifiques.

Il existe un large consensus pour considérer que le traitement du syndrome de sevrage repose en priorité sur les benzodiazépines (2-10, 25-32). Leur efficacité a été confirmée par deux revues « Cochrane » concernant le sevrage d'alcool, l'une proposant une méta-analyse de l'efficacité des benzodiazépines (33), l'autre comparant

cinq traitements à un placebo : benzodiazépines, anticonvulsivants, gamma-hydroxybutyrate (GHB), baclofène et protoxyde d'azote (34). Les benzodiazépines ont eu de meilleurs résultats en termes de prévention des convulsions avec un niveau de preuve modéré. En comparant chacun des cinq traitements, les benzodiazépines ont montré une meilleure efficacité que les antipsychotiques en ce qui concerne les crises convulsives, avec un niveau de preuve élevé. Les autres comparaisons n'ont pas montré de différence significative. Une méta-analyse Cochrane a montré l'efficacité du GHB (ou sodium oxybate) (comparé au placebo ou à d'autres médicaments du sevrage) dans le traitement du syndrome de sevrage (niveau de preuve élevé) (35). Plus récemment, une revue Cochrane sur le baclofène dans le sevrage d'alcool n'a pas pu conclure, les études disponibles étant considérées comme de trop faible qualité (36). De nombreuses autres molécules sont utilisées, malgré un niveau de preuve faible : barbituriques, propofol, bêtabloquants, agonistes alpha2, carbamazépine, valproate, gabapentine, topiramate... (28). Finalement, les études disponibles étant de qualité généralement faible, avec des effectifs insuffisants, le consensus concernant la place des benzodiazépines dans le traitement du syndrome de sevrage ne repose que sur un niveau de preuve modéré.

Les méta-analyses n'ont pas permis de montrer de supériorité d'une benzodiazépine par rapport à d'autres (33, 34). Cependant, en l'absence de maladie avancée du foie, il existe un large consensus pour considérer qu'il y a un avantage à utiliser des benzodiazépines à longue durée d'action (par exemple le diazépam), afin d'éviter les fluctuations de concentration plasmatique, responsables de phases d'alternance de sédation et de neuro-excitation (avec risque convulsif) (1, 3, 5, 6, 28).

La durée de la prescription doit être la plus courte possible. Le syndrome de sevrage étant le plus souvent rapidement résolutif, le traitement est en général limité à quelques jours, rarement plus d'une semaine (28). Par exemple, dans l'étude publiée en 2007 sur l'efficacité du baclofène chez les patients alcoolodépendants et cirrhotiques (14), le traitement du sevrage était limité à 3 jours. Il est en général recommandé de se fonder sur le score de la CIWA-Ar ; le traitement pharmacologique n'est pas indiqué si le score est inférieur à 8 (28). Plusieurs schémas thérapeutiques sont proposés dans la littérature, comme la prescription de doses fixes réparties sur 24 heures et la prescription personnalisée adaptée aux symptômes (schéma fondé sur l'utilisation répétée de la CIWA-Ar) (28, 30, 31).

La prescription de doses fixes réparties sur 24 heures dépend de l'évaluation clinique (présence des symptômes, intensité des symptômes lors de sevrages antérieurs, délai habituel entre le lever et le premier verre, importance et régularité de la consommation). La posologie est réduite progressivement (voire quotidiennement) en fonction de la symptomatologie en ayant l'objectif de limiter le traitement de 5 à 10 jours (28, 30, 31). Une posologie moyenne pourrait être par exemple diazépam 10 mg 4 fois par jour le premier jour, puis 5 mg 4 fois par jour pendant 2 jours, puis réduction progressive en 4 à 7 jours (28).

Dans la prescription personnalisée adaptée aux symptômes, chaque délivrance de benzodiazépine est soumise au score de sevrage (échelle CIWA-Ar ou index clinique de Cushman). Elle présente l'intérêt d'utiliser des doses totales moins importantes et raccourcit la durée totale de traitement. Elle implique une évaluation régulière, pluriquotidienne, et s'applique donc davantage aux soins en institution (27, 28, 30, 31). Pour les patients ayant des difficultés à communiquer, des antécédents de convulsions, une comorbidité psychiatrique instable ou une addiction associée, une prescription à dose fixe paraît plus adaptée (37).

La double dépendance à l'alcool et aux benzodiazépines est traitée par augmentation de la posologie de benzodiazépine prescrite initialement, ou par changement de molécule en faveur d'une molécule à demi-vie longue (une seule molécule doit être utilisée). La dose initiale quotidienne est alors calculée à partir de l'évaluation de la sévérité du syndrome de sevrage, augmentée de la dose de base quotidienne prise habituellement par le patient (31).

La question de la voie d'administration est peu abordée dans la littérature (28) ; cette revue souligne l'avantage d'utiliser une benzodiazépine existant à la fois en comprimés et en solution injectable (par exemple le diazépam) par rapport à une benzodiazépine n'existant que sous forme de comprimés (par exemple l'oxazépam). Concernant

l'indication de la voie parentérale, cette revue déconseille la voie intramusculaire, compte-tenu de la trop grande variabilité d'absorption, et suggère l'adoption de la voie intraveineuse dans le cas de syndrome de sevrage sévère (score CIWA-Ar supérieur à 15). Le choix de la voie d'administration de la benzodiazépine doit également intégrer le contexte médical global, comme les circonstances suivantes : vomissements, agitation, voie parentérale déjà installée pour d'autres indications...

Chez les patients cirrhotiques, il est habituellement recommandé d'utiliser des benzodiazépines à demi-vie courte (oxazepam ou lorazepam) (1-7, 28). Cette précaution vise à éviter l'accumulation de la molécule chez des patients ayant, par ailleurs, un risque de développer une encéphalopathie. Le lorazepam semble peu utilisé en France. L'intérêt d'utiliser des benzodiazépines à demi-vie courte - plutôt que longue - en cas d'insuffisance hépatocellulaire n'a cependant pas été validé dans un essai contrôlé. Contrairement à une idée répandue, il semble que le métabolisme de toutes les benzodiazépines soit affecté par l'existence d'une insuffisance hépatique (38). Quelle que soit la molécule utilisée dans un tel contexte, il est important d'opter pour une prescription personnalisée adaptée aux symptômes, qui permet de limiter leur utilisation au strict nécessaire.

En cas de surdosage, le recours au flumazénil comme antidote par voie intraveineuse est progressif, compte tenu du risque de convulsions, et réalisé en structure adaptée ou en réanimation (28, 31).

Enfin, il est recommandé de prescrire de la thiamine dans le cadre du sevrage, afin de prévenir l'apparition d'une encéphalopathie de Gayet-Wernicke. Le déficit en thiamine (vitamine B1) est fréquent chez les personnes alcoolodépendantes dont 30 à 80 % présentent des signes cliniques ou biologiques de carence. La consommation excessive d'alcool associée à une malnutrition aggrave l'absorption limitée de la thiamine (39-42). Bien que la logique prophylactique serait de prescrire la thiamine le plus tôt possible, sans attendre un éventuel sevrage, l'administration intraveineuse de solutés glucosés (qui précipiterait le risque d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke) rend alors la prescription de thiamine impérative. Le niveau de preuve de la prescription prophylactique de thiamine est faible mais la balance bénéfice-risque est considérée comme favorable.

RECOMMANDATION N°3

Un traitement pharmacologique doit être discuté pour favoriser le maintien des objectifs de consommation d'alcool (abstinence ou réduction de consommation) chez les patients dépendants.

G1+ / ACCORD FORT

Il existe des aides pharmacologiques pour favoriser le maintien des objectifs de consommation faible ou nulle sur le long terme. Ces objectifs sont fondamentaux pour éviter l'évolution de la maladie hépatique et améliorer la qualité de vie. Les principes généraux de la prise en charge et la place des traitements pharmacologiques ont fait l'objet de recommandations de la SFA en 2015 (31). Ces recommandations accordent une place à l'utilisation relativement large de ces traitements, sans pour autant préconiser leur utilisation systématique. Les traitements médicamenteux doivent être associés à un accompagnement psychosocial dont les modalités seront adaptées au contexte particulier de chaque patient.

Dans ce qui suit, nous allons passer en revue les traitements pharmacologiques ayant actuellement l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans cette indication. Les critères utilisés pour évaluer leur efficacité sont variables en fonction des études. Le délai avant la reprise de toute consommation d'alcool est le critère le plus

habituel pour juger d'un objectif d'abstinence stricte. Cette dernière n'étant plus considérée comme le seul objectif de la prise en charge, on utilise également d'autres critères : délai avant la reprise d'une consommation importante (définie habituellement par plus de 70 g d'alcool pur chez l'homme ou de 56 g chez la femme au cours de la même journée), pourcentage de jours avec consommation ou de jours avec consommation importante, évolution du nombre moyen de verres quotidiens, etc.

L'existence d'une maladie hépatique conditionne l'utilisation d'un traitement pharmacologique. Cette interaction a trois dimensions principales : le risque lié à l'hépatotoxicité de la molécule ; les conséquences potentielles d'une insuffisance hépatocellulaire sur la pharmacocinétique et la tolérance ; la cohérence entre l'objectif de consommation, les lésions hépatiques et la molécule utilisée. Sur ce dernier point, on pourra considérer, par exemple, que l'utilisation d'une molécule visant à diminuer la consommation n'est pas logique chez un patient cirrhotique auquel on doit recommander l'abstinence totale. On se méfiera cependant de principes trop rigides en rappelant la recommandation du NICE (National Institute for Health and Care Excellence), reprise dans le texte de la SFA : « Pour les sujets avec une dépendance sévère, ou un mésusage associé à une comorbidité psychiatrique ou somatique, mais qui ne souhaitent pas s'engager vers l'abstinence, il faut envisager un programme orienté vers la réduction des dommages. L'objectif ultime de consommation devrait cependant être l'abstinence. »

En 2019, cinq médicaments ont une AMM pour le traitement au long cours de la dépendance à l'alcool : le disulfirame, l'acamprosate, la naltrexone, le nalméfène et le baclofène. Les trois premiers ont une AMM dans l'aide au maintien de l'abstinence, les deux derniers dans le contrôle de consommation. Le topiramate et la gabapentine, disponibles hors AMM, ont montré une certaine efficacité dans le traitement du trouble de l'usage d'alcool. Leur profil de tolérance n'est cependant pas anodin. Une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque est nécessaire dans ce type de prescription (43).

RECOMMANDATION N°4

Selon leur RCP, la naltrexone, le nalméfène et le disulfirame sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatocellulaire. Le caractère absolu de ces contre-indications n'est pas étayé par des données solides de la littérature. L'utilisation de ces molécules en cas de maladie hépatique sévère devrait donc être appréciée au cas par cas en fonction de ses risques, de ses bénéfices attendus et des autres possibilités de traitement.

AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

Le disulfirame agit essentiellement au niveau du foie en inhibant l'acétaldéhyde déshydrogénase, favorisant ainsi l'accumulation et le passage sanguin d'acétaldéhyde en cas de consommation d'alcool. La diffusion de l'acétaldéhyde provoque un effet antabuse qui associe des symptômes désagréables pour le patient tels que vasodilatation cutanée (flush), tachycardie, céphalée, nausée, lipothymie...

L'étude de l'efficacité du disulfirame est compliquée par son mode d'action reposant sur un effet dissuasif, qu'on devrait retrouver, en grande partie, avec le placebo si le traitement est donné en double aveugle. À ce titre, la méta-analyse des études en double aveugle ne montre pas de différence entre le traitement par disulfirame et le placebo, différence = -0,04, IC 95% (-0,11 à 0,03) (44). En revanche, une méta-analyse incluant les essais randomisés

ouverts a montré une supériorité significative du disulfirame avec une taille d'effet importante (OR : 0,55, IC 95% : 0,35 à 0,82). La taille d'effet en faveur du disulfirame augmentait si l'on ne considérait que les essais ouverts (OR : 0,70, IC 95% : 0,46 à 0,93) (45). L'adhésion au traitement conditionne son efficacité, et il est souvent recommandé d'organiser une prise supervisée (45-46).

Les essais thérapeutiques n'apportent pas d'élément en faveur d'une dangerosité particulière du disulfirame et les effets secondaires graves sont peu fréquents (45). On peut noter l'absence d'augmentation du risque de mortalité ou d'hospitalisation par rapport aux autres médicaments du trouble de l'usage d'alcool dans l'étude sur les usages et la sécurité du baclofène en France entre 2009 et 2015.

Le disulfirame peut être responsable de rares cas d'hépatites cytolytiques (dont la fréquence estimée est de 1/30.000), parfois fulminantes, justifiant la surveillance des transaminases à l'initiation du traitement (47, 48). Cette molécule de métabolisme hépatique est, selon son RCP, contre-indiquée en cas « d'insuffisance hépatique sévère ». Il n'y a cependant pas de critères précis sur le degré d'insuffisance hépatique qui contre-indique son utilisation. Plutôt qu'une contre-indication absolue, la décision d'utiliser ou pas le disulfirame dans les situations de maladies hépatiques avancées doit reposer sur l'évaluation stricte du rapport bénéfice-risque estimé au cas-par-cas compte-tenu de la gravité de la poursuite des alcoolisations dans un tel contexte. A noter qu'un effet antabuse se produit chez la plupart des patients à la dose d'un demi-comprimé par jour, dosage que l'on peut donc recommander dans les situations de maladie hépatique.

L'efficacité de la naltrexone est également bien établie, confirmée par plusieurs méta-analyses (44,49-51). A la dose de 50 mg/j, le risque de reprise de toute consommation d'alcool est significativement réduit de 5%, le pourcentage de jours de consommation est significativement réduit de 5%, le risque de reprise d'une consommation excessive est significativement réduit de 9% par rapport au placebo (44). Une revue systématique a montré que 70% des essais cliniques visant la réduction des jours de consommation excessive montraient un effet significatif de la naltrexone par rapport au placebo, alors que ce n'était le cas que pour 36% des essais cliniques visant l'abstinence totale (52). Ainsi, contrairement à l'acamprosate, la naltrexone pourrait avoir un intérêt chez les patients qui n'envisagent pas ou qui semblent avoir des difficultés marquées à maintenir une abstinence complète.

La naltrexone à fortes doses (300 mg/j) a entraîné des cas de cytolysse hépatique chez des patients obèses (53). Aux doses plus faibles utilisées dans l'alcoolodépendance (50 à 100 mg/j), les études rapportent plutôt une diminution des transaminases sous naltrexone (54) avec toutefois quelques cas d'élévations enzymatiques modérées résolutives après l'arrêt du traitement (55). Aucun cas d'hépatite sévère n'a été rapporté. Il n'y a aucune donnée publiée sur l'utilisation de la naltrexone dans des situations de maladies hépatiques décompensées. Cette molécule reste contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère ou d'hépatite aiguë. Là encore, le degré d'insuffisance hépatique qui contre-indique l'utilisation de la molécule semble pouvoir être laissé à l'appréciation du clinicien sur la base du rapport bénéfice-risque.

Le nalméfène a été développé dans l'indication de la réduction de la consommation d'alcool chez les patients alcoolodépendants ne souhaitant pas s'engager dans l'abstinence complète. Deux méta-analyses récentes ont confirmé son efficacité avec, un *g* de Hedge à 0,20 (56) ou 0,19 (57) en intention de traiter et à 0,33 dans la population cible (56) c'est-à-dire une taille d'effet faible à modéré. La prescription de nalméfène ne nécessite pas d'obtenir un sevrage préalable de la part du patient.

Le nalméfène a un métabolisme hépatique et, en l'absence de données spécifiques sur son utilisation dans un contexte de maladie du foie avancée, il est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. Comme pour le disulfirame et la naltrexone, son utilisation pourra être discutée au cas par cas dans ce type de situation.

RECOMMANDATION N°5

L'existence d'une maladie hépatique ne modifie pas les indications et les modalités d'utilisation de l'acamprosate.

G2+ / ACCORD FAIBLE

L'efficacité de l'acamprosate est bien établie, confirmée par plusieurs méta-analyses (44,50,51,58,59). Le risque de reprise de toute consommation d'alcool est significativement réduit de 9% par rapport au placebo, ainsi que le pourcentage de jours de consommation (8,8%) (44). En revanche, le risque de reprise d'une consommation excessive (un jour de consommation de plus de 70 g chez l'homme ou de 56 g d'éthanol chez la femme) n'est pas significativement modifié (20, 50). Ainsi, il semble essentiellement aider les patients à éviter le premier verre, sans avoir d'effet sur l'importance de la consommation. La dose est de 2 comprimés de 333 mg trois fois par jour, à réduire à deux fois par jour en cas de faible poids ou d'intolérance digestive.

L'acamprosate a un métabolisme rénal et il n'y a aucun cas d'hépatotoxicité rapporté à ce jour avec cette molécule. Son administration à des patients cirrhotiques (Child A ou B) n'a montré aucun effet perceptible sur le plan hémodynamique ou neurologique (60). En cas de cirrhose Child-Pugh C, le RCP précise qu'« en l'absence de données d'efficacité et de sécurité, l'acamprosate n'est pas recommandé. » Il ne s'agit cependant pas d'une contre-indication formelle et, compte tenu du recul maintenant conséquent sur l'utilisation de l'acamprosate, il y a peu d'arguments pour restreindre son utilisation dans les situations de maladie hépatique avancée.

RECOMMANDATIONS N°6

L'existence d'une maladie hépatique ne modifie habituellement pas les modalités de prescription du baclofène aux doses recommandées par l'AMM (c'est-à-dire jusqu'à 80 mg/j).

G2+ / ACCORD FORT

On recommande cependant une augmentation plus progressive des doses en cas de maladie hépatique sévère.

AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

Après avoir bénéficié d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation dans l'alcoolodépendance pour le maintien de l'abstinence après sevrage ou la réduction de la consommation sans sevrage depuis 2014, le baclofène a obtenu fin 2018 une AMM en France dans l'indication de « réduire la consommation d'alcool, après échec des autres traitements médicamenteux disponibles ». À ce jour, cinq méta-analyses ont été publiées sur baclofène comme traitement du TUA (61-65). Les quatre méta-analyses les plus récentes, publiées en 2018, ont utilisé des méthodologies différentes, et n'ont pas inclus exactement les mêmes études (entre 12 et 14). La méta-analyse la plus inclusive (61) a évalué

en critère principal l'efficacité du baclofène sur le critère de jugement principal de chaque étude, sans montrer d'effet significativement supérieur du baclofène par rapport au placebo. Les résultats étaient mitigés sur les critères secondaires de la méta-analyse : pas d'effet significatif sur le nombre de jours d'abstinence, mais en revanche une supériorité à la limite de la significativité du baclofène sur le nombre de jours de consommation excessive. Deux méta-analyses ont retrouvé une supériorité significative du baclofène par rapport au placebo sur le pourcentage de sujets abstinentes (63,64). Il faut noter cependant que ce résultat positif n'a été retrouvé que dans les études utilisant des posologies de 30 à 60 mg de baclofène par jour, et non dans les études utilisant des doses plus élevées (63). La méta-analyse Cochrane, la plus récente, n'a pas permis de montrer de supériorité significativement du baclofène par rapport au placebo sur les critères principaux de jugement (65).

Le baclofène est la seule molécule ayant fait l'objet d'un essai thérapeutique étudiant spécifiquement son impact chez les patients ayant une maladie hépatique avancée. Le baclofène à la dose de 30 mg/j a été évalué chez 84 patients cirrhotiques, répartis en double aveugle entre 42 patients sous placebo et 42 patients sous baclofène. La majorité des patients avaient une insuffisance hépatocellulaire puisque près de 90% des patients avaient un score de Child-Pugh B ou C. Sous baclofène, 71% des patients maintenaient l'abstinence à 3 mois contre seulement 31% sous placebo (OR = 6,3 ; IC : 2,4 - 16,1). Le traitement a été bien toléré sans effet secondaire grave signalé. Un taux élevé d'abstinence prolongée a également été constaté, dans une étude non contrôlée, chez 35 patients inclus dans les suites d'une hépatite alcoolique compliquée d'insuffisance hépatocellulaire, recevant 30 mg/j de baclofène. Tous sauf un (97%) étaient toujours abstinentes après 6 mois de traitement en moyenne (66). Ces résultats sont très différents de ceux décrits dans d'autres populations, suggérant la possibilité qu'une maladie hépatique avancée puisse sensibiliser aux effets thérapeutiques du baclofène.

L'utilisation de doses plus importantes de baclofène (jusqu'à 240 mg/j) chez des patients cirrhotiques a également été rapportée dans une étude observationnelle avec de bons résultats en termes de contrôle de la consommation et de tolérance (67). D'autres études mettent en avant des résultats du baclofène obtenus chez des patients porteurs d'une hépatopathie, mais avec une caractérisation incomplète ou très incomplète de la gravité de l'atteinte hépatique, ce qui limite considérablement leur portée (68-70).

L'AMM du baclofène sous le nom Baclocur®, pour le traitement de la dépendance à l'alcool, préconise une augmentation progressive de la posologie, pouvant aller jusqu'à 80 mg/j. Cette dose limite supérieure a été retenue après qu'une étude observationnelle de cohorte (71) sur plus de 150 000 patients traités par baclofène pour un TUA ait montré un risque significativement augmenté d'hospitalisation et de décès chez les patients recevant des doses plus élevées. Le RCP ne recommande pas d'adaptation posologique particulière en cas de maladie hépatique avancée, si ce n'est une augmentation plus prudente des doses chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (72). »

Deux jours après sa commercialisation, le 17 juin 2020, le tribunal administratif de Cergy-Pontoise a suspendu l'exécution de l'AMM du Baclocur®. Les juges des référés ont estimé qu'il y avait urgence à suspendre dès lors que l'AMM, limitant la posologie à 80 mg par jour, avait pour effet de mettre fin à la recommandation temporaire d'utilisation dont l'interprétation permettait la délivrance de dosages supérieurs pour les patients le justifiant, dans un cadre limité. Ils ont estimé que le risque de rupture de traitement, tant en raison de la difficulté à se faire prescrire des dosages supérieurs à ceux prévus par l'AMM, que des obstacles de délivrance de tels dosages en pharmacie. Cette suspension a eu pour effet de remettre en vigueur la recommandation temporaire d'utilisation antérieure, jusqu'à ce que le tribunal statue au fond sur la légalité de l'AMM délivrée pour le Baclocur® (<http://cergy-pontoise.tribunal-administratif.fr/content/download/172361/1712581/version/1/file/2004759.pdf>).

RECOMMANDATION N°7

Les experts recommandent de mener spécifiquement des études pharmacologiques sur les molécules d'aide au maintien d'abstinence chez les patients avec insuffisance hépatique et/ou décompensation de cirrhose.

AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

ANNEXES :

Annexe 1 : Echelle CIWA-Ar (source Société-Française-d'Alcoologie. Recommandation de bonne pratique - Mésusages de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement. Alcoologie et Addictologie. 2015;37:5-84.)

1. Nausées et vomissements

Demandez : «Avez-vous mal au cœur ou des nausées, Avez-vous vomi ?».

Observez :

- Pas de nausée ni vomissement [0]
- Nausées légères sans vomissement [1]
- Nausées intermittentes sèches (non productives, sans vomi, haut- le cœur) [4]
- Nausées constantes, sèche et/ou avec vomissement [7]

2. Tremblements

Bras étendus, doigts écartés. Observez :

- Pas de tremblement [0]
- Non visibles, mais peuvent être perçus/sentis du bout des doigts [1]
- Modérés, le patient ayant le bras tendus [4]
- Sévères, même sans le bras tendus [7]

3. Sueurs paroxystiques

Observez :

- Pas de sueur visible [0]
- Sueurs à peine perceptibles, paumes moites [1]
- Gouttes de sueur apparentes sur le front [4]
- Trempé de sueur [7]

4. Anxiété

Demandez : «Vous sentez-vous nerveux ?». Observez :

- Pas d'anxiété, détendu [0]
- Légèrement anxieux [1]
- Modérément anxieux, sur ses gardes [4]
- Équivalent à des attaques de panique, comme celles observées dans des délires sévères ou dans des réactions schizophréniques aiguës [7]

5. Agitations

Observez :

- Activité normale [0]
- Activité normale légèrement accrue [1]
- Modérément nerveux et agité : ne tient pas en place, impatient [4]
- Marche de long en large pendant l'interview, ou s'agite violemment [7]

6. Troubles tactiles

Demandez : «Avez-vous des légers fourmillements et démangeaisons, légères sensations de chaleur ou d'engourdissement ou avez-vous l'impression qu'il y a des insectes qui sur ou sous votre peau ?». Observez :

- Aucun [0]
- Très peu de démangeaisons, de fourmillements, sensation de chaleur ou d'engourdissement [1]
- Peu de démangeaisons, de fourmillements, sensation de chaleur ou d'engourdissement [2]
- Démangeaisons, fourmillements, sensation de chaleur ou d'engourdissement modérés [3]
- Hallucination modérément sévères [4]
- Hallucination sévères [5]
- Hallucination extrêmement sévères [6]
- Hallucination continues [7]

7. Troubles auditifs

Demandez : «Êtes-vous plus sensibles aux sons qui vous entourent ?

Sont-ils plus stridents ? Vous font-ils peur ? entendez-vous un son qui vous agace, vous irrite ? Avez-vous l'impression de percevoir (ou entendre) des sons et des bruits qui n'existent pas ?». Observez :

- Aucun [0]
- Très légèrement stridents ou effrayants [1]
- Peu stridents ou effrayants [2]
- Modérément stridents ou effrayants [3]
- Hallucination modérément sévères [4]
- Hallucination sévères [5]
- Hallucination extrêmement sévères [6]
- Hallucination continues [7]

8. Troubles visuels

Demandez : «La lumière vous paraît-elle trop vive ? Sa couleur est-elle différente ? Vous fait-elle mal aux yeux ? est-ce que vous voyez quelque chose qui vous perturbe, qui vous dérange ? Avez-vous l'impression de voir des choses qui n'existent pas réellement autour de vous ?». Observez :

- Absents [0]
- Très légèrement [1]
- Peu sensibles [2]
- Moyennement sensibles [3]
- Hallucination modérément sévères [4]
- Hallucination sévères [5]
- Hallucination extrêmement sévères [6]
- Hallucination continues [7]

9. Céphalées, tête lourde

Demandez : «Avez-vous des sensations étranges à la tête ? Avez-vous l'impression que quelque chose serre votre tête ? Avez-vous l'impression d'avoir la tête dans un étau ou que votre tête va éclater ? Avez-vous l'impression d'avoir une bande autour de la tête ?». Observez :

- Absents [0]
- Très légères [1]
- Légères [2]
- Modérées [3]
- Modérément sévères [4]
- Sévères [5]
- Très sévères [6]
- Extrêmement sévères [7]

10. Orientation et obnubilation

Demandez : «Quel jour sommes-nous ? Quelle est la date ? Où êtes-vous ? Qui suis-je ?». Observez :

- Orienté et peut additionner une série de nombre [0]
- Ne peut additionner une série de nombres ou est incertain de la date [1]
- Erreur de date de moins de 2 jours [2]
- Erreur de date de plus de 2 jours [3]
- Désorienté dans l'espace et/ou par rapport aux personnes [4]

TOTAL

[]

Echelle CIWA-Ar. – Clinical Institute Withdrawal Assessment for alcohol, revised version. Score maximum = 67 – Score < 15 : syndrome de sevrage léger – Score de 16 à 20 : syndrome de sevrage modéré – Score > 20 : syndrome de sevrage sévère.

Annexe 2 : Echelle de Cushman (source Société-Française-d'Alcoologie. Recommandation de bonne pratique - Mésusages de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement. Alcoologie et Addictologie. 2015;37:5-84.)

POINTS	0	1	2	3
Fréquence cardiaque	< 80	81 à 100	101 à 120	> 120
Pression artérielle systolique				
18 à 30 ans	< 125	126 - 135	136 - 145	> 145
31 à 50 ans	< 135	136 - 145	146 - 155	> 155
> 50 ans	< 145	146 - 155	156 - 165	> 165
Fréquence respiratoire	< 16	16 à 25	26 à 35	> 35
Tremblements	0	Main	Membre supérieur	Généralisés
Sueurs	0	Paumes	Paumes et front	Généralisées
Agitation	0	Discrète	Généralisée et contrôlable	Généralisée et incontrôlable
Troubles sensoriels	0	• Phonophobie • Photophobie • Prurit	Hallucinations critiquées	Hallucinations non critiquées

Score < 7 : état clinique contrôlé

Score 7 à 14 : sevrage modéré

Score > 14 : sevrage sévère

RÉFÉRENCES

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018;69(1):154-81.
2. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(2):175-94.
3. Addolorato G, Mirijello A, Barrio P, Gual A. Treatment of alcohol use disorders in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2016;65(3):618-30.
4. Caputo F, Domenicali M, Bernardi M. Diagnosis and Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients With End-Stage Alcoholic Liver Disease. *Hepatology.* 2019;70(1):410-7.
5. Fuster D, Samet JH. Alcohol Use in Patients with Chronic Liver Disease. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2579.
6. Garcia ML, Blasco-Algora S, Fernandez-Rodriguez CM. Alcohol liver disease: A review of current therapeutic approaches to achieve long-term abstinence. *World J Gastroenterol.* 2015;21(28):8516-26.
7. Leggio L, Lee MR. Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients with Alcoholic Liver Disease. *Am J Med.* 2017;130(2):124-34.
8. Peng JL, Patel MP, McGee B, Liang T, Chandler K, Tayarachakul S, et al. Management of alcohol misuse in patients with liver diseases. *J Investig Med.* 2017 ;65(3):673-680.
9. Stickel F, Datz C, Hampe J, Bataller R. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. *Gut Liver.* 2017;11(2):173-88.
10. Rosato V, Abenavoli L, Federico A, Masarone M, Persico M. Pharmacotherapy of alcoholic liver disease in clinical practice. *Int J Clin Pract.* 2016;70(2):119-31.
11. Vuittonet CL, Halse M, Leggio L, Fricchione SB, Brickley M, Haass-Koffler CL, et al. Pharmacotherapy for alcoholic patients with alcoholic liver disease. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(15):1265-76.
12. Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med.* 2016;375(17):1660-70.
13. American-Psychiatric-Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®): American Psychiatric Publishing; 2013.
14. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet (London, England).* 2007;370(9603):1915-22.
15. Rehm J, Allamani A, Aubin HJ, Della Vedova R, Elekes Z, Frick U, et al. People with alcohol use disorders in specialized care in eight different European countries. *Alcohol Alcohol.* 2015;50(3):310-8.
16. Wood E, Albarqouni L, Tkachuk S, Green CJ, Ahamad K, Nolan S, et al. Will This Hospitalized Patient Develop Severe Alcohol Withdrawal Syndrome?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA.* 2018;320(8):825-33.
17. Maldonado JR, Sher Y, Das S, Hills-Evans K, Frenklach A, Lolak S, et al. Prospective Validation Study of the Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale (PAWSS) in Medically Ill Inpatients: A New Scale for the Prediction of Complicated Alcohol Withdrawal Syndrome. *Alcohol Alcohol.* 2015;50(5):509-18.
18. Goodson CM, Clark BJ, Douglas IS. Predictors of severe alcohol withdrawal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014;38(10):2664-77.
19. Nuss MA, Elnicki DM, Dunsworth TS, Makela EH. Utilizing CIWA-Ar to assess use of benzodiazepines in patients vulnerable to alcohol withdrawal syndrome. *W V Med J.* 2004;100(1):21-5.
20. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict.* 1989;84(11):1353-7.
21. Perry EC. Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome. *CNS drugs.* 2014;28(5):401-10.
22. Cushman P, Jr., Forbes R, Lerner W, Stewart M. Alcohol withdrawal syndromes: clinical management with lofexidine. *Alcohol Clin Exp Res.* 1985;9(2):103-8.
23. Cushman P, Jr., Sowers JR. Alcohol withdrawal syndrome: clinical and hormonal responses to alpha 2-adrenergic agonist treatment. *Alcohol Clin Exp Res.* 1989;13(3):361-4.
24. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet.* 2007;370(9603):1915-22.
25. Gershkovich P, Wasan KM, Ribeyre C, Ibrahim F, McNeill JH. Effect of variations in treatment regimen and liver cirrhosis on exposure to benzodiazepines during treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Drugs in context.* 2015;4:212287.
26. Maldonado JR, Nguyen LH, Schader EM, Brooks JO 3rd. Benzodiazepine loading versus symptom-triggered treatment of alcohol withdrawal: a prospective, randomized clinical trial. *Gen Hosp Psychiatry.* 2012 ;34(6):611-7.

27. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A et al. Working Group on the Management of Alcohol Withdrawal Delirium, Practice Guidelines Committee, American Society of Addiction Medicine. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med.* 2004;164(13):1405-12.
28. Mirijello A, D'Angelo C, Ferrulli A, Vassallo G, Antonelli M, Caputo F, et al. Identification and management of alcohol withdrawal syndrome. *Drugs.* 2015;75(4):353-65.
29. Goh ET, Morgan MY. Review article: pharmacotherapy for alcohol dependence - the why, the what and the wherefore. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(7):865-882.
30. Raistrick D, Heather N, Godfrey C. Review of the effectiveness of treatment for alcohol problems. NHS, National Treatment Agency for Substance Misuse; 2006.
31. Société-Française-d'Alcoologie. Recommandation de bonne pratique - Mésusages de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement. *Alcoologie et Addictologie* 2015;37(1):5-84.
32. NICE. Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence 2011. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG115>.
33. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(3):CD005063.
34. Amato L, Minozzi S, Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(6):Cd008537.
35. Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, Brambilla R, Faggiano F. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2:CD006266.
36. Liu J, Wang LN. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8:Cd008502.
37. Haber P, Lintzeris N, Proude E, Lopatko O. Guidelines for the treatment of alcohol problems. 2009.
38. Sonne J, Andreasen PB, Loft S, Dossing M, Andreasen F. Glucuronidation of oxazepam is not spared in patients with hepatic encephalopathy. *Hepatology (Baltimore, Md).* 1990;11(6):951-6.
39. Cook CC, Hallwood PM, Thomson AD. B Vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol Alcohol.* 1998;33(4):317-36.
40. Latt N, Dore G. Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. *Intern Med J.* 2014;44(9):911-5.
41. Day E, Bentham P, Callaghan R, Kuruvilla T, George S. Thiamine for Wernicke-Korsakoff Syndrome in people at risk from alcohol abuse. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(1):CD004033.
42. Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhofel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Res Health.* 2003;27(2):134-42.
43. Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. *JAMA.* 2018;320(8):815-824.
44. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2014 May 14;311(18):1889-900.
45. Skinner MD, Lahmek P, Pham H, Aubin HJ. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(2):e87366.
46. Krampe H, Spies CD, Ehrenreich H. Supervised disulfiram in the treatment of alcohol use disorder: a commentary. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35(10):1732-6.
47. Chick J. Safety issues concerning the use of disulfiram in treating alcohol dependence. *Drug safety.* 1999;20(5):427-35.
48. Forns X, Caballeria J, Bruguera M, Salmeron JM, Vilella A, Mas A, et al. Disulfiram-induced hepatitis. Report of four cases and review of the literature. *J Hepatol.* 1994;21(5):853-7.
49. Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD001867.
50. Rosner S, Leucht S, Leher P, Soyka M. Acamprosate supports abstinence, naltrexone prevents excessive drinking: evidence from a meta-analysis with unreported outcomes. *J Psychopharmacol.* 2008;22(1):11-23.
51. Donoghue K, Elzerbi C, Saunders R, Whittington C, Pilling S, Drummond C. The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence, Europe versus the rest of the world: a meta-analysis. *Addiction.* 2015;110(6):920-30.
52. Pettinati HM, O'Brien CP, Rabinowitz AR, Wortman SP, Oslin DW, Kampman KM, et al. The status of naltrexone in the treatment of alcohol dependence: specific effects on heavy drinking. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(6):610-25.
53. Mitchell JE. Naltrexone and hepatotoxicity. *Lancet (London, England).* 1986;1(8491):1215.
54. Yen MH, Ko HC, Tang FI, Lu RB, Hong JS. Study of hepatotoxicity of naltrexone in the treatment of alcoholism. *Alcohol.* 2006;38(2):117-20.
55. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 ;295(17):2003-17.
56. Mann K, Torup L, Sorensen P, Gual A, Swift R, Walker B, et al. Nalmefene for the management of alcohol dependence: review on its pharmacology, mechanism of action and meta-analysis on its clinical efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(12):1941-9.

57. Palpacuer C, Duprez R, Huneau A, Locher C, Boussageon R, Laviolle B et al. Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. *Addiction*. 2018 ;113(2):220-237.
58. Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Leherth P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(9):CD004332.
59. Lejoyeux M, Leherth P. Alcohol-use disorders and depression: results from individual patient data meta-analysis of the acamprosate-controlled studies. *Alcohol Alcohol*. 2011;46(1):61-7.
60. Delgrange T, Khater J, Capron D, Duron B, Capron JP. [Effect of acute administration of acamprosate on the risk of encephalopathy and on arterial pressure in patients with alcoholic cirrhosis]. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 1992;16(8-9):687-91.
61. Bschor T, Henssler J, Muller M, Baethge C. Baclofen for alcohol use disorder-a systematic meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;138(3):232-42.
62. Lesouef N, Bellet F, Mounier G, Beyens MN. Efficacy of baclofen on abstinence and craving in alcohol-dependent patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Thérapie*. 2014;69(5):427-35.
63. Pierce M, Sutherland A, Beraha EM, Morley K, van den Brink W. Efficacy, tolerability, and safety of low-dose and high-dose baclofen in the treatment of alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28(7):795-806.
64. Rose AK, Jones A. Baclofen: its effectiveness in reducing harmful drinking, craving, and negative mood. A meta-analysis. *Addiction*. 2018;113(8):1396-406.
65. Minozzi S, Saulle R, Rosner S. Baclofen for alcohol use disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11:CD012557.
66. Yamini D, Lee SH, Avanesyan A, Walter M, Runyon B. Utilization of baclofen in maintenance of alcohol abstinence in patients with alcohol dependence and alcoholic hepatitis with or without cirrhosis. *Alcohol Alcohol*. 2014;49(4):453-6.
67. Barrault C, Lison H, Roudot-Thoraval F, Garioud A, Costentin C, Béhar V et al. One year of baclofen in 100 patients with or without cirrhosis: a French real-life experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct;29(10):1155-1160.
68. Hauser P, Fuller B, Ho SB, Thuras P, Kern S, Dieperink E. The Safety and Efficacy of Baclofen to Reduce Alcohol Use in Veterans with Chronic Hepatitis C: A Randomized Clinical Trial. *Addiction*. 2017;13(10):13787.
69. Morley KC, Baillie A, Fraser I, Furneaux-Bate A, Dore G, Roberts M, et al. Baclofen in the treatment of alcohol dependence with or without liver disease: multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2018;212(6):362-9.
70. Owens L, Thompson A, Rose A, Gilmore I, Pirmohamed M, Richardson P. A prospective cohort study examining the effectiveness of baclofen in the maintenance of abstinence in alcohol use disorder patients attending a joint liver and alcohol treatment clinic. *Alcohol*. 2017;62:11-5.
71. ANSM. Le Baclofène en vie réelle en France entre 2009 et 2015. Rapport Juin 2017.
72. Chaignot C, Zureik M, Rey G, Dray-Spira R, Coste J, Weill A. Risk of hospitalisation and death related to baclofen for alcohol use disorders: Comparison with nalmefene, acamprosate, and naltrexone in a cohort study of 165 334 patients between 2009 and 2015 in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(11):1239-48.

5 | DIAGNOSTIC INVASIF ET NON INVASIF DE LA FIBROSE ET DE LA STÉATOSE AU COURS DE LA MALADIE DU FOIE LIÉE À L'ALCOOL

Auteurs : Jérôme Boursier, hépatologue (Angers) et Eric Nguyen-Khac, hépatologue (Amiens)

RECOMMANDATIONS

Il est recommandé d'effectuer une évaluation non invasive de la fibrose hépatique chez tout patient ayant une maladie du foie liée à l'alcool.

G1+ / ACCORD FORT

Les méthodes les mieux validées pour l'évaluation de la fibrose hépatique dans la maladie du foie liée à l'alcool sont l'élastométrie et les tests sanguins spécialisés (Fibrotest® ou Fibromètre Alcool®). En première intention, il est recommandé d'effectuer l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique dans la maladie du foie liée à l'alcool avec le FibroScan® ou par un test sanguin spécialisé (Fibrotest® ou FibroMètre Alcool®).

G1+ / ACCORD FORT

Il est recommandé d'interpréter les résultats d'élastométrie en appliquant des seuils spécifiques selon les taux d'ASAT et de bilirubine observés au moment de la mesure.

G1+ / ACCORD FORT

Il n'est pas recommandé d'utiliser le test sanguin APRI pour évaluer la fibrose dans la maladie du foie liée à l'alcool.

G1- / ACCORD FORT

La validation des tests sanguins et du CAP (Controlled Attenuation Parameter) pour évaluer la stéatose est insuffisante au cours de la maladie du foie liée à l'alcool.

G1+ / ACCORD FORT

La biopsie hépatique dans la maladie du foie liée à l'alcool reste principalement indiquée en cas de doute sur l'existence d'une maladie hépatique chronique associée, ou en cas de bilan non invasif discordant émettant un doute quant à l'existence d'une cirrhose.

AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

Dans la maladie du foie liée à l'alcool (MFLA) comme dans les autres causes d'hépatopathies chroniques, le degré de fibrose du foie est le principal déterminant du pronostic hépatique à long terme avec un risque de décès plus élevé au stade de fibrose avancée (1). La biopsie hépatique reste la référence pour l'évaluation des lésions hépatiques de MFLA mais cette procédure invasive ne peut plus être proposée en première ligne. Dans ce contexte, les tests non invasifs (tests sanguins, appareils d'élastométrie, méthodes d'imagerie) représentent une alternative très intéressante.

FIBROSE

Les tests sanguins simples tels que le FIB-4 ou l'APRI ont l'avantage de combiner des paramètres usuels (âge, transaminases, plaquettes) et d'être facilement calculables. La performance du FIB-4 pour le diagnostic de fibrose avancée (AUROC entre 0,63 et 0,85) et de cirrhose (AUROC entre 0,65 et 0,80) est modérée dans la MFLA (2-5). La performance de l'APRI est insuffisante avec des AUROC aux alentours de 0,60 pour le diagnostic de fibrose avancée et 0,65 pour la cirrhose (2, 4-6). Les tests sanguins spécialisés incluent des marqueurs directs de fibrose (hyaluronate, 2-macroglobuline, TIMP1, P3NP...) issus de la meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques de fibrogénèse et de fibrolyse au cours des hépatopathies chroniques. Les tests sanguins spécialisés les plus évalués dans la MFLA sont le Fibrotest® et le FibroMètre Alcool® (2, 4-8). Leur performance pour le diagnostic non invasif de fibrose avancée (AUROC : 0,80-0,90) et de cirrhose (AUROC : 0,85-0,95) dans la MFLA est supérieure à celle des tests sanguins simples (2, 4-6). Les seuils diagnostiques proposés pour le Fibrotest® et le FibroMètre Alcool® sont résumés dans le Tableau 1 ; leur performance dans la MFLA reste insuffisamment validée (4, 5). Les données sur les autres tests spécialisés (Hepascore®, ELF) restent limitées dans la MFLA (2, 5, 6).

Le FibroScan® est l'appareil d'élastométrie le plus évalué dans la MFLA, avec deux méta-analyses disponibles (9, 10). Celle réalisée avec des données individuelles a confirmé des seuils d'élasticité hépatique diagnostique plus élevés que ceux décrits dans l'hépatite C chronique, avec d'excellentes performances diagnostiques ($F \geq 1$: 7 kPa (AUROC 0,83), $F \geq 2$: 9 kPa (0,86), $F \geq 3$: 12,1 kPa (0,90), $F \geq 4$: 18,6 kPa (0,91)) (9). Les sensibilités et spécificités respectives étaient de 79% et 71%, 78% et 77%, 81% et 83%, 84% et 85%. Ces seuils élevés s'expliquent par l'inflammation hépatique liée à la présence de signes histologiques d'hépatite alcoolique, reflétés par le niveau de transaminases (ASAT) et de bilirubine. Cela suggère d'interpréter les résultats du FibroScan® en appliquant

des seuils diagnostiques spécifiques déterminés en fonction des niveaux d'ASAT et de bilirubine (9). Pour le diagnostic de la cirrhose, le seuil est à 12,1 kPa (AUROC 0,92, sensibilité 85%, spécificité 84%), lorsque ASAT < 38,7 UI/L et bilirubine < 9 µmol/L, contre 25,9 kPa (0,90, sensibilité 81%, spécificité 80%) lorsque ASAT > 75 UI/L et bilirubine > 16 µmol/L. Pour la fibrose avancée, dans les mêmes conditions d'ASAT et de bilirubine, les seuils sont respectivement à 8,8 kPa (0,92, sensibilité 80%, spécificité 75%) et 16,1 kPa (0,92, sensibilité 83%, spécificité 80%) (8-9).

L'arrêt de la consommation d'alcool a un impact sur le niveau d'élasticité hépatique, avec dans une étude une diminution de la médiane de l'élasticité hépatique de 7,2 à 6,1 kPa au 7^{ème} jour (11). Cette décroissance pourrait être liée à une diminution de l'inflammation hépatique (9). Cela suggère qu'un délai doit être respecté avant de mesurer l'élastométrie hépatique après un sevrage (11, 12). Quelques travaux ont directement comparé le FibroScan®, les tests sanguins spécialisés et les tests sanguins simples (4-6). Les résultats montraient que le FibroScan® était comparable aux tests spécialisés, mais plus performant que les tests simples. D'autres méthodes d'élastométrie (Supersonic Shear Imaging®, Virtual Touch Quantification®) ont été évaluées dans la MFLA avec des performances semblant équivalentes à celles du FibroScan® (3, 5), mais manquent encore de validation. L'élastographie par résonance magnétique est une technologie très performante pour évaluer la fibrose hépatique (13), mais elle n'a pas encore été évaluée dans la MFLA.

Des travaux menés dans l'hépatite chronique C et la stéatopathie métabolique ont montré que la combinaison d'un test sanguin et d'une méthode d'élastométrie améliorerait le diagnostic non invasif, notamment sa valeur prédictive positive (14, 15). D'autres travaux menés dans la MFLA ont évalué de nouveaux scores diagnostiques combinant un test sanguin avec l'élastométrie sans démontrer d'amélioration significative de l'AUROC comparé aux tests seuls (4, 6). Cependant, une étude récente a suggéré que l'utilisation séquentielle de tests non invasifs dans la MFLA permettait de définir une stratégie d'identification des patients ayant une fibrose hépatique avancée (5). Le concept d'association de tests non invasifs pour améliorer la performance du diagnostic non invasif de fibrose ou le dépistage des patients avec fibrose hépatique avancée nécessite d'être validé par d'autres travaux avant d'être recommandé en pratique clinique.

La biopsie hépatique étant une référence imparfaite d'évaluation de la fibrose (16), il n'est pas possible de déterminer avec certitude la performance diagnostique réelle des tests non invasifs. Une solution très pertinente pour contourner cette limite est d'évaluer la capacité des tests non invasifs à déterminer le pronostic des patients. Deux travaux ont suggéré que la performance pronostique des tests sanguins spécialisés et de l'élastométrie hépatique était au moins aussi bonne que celle de la biopsie hépatique (2,17). Ceci est un argument fort en faveur de l'utilisation des tests non invasifs de fibrose à la place de la biopsie hépatique pour évaluer la sévérité de la MFLA en pratique clinique. Des travaux longitudinaux menés dans de grandes cohortes de patients sont désormais nécessaires pour confirmer la valeur pronostique des tests non invasifs dans la MFLA.

STEATOSE

La stéatose peut être évaluée de façon non invasive par les méthodes d'imagerie, les tests sanguins et l'élastométrie. L'échographie hépatique est peu sensible pour diagnostiquer les stéatoses de faible quantité (< 30%) (18). L'imagerie par résonance magnétique est très performante pour diagnostiquer et quantifier le degré de stéatose intra-hépatique (19), mais cette méthode n'a pas été étudiée spécifiquement dans la MFLA. Le Steatotest® est une combinaison de paramètres sanguins pour le diagnostic non invasif de la stéatose hépatique. Une seule étude a évalué ce test dans la MFLA avec un très faible effectif (20). Le CAP® (Controlled Attenuation Parameter) mesure l'atténuation des ultrasons dans le parenchyme hépatique. La seule étude ayant évalué le CAP dans la MFLA a montré une performance acceptable pour le diagnostic de la stéatose (AUROC 0,77) (21). La performance des tests sanguins et du CAP pour l'évaluation de la stéatose hépatique dans la MFLA nécessite d'être validée par d'autres travaux.

Tableau 1 : Seuils diagnostiques du Fibrotest®, du FibroMètre Alcool®, et du FibroScan® dans la maladie du foie liée à l'alcool

	CIBLE DIAGNOSTIQUE		
	Fibrose septale (Metavir F $\geq$ 2, NASH CRN F $\geq$ 3)	Fibrose sévère (Metavir F $\geq$ 3)	Cirrhose (Metavir F4, NASH CRN F4)
Fibrotest	$\geq 0,49$	$\geq 0,59$	$\geq 0,75$
FibroMètre Alcool	$\geq 0,593$		$\geq 0,947$
FibroScan (kPa) (9) • ASAT < 38,7 UI/L et bilirubine < 9 μ mol/L	$\geq 6,9$	$\geq 8,8$	$\geq 12,1$
• ASAT 38,7 - 75 UI/L et bilirubine < 9 μ mol/L ou ASAT < 38,7 UI/L et bilirubine 9 -16 μ mol/L	$\geq 8,1$	$\geq 11,2$	$\geq 15,4$
• ASAT 38,7 - 75 UI/L et bilirubine 9 -16 μ mol/L	$\geq 8,8$	$\geq 12,3$	$\geq 19,9$
• ASAT > 75 UI/L et bilirubine < 9 μ mol/L	$\geq 11,6$	$\geq 16,1$	$\geq 25,9$

Les deux seuils pour l'évaluation d'une fibrose $\geq$ F2 - F3 et F4 ont été obtenus grâce à la contribution de la société Echosens.

RÉFÉRENCES

1. Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J, Douschan P, Rainer F, Terracciano L, et al. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2017;66(3):610-8.
2. Naveau S, Gaudé G, Asnacios A, Agostini H, Abella A, Barri-Ova N, et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2009;49:97-105.
3. Zhang D, Li P, Chen M, Liu L, Liu Y, Zhao Y, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease using acoustic radiation force impulse elastography. *Abdom Imaging*. 2015;40(4):723-9.
4. Voican CS, Louvet A, Trabut JB, Njike-Nakseu M, Dharancy S, Sanchez A, et al. Transient elastography alone and in combination with FibroTest((R)) for the diagnosis of hepatic fibrosis in alcoholic liver disease. *Liver Int*. 2017;37(11):1697-705.
5. Thiele M, Madsen BS, Hansen JF, Detlefsen S, Antonsen S, Krag A. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test vs FibroTest, Elastography, and Indirect Markers in Detection of Advanced Fibrosis in Patients With Alcoholic Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1369-79.
6. Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, Decrombecque C, Robert B, Joly JP, et al. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(10):1188-98.
7. Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology*. 2005;42(6):1373-81.
8. Patouraux S, Bonnafous S, Voican CS, Anty R, Saint-Paul MC, Rosenthal-Allieri MA, et al. The osteopontin level in liver, adipose tissue and serum is correlated with fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *PLoS One*. 2012;7(4):e35612.
9. Nguyen-Khac E, Thiele M, Voican C, Nahon P, Moreno C, Boursier J, et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease by transient elastography: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & hepatology*. 2018;3(9):614-25.
10. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Burroughs AK, Ivashkin VT, et al. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD010542.
11. Trabut JB, Thepot V, Nalpas B, Lavielle B, Coscanea S, Corouge M, et al. Rapid decline of liver stiffness following alcohol withdrawal in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012;36(8):1407-11.
12. Gianni E, Forte P, Galli V, Razzolini G, Bardazzi G, Annese V. Prospective Evaluation of Liver Stiffness Using Transient Elastography in Alcoholic Patients Following Abstinence. *Alcohol and alcoholism*. 2017;52(1):42-7.
13. Hsu C, Caussy C, Imajo K, Chen J, Singh S, Kaulback K, et al. Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018.
14. Boursier J, de Ledinghen V, Zarski JP, Fouchard-Hubert I, Gallois Y, Oberti F, et al. Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely noninvasive. *Hepatology*. 2012;55(1):58-67.
15. Petta S, Wong VW, Camma C, Hiriart JB, Wong GL, Vergniol J, et al. Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(6):617-27.
16. Bedossa P, Carrat F. Liver biopsy: the best, not the gold standard. *J Hepatol*. 2009;50(1):1-3.
17. Rasmussen D, Thiele M, Madsen B, Antonsen S, Detlefsen S, Krag A. Non-invasive Markers Accurately Predict Liver-Related Outcomes in Compensated Alcoholic Liver Disease. *Hepatology*. 2018(68):780A.
18. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol*. 2009;51(3):433-45.
19. Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2011;21(1):87-97.
20. Poynard T, Ratziu V, Naveau S, Thabut D, Charlotte F, Messous D, et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol*. 2005;4:10.
21. Thiele M, Rausch V, Fluhr G, Kjaergaard M, Piecha F, Mueller J, et al. Controlled attenuation parameter and alcoholic hepatic steatosis: Diagnostic accuracy and role of alcohol detoxification. *J Hepatol*. 2018;68(5):1025-32.

6 | MALADIE DU FOIE LIÉE À L'ALCOOL ET COMORBIDITÉS

Auteurs : Rodolphe Anty, hépatologue (Nice) et Pascal Perney, addictologue (Nîmes)

RECOMMANDATIONS

Au cours de la maladie du foie liée à l'alcool, le tabagisme augmente le risque de fibrose et de carcinome hépatocellulaire.

G1+ / ACCORD FORT

L'aide à l'arrêt du tabac fait donc partie de la prise en charge de la maladie du foie liée à l'alcool.

G1+ / ACCORD FORT

En raison de leur grande prévalence, les experts recommandent de dépister la présence de troubles cognitifs.

AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

Les experts recommandent la réalisation d'études évaluant le potentiel impact hépatique de la consommation de cannabis au cours de la maladie du foie liée à l'alcool.

AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

Les experts recommandent d'impliquer les équipes d'addictologie de liaison dans le parcours de soins des patients ayant une maladie du foie liée à l'alcool.

AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

L'obésité et le syndrome métabolique accélèrent la progression de la maladie du foie liée à l'alcool. Par conséquent, les experts recommandent d'envisager la prise en charge spécifique du surpoids et de l'obésité.

AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

Les experts recommandent de promouvoir la recherche clinique et translationnelle dans le domaine du syndrome métabolique et des facteurs de risque cardiovasculaire au cours de la maladie du foie liée à l'alcool.

AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

1 TABAC, RISQUE DE CIRRHOSE ET DE CHC

1.1 Études fondamentales : fumer favorise la fibrogenèse hépatique et augmente le risque de CHC.

Il existe de nombreuses études tant dans des modèles murins qu'avec des marqueurs biologiques de la fibrose chez l'homme qui suggèrent une hépatotoxicité du tabac (1). Ainsi, fumer favorise la constitution de la fibrose dans plusieurs organes (rein, cœur, pancréas) et la fibrogenèse hépatique pour d'autres étiologies que la MFLA (2). Le tabagisme semble favoriser le risque de fibrose par différents mécanismes : augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires et de substances potentiellement hépatotoxiques ; augmentation du fer intra-hépatique, ce qui induit un stress oxydatif ; augmentation de l'activation des cellules étoilées (1). Le tabac pourrait aussi favoriser la carcinogenèse, en diminuant le gène p53 (gène suppresseur de tumeur), la réponse cellulaire T et en altérant la surveillance des cellules cancéreuses (1).

1.2 Études cliniques : fumer augmente le risque de survenue de la cirrhose

Plusieurs études cliniques ont confirmé que le tabagisme favorisait la survenue de la cirrhose. Une première étude américaine menée chez 125 580 sujets sans maladie hépatique connue a permis de diagnostiquer 330 cirrhoses (3). Parmi les facteurs de risque indépendants, les auteurs ont isolé l'alcool, l'IMC et le tabagisme. Le café avait en revanche un rôle protecteur pour les consommations d'au moins 4 tasses par jour.

Une étude de cohorte importante menée au Royaume-Uni (N = 1 290 413 femmes) avec un suivi moyen de 6,1 années, a permis de montrer que des consommations importantes de tabac étaient un facteur de risque de survenue d'une cirrhose chez ces femmes (4). Entre une consommation d'au moins 1 paquet de cigarettes par jour et le statut de « jamais fumeur », le risque relatif de cirrhose était de 3,76 (IC95 % : 3,25 – 4,34) (4). Il est à noter toutefois que le diagnostic de la cirrhose n'était posé que chez des sujets morts ou hospitalisés.

Ce travail a été confirmé par une étude danoise ayant les mêmes limites méthodologiques quant au diagnostic de la cirrhose avec l'inclusion de 9 889 femmes et 8 590 hommes suivis régulièrement depuis les années 70 (5). Le tabac était un facteur de risque de cirrhose indépendant de la consommation d'alcool (5).

1.3 Études cliniques : fumer est un facteur de risque indépendant de CHC

Fumer favorise la survenue du CHC chez des malades cirrhotiques, avec un niveau de risque intermédiaire entre l'alcool et l'obésité : alcool : OR = 5,7 ; tabac : OR = 4,9 ; obésité : OR = 4,3 (6). Dans cette étude, ces trois facteurs de risque étaient indépendants mais avaient un effet synergique sur le risque de CHC. Dans une mise au point de Altamirano et Bataller publiée en 2010, les auteurs ont recensé 14 études ayant évalué l'impact du tabagisme sur le risque de CHC, pour différentes étiologies d'hépatopathies : l'OR variait de 1,49 à 9,6 selon les étiologies ; un effet dose-dépendant était mis en évidence dans quelques études.

1.4 Le sevrage tabagique dans la prise en charge globale

L'hépatotoxicité du tabac paraît démontrée en association au syndrome métabolique ou à la consommation d'alcool. Le sevrage tabagique doit être systématiquement proposé chez des patients ayant une MFLA. Un autre argument majeur pour le suivi tabacologique est d'ordre pronostique. En effet, il a été démontré chez 845 patients suivis pendant 9 ans après une première prise en charge addictologique (96 % de ces patients avaient un TUA plus ou moins associé à d'autres consommations) que la mortalité durant ce suivi était plus souvent secondaire à des pathologies liées au tabac (50,9 %) qu'à la consommation d'alcool (34,1 %) (7).

2 LES MESURES DE LUTTE ANTI-TABAC

Les mesures de lutte anti-tabac diminuent la consommation de la population. De nombreux arguments suggèrent l'efficacité de ces mesures. Dans une étude concernant 27 pays européens, une association a été mise en évidence (mais sans causalité formellement démontrée) entre d'un côté les politiques de santé publique les plus actives de contrôle du tabagisme, et de l'autre, les consommations de tabac les plus faibles et les plus fortes baisses de consommation. En d'autres termes, plus les politiques de santé publique sont dynamiques et plus les consommateurs diminuent leur consommation de tabac (8).

L'augmentation des prix du tabac, en particulier, semble également associée à une diminution de la consommation. Ce phénomène a été constaté dans une revue de la littérature examinant les résultats des différentes politiques américaines de santé publique anti-tabac depuis 1964 (9). L'impact de ces diminutions de consommation de tabac est difficile à évaluer en termes de santé publique, mais la diminution du tabagisme aux USA s'est accompagnée d'une diminution mesurable des hospitalisations pour infarctus du myocarde de près de 20 % (9). En revanche, il n'y a pas de donnée disponible, à notre connaissance, permettant de connaître l'impact de la baisse du tabagisme sur les maladies hépatiques.

3 CANNABIS ET FOIE

La mise au point de Tarantino et al. (10) rappelle qu'il existe des données fondamentales mais peu d'études cliniques qui suggèrent ou démontrent que le cannabis favorise la progression de la stéatose et de la fibrose chez des patients infectés par le VHC. La méta-analyse de Wijarnpreecha et al. (11) qui inclut 3 études comparant les patients VHC +, avec ou sans consommation de cannabis, conclut à une absence d'effet délétère significatif du cannabis sur la fibrose hépatique, même si une tendance était observée.

Enfin, une étude s'est intéressée à l'impact de la consommation de cannabis sur l'évolution de la MFLA (12). Les auteurs ont mis en évidence un effet significatif bénéfique de cette consommation sur le développement de stéatose, stéato-hépatite, cirrhose et de CHC. Toutefois, les consommateurs de cannabis avaient significativement moins de comorbidités (en particulier métaboliques) que les non-consommateurs et seule une analyse univariée a été effectuée.

Compte tenu de l'ensemble de ces données, aucune conclusion claire ne semble pouvoir être proposée quant au rôle éventuel de la consommation de cannabis sur la progression de la fibrose hépatique liée à la consommation excessive d'alcool.

Concernant la toxicité des autres produits psychoactifs que l'alcool, il faut insister sur le fait qu'une proportion très importante des malades d'alcool a une polyconsommation de drogues, soit séquentielle soit simultanée (13). Compte tenu des risques de complications somatiques liées aux produits les plus souvent consommés ensemble (tabac, cannabis, mais aussi cocaïne, ecstasy, héroïne), leur repérage est justifié. Un transfert de dépendance de l'alcool vers un autre produit (incluant le sucre), ou une dépendance comportementale, peut être observée en clinique, mais la fréquence et les facteurs de risque de ces transferts n'ont pas jusqu'à présent été évalués dans la littérature.

Les équipes de liaison, lorsqu'elles sont présentes, représentent un premier maillon incontournable dans la chaîne de soins en addictologie. Idéalement, il est souhaitable que les addictologues soient impliqués dans les services d'hépatogastroentérologie, ce qui facilite les liens et les prises de décision en équipe.

4 TROUBLES COGNITIFS ET MFLA

4.1 Les troubles cognitifs sont fréquents chez les malades avec TUA

Le TUA s'accompagne fréquemment de troubles cognitifs, ainsi que cela a été rapporté dans des études comparant des patients à des témoins appariés, ou à des études observationnelles (14).

Ces troubles cognitifs sont très variables, pouvant être minimes et non détectables cliniquement ou correspondre à des troubles très sévères, tel le syndrome de Korsakoff, avec un continuum encore mal défini entre ces différentes formes (15).

Il est important d'insister sur le fait que des déficits cognitifs peuvent être présents chez des patients ayant une présentation clinique normale et pas de déficit d'intelligence lorsque celle-ci est évaluée (16). C'est pour cela que ces déficits cognitifs sont souvent sous-estimés chez les malades avec TUA et doivent être recherchés de façon plus systématique.

Le repérage de ces troubles peut être effectué par un soignant entraîné à l'aide de tests simples d'utilisation.

4.2 Il n'y a pas de preuve que le TUA et la cirrhose ont un effet négatif cumulatif sur les fonctions cognitives

Même s'il peut sembler logique que les troubles cognitifs secondaires à la consommation chronique d'alcool puissent majorer les symptômes d'une encéphalopathie hépatique secondaire à une cirrhose, il n'existe pas d'argument actuellement en faveur d'une plus grande atteinte cognitive chez des malades présentant une cirrhose liée à l'alcool par rapport à des malades avec TUA sans cirrhose.

Par exemple, pour Edwin et al. (17), les troubles cognitifs présents chez les patients avec cirrhose liée à l'alcool seraient liés à la gravité de la cirrhose et non à l'étiologie alcoolique en elle-même. Ces résultats reposent sur des comparaisons de malades avec des cirrhoses de différentes étiologies, sans que les quantités d'alcool consommées soient clairement définies. Les conclusions des rares études sur le sujet doivent donc être prises avec précaution. Une revue de la littérature confirme qu'il n'existe pas de démonstration que les troubles cognitifs soient plus sévères chez des malades avec MFLA par rapport aux patients n'ayant pas de MFLA (18).

4.3 La réversibilité des troubles cognitifs secondaires à un TUA est possible chez des patients avec ou sans cirrhose.

Dans la mise au point de Bates et al. (14), les auteurs rapportent une littérature très riche et robuste pour montrer que les troubles cognitifs associés au TUA sont potentiellement réversibles à l'arrêt de l'alcool, même si la persistance de troubles chez certains patients est possible. Ces résultats sont très robustes, car ils reposent sur des données obtenues à la fois par des questionnaires neuropsychologiques, par différents types d'imagerie cérébrale et également parce que les durées de suivi ont pu être très prolongées (par exemple jusqu'à 45 ans dans Fein et al. (19)).

Chez les patients ayant des troubles cognitifs avant la transplantation hépatique, une amélioration significative peut aussi être observée à distance de celle-ci. Arria et al. (20) ont observé une amélioration de certains troubles cognitifs un an après la transplantation, en particulier pour les compétences psychomotrices, visuo-spatiales et l'abstraction. Ils n'ont pas observé d'amélioration significative, en revanche, en ce qui concernait les troubles de mémoire. La limite de cette étude est que seuls les patients sans encéphalopathie hépatique clinique ont été inclus et que les résultats ne concernent donc que ce sous-groupe (20).

5 ÉVALUATION CLINIQUE ET PARACLINIQUE DES TROUBLES COGNITIFS

5.1 De nombreux tests neuropsychologiques permettent de diagnostiquer les troubles cognitifs

Il existe de nombreux tests disponibles pour explorer l'ensemble des fonctions cognitives qui peuvent être atteintes en cas de TUA. Ces évaluations peuvent être utiles à tout moment du parcours du patient et quelle que soit l'importance de l'atteinte cognitive (15).

5.2 Des tests plus simples d'utilisation sont disponibles pour des structures non spécialisées dans les dysfonctions cognitives

Il existe des tests de repérage des troubles cognitifs dont le but est de permettre à des équipes n'ayant pas la possibilité de faire des bilans neuropsychologiques complets de dépister simplement des dysfonctions cognitives. Deux tests sont disponibles le BEARNI (21) et le MoCA (22). Dans leurs formes actuelles, le MoCA est mieux adapté pour les patients ayant une maladie liée à l'alcool et est donc recommandé (23).

5.3 Des anomalies cérébrales secondaires à un TUA peuvent être observées par différents types d'imagerie

Les anomalies neurologiques secondaires à une consommation chronique d'alcool, tant anatomiques que fonctionnelles, peuvent être diagnostiquées et quantifiées par différents examens radiologiques : TDM, IRM, IRM fonctionnelle, IRM de diffusion (24).

5.4 Les troubles cognitifs et les lésions anatomiques sont généralement réversibles (au moins partiellement) après sevrage en alcool et stimulation cognitive.

Les troubles cognitifs sont fréquemment présents chez les patients avec TUA. Il existe de nombreux outils permettant de les dépister, de les diagnostiquer précisément. L'arrêt de l'alcool est bénéfique car il permet leur amélioration, avec la persistance possible de quelques troubles chez certains patients.

Il semble que l'entraînement cognitif par une équipe spécialisée et des exercices physiques aérobiques favorisent l'amélioration cognitive après sevrage en alcool (14).

L'influence de l'amélioration cognitive sur le pronostic hépatique n'est pas connu, et les données disponibles sur le pronostic addictologique sont contradictoires.

EN RÉSUMÉ :

Le tabac est hépatotoxique : fumer augmente la fibrose, le risque de cirrhose et de CHC, que l'étiologie de la maladie hépatique soit l'alcool ou non. Les mesures de lutte anti-tabac sont efficaces pour diminuer sa consommation, mais il n'y a pas d'étude démontrant l'impact de l'arrêt de tabac sur la MFLA. L'impact du cannabis sur la MFLA n'est pas connu.

Il existe fréquemment des troubles cognitifs chez les consommateurs chroniques d'alcool, qu'il y ait ou non une cirrhose. Ces troubles sont importants à dépister et à prendre en charge en raison de leur réversibilité, même si la faisabilité de ce dépistage peut être complexe dans certaines structures. L'impact de l'amélioration cognitive sur l'évolution et le pronostic de la MFLA n'est pas connu.

6 SYNDROME METABOLIQUE ET MFLA

Seule une minorité de patients ayant une consommation d'alcool à risque développera une forme sévère de maladie du foie. Si 90 % des patients buveurs excessifs présenteront une stéatose hépatique, seule une minorité aura une stéatohépatite liée à l'alcool et seulement 10 à 20 % une cirrhose (25).

De nombreux facteurs ont été suspectés comme étant des éléments aggravants des lésions hépatiques. De nombreuses études transversales ou des études de cohorte soulignent le rôle potentiellement délétère du surpoids, de l'obésité, du syndrome métabolique ou du diabète au cours de la MFLA (26).

La présence d'un surpoids, d'une obésité, d'un syndrome métabolique ou d'un diabète de type 2, en dehors de toute consommation d'alcool, a été rapportée comme fréquemment associée à la présence de lésions hépatiques liées à une « stéatopathie métabolique » (en anglais Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) (27). Cette maladie résulte en effet de l'insulino-résistance et de l'inflammation métabolique.

6.1 L'association MFLA et NAFLD est-elle possible ?

De prime abord, il paraît impossible qu'une MFLA puisse coexister avec une stéatopathie métabolique. En effet, une stéatopathie métabolique est précisément définie, dans les dernières recommandations européennes et américaines, comme la présence de lésions hépatiques spécifiques chez des sujets consommant moins d'alcool que les seuils préalablement définis (27, 28).

Cependant, cette exclusion mutuelle paraît artificielle et est mise en défaut par la pratique quotidienne et par plusieurs études faites au cours des 15 dernières années.

a) De la nécessité de renommer la stéatopathie métabolique en « stéatoses hépatiques métaboliques » ou stéatopathies dysmétaboliques

De nombreux experts ont proposé de remplacer la dénomination de « stéatopathie métabolique ». En français, un nouveau nom pourrait être « stéatoses hépatiques métaboliques » (ou « stéatopathies (dys)métaboliques »), afin de mettre en avant l'origine de la maladie liée à l'insulino-résistance et à l'inflammation métabolique et de s'affranchir du terme controversé de « stéatopathie (dys)métabolique » qui traduit le terme anglais de « Non-Alcoholic Fatty Liver Disease » (29-32). Récemment, un panel d'experts internationaux a proposé de remplacer le terme NAFLD par « MAFLD », acronyme de Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Paradoxalement, les experts n'ont pas officiellement proposé de changer le terme NASH en « MASH », pour Metabolic Associated SteatoHepatitis (33). Il existe cependant des freins au changement de nomenclature. D'une part, les termes NAFLD et Non-alcoholic Steato-Hepatitis (NASH) sont consacrés dans la littérature internationale, d'autre part, les interactions potentielles entre la MFLA et les stéatoses hépatiques métaboliques ne sont pas simples à clarifier.

b) L'association d'une MFLA et de lésions liées aux stéatoses hépatiques métaboliques est probable chez certains patients

L'effet aggravant additif voire synergique de deux ou plusieurs agents délétères au niveau du foie est démontré dans la littérature. Ainsi, il a été mis en évidence, notamment dans la population française, que la présence d'une MFLA associée à une hépatite C ou à une hépatite B augmentait significativement la morbi-mortalité hépatique (34, 35).

Dans une cohorte représentative de la population finlandaise ($n = 6\,732$), suivie environ 13 ans, dans le sous-groupe des patients buveurs excessifs ($\geq 210\text{g/semaine}$ pour les hommes, $\geq 140\text{g/semaine}$ pour les femmes), la présence d'un diabète de type 2 (très fréquemment associé aux stéatoses hépatiques métaboliques) augmentait le risque d'hospitalisation pour hépatopathie, d'apparition d'un CHC et la mortalité hépatique ($\text{HR} = 6,79$; $95\% \text{ CI } 3,18-14,5$) (36).

c) La détermination de la responsabilité respective de la MFLA et de lésions liées aux stéatoses hépatiques métaboliques est très difficile en pratique

Les deux entités entraînent des lésions hépatiques histologiques proches et ont des mécanismes physiopathologiques en partie communs (anomalies de la lipogenèse, mort cellulaire induite par le stress mitochondrial et du réticulum endoplasmique, réponse immunitaire innée induite par les dégâts hépatocytaires, fibrogenèse..) et en partie divergents (dysbiose intestinale avec altération de la perméabilité intestinale, rôle de l'inflammasome, micro RNA impliqués..)(37). De même, des polymorphismes génétiques communs aux deux maladies (notamment sur les gènes PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7...) seraient impliqués dans l'apparition et l'aggravation des lésions

histologiques (stéatose, stéatohépatite, fibrose, cirrhose) voire dans l'apparition du CHC (38-41). Récemment, un polymorphisme du gène HSD17B13 a été décrit comme protecteur des lésions histologiques tant au cours de la MFLA que des stéatoses hépatiques métaboliques (42, 43).

Si le tissu adipeux joue un rôle clef dans l'apparition des stéatoses hépatiques métaboliques, la MFLA semble aussi associée à des anomalies du tissu adipeux et cela indépendamment d'un surpoids ou d'une obésité. Ainsi, chez des patients ayant une MFLA sans surpoids, une inflammation du tissu adipeux sous-cutané était présente (44). La même équipe a rapporté une amélioration de l'inflammation du tissu adipeux sous-cutané après sevrage en alcool, chez des patients à poids normal ou en surpoids (45).

Cependant, l'histoire naturelle de la MFLA et des stéatoses hépatiques métaboliques n'est pas superposable. La MFLA va ainsi entraîner des lésions histologiques hépatiques plus sévères (corps de Mallory plus nombreux, présence de méga-mitochondries) et des atteintes cliniques plus graves (tableau spécifique de l'hépatite alcoolique sévère et progression de la fibrose, apparition d'une cirrhose et décompensation de cirrhose probablement plus rapides) (25).

6.2 Quels sont les arguments pour la prise en charge des éléments du syndrome métabolique au cours de la MFLA ?

En l'absence de test non invasif validé pour diagnostiquer une stéatohépatite métabolique, seule une approche pragmatique basée sur la recherche et la prise en charge des éléments délétères du syndrome métabolique semble logique, en l'état actuel des connaissances. Ceci est encore plus vrai chez des patients ayant une potentielle double atteinte par une MFLA et une atteinte métabolique, notamment compte tenu du fait que l'examen diagnostique de référence (la biopsie du foie) est le plus souvent incapable de faire la différence entre ces 2 maladies.

a) Le surpoids, l'obésité et certains paramètres du syndrome métabolique augmentent la fibrogenèse au cours de la MFLA

Un surpoids (défini comme un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 27 kg/m² chez les hommes et ≥ 25 kg/m² chez les femmes) durant les 10 années précédant l'admission à l'hôpital, était trouvé chez 10,7 % des patients et était associé à l'augmentation du risque de cirrhose (OR = 2,15 ; 95% CI 1,5-3), d'hépatite alcoolique aiguë et de stéatose dans une étude française de 1 604 patients (75 % d'hommes) ayant une MFLA (46). La même équipe a montré que l'augmentation de l'IMC et de la glycémie augmentaient le risque de fibrose supérieure à F2, indépendamment de l'âge, du sexe féminin et de la charge en fer chez 268 patients, dont 61 patients avec une cirrhose (47). Dans cette analyse, la quantité quotidienne d'alcool ingérée et la durée de la consommation n'étaient pas corrélées au stade de fibrose (47).

Cette même équipe a montré que la hauteur abdominale mesurée (par un calibre abdominal de Holtain-Kahn) sur un patient alité (qui reflète la quantité de tissu adipeux viscéral de façon plus fiable que le tour de taille) était indépendamment associée à la présence d'une fibrose significative dans une cohorte de 127 patients, alors que le HDL-cholestérol était négativement associé (48).

L'analyse d'une cohorte de 1 230 662 femmes anglaises, sans maladie hépatique initialement, recrutées de 1996 à 2001 et suivies 6,2 ans, a montré une augmentation du risque d'apparition d'une cirrhose avec l'élévation de l'IMC, surtout chez celles consommant plus de 150 g d'alcool pur par semaine (risque à 5,0 pour 1 000 femmes chez les patientes obèses, contre 2,7 pour 1 000 chez les patientes avec un IMC à environ 25 kg/m²) contre un risque à 0,8 pour les patientes avec un IMC à environ 25 kg/m² et avec une consommation d'alcool < 70 g/semaine (49).

La présence d'un surpoids a été associée à un taux d'apparition supérieur de la MFLA parmi 1270 hommes chinois (OR = 5,6 ; 95 % CI 3,02-6,21) (50).

Enfin, un effet synergique d'une obésité et d'une consommation d'alcool strictement supérieure à 30 g/jour a été observé sur l'élévation des transaminases chez des sujets californiens, d'âge moyen 72 ans (activité de l'ALAT (OR = 8,9 ; 95 % CI, 2,4-33,1), activité de l'ASAT (OR = 21 95 % CI, 2,6-170,1)) (51).

b) Le surpoids, l'obésité, le syndrome métabolique et le diabète augmentent le risque de survenue du CHC et de la mortalité au cours de la MFLA

L'usage d'alcool était associé à plus de CHC (effet synergique) parmi les sujets obèses (IMC ≥ 30 kg/m²), au sein d'une population de 23 712 Taïwanais, suivis en moyenne 11,6 ans (HR = 3,82 ; 95 % CI 1,94-7,52, $p < 0,01$) (52).

Au cours de l'hépatite B, une étude taïwanaise a montré que l'usage d'alcool était associé à plus de CHC chez les hommes obèses ou en surpoids que chez les hommes ayant un IMC normal (53). Le rôle de l'obésité et de l'alcool était multiplicatif.

Dans une cohorte américaine, la présence d'un diabète de type 2 augmentait, après 3 ans de suivi, le risque d'apparition d'une cirrhose (60 % versus 41 %, $p = 0,022$) et d'un CHC (27 % versus 10 %, $p = 0,045$) tant chez les patients ayant une MFLA ($n = 165$), que chez les patients ayant une stéatopathie métabolique ($n = 315$) (54).

Dans une cohorte de registre de 15 866 américains, suivis pendant 11 ans, une obésité (HR ajusté = 16,22 ; 95% CI 1,91-137,68) et un syndrome métabolique (HR ajusté = 2,06, 95 % CI 1,21-3,31), de même qu'un âge plus élevé et le sexe masculin, étaient indépendamment associés à la mortalité hépatique au cours de la MFLA (ainsi qu'au cours de l'hépatite C et de la NAFLD) (55). Dans cette même étude, un diabète de type 2 (HR ajusté = 3,00 ; 95 % CI 1,06 - 8,54), un indice HOMA ≥ 3 (HR ajusté = 3,21 ; 95 % CI 1,56 - 6,58) et un tabagisme (HR ajusté = 3,38 ; 95 % CI 1,04 - 11,02) étaient associés à la mortalité globale au cours de la MFLA (55).

c) Le surpoids, l'obésité, le syndrome métabolique et le diabète augmentent le risque de survenue des complications cardiovasculaires au cours de la MFLA

Dans une étude de registre de 1 937 360 patients anglais (49 % d'hommes), une augmentation de la survenue d'événements cardiovasculaires, sauf pour les infarctus du myocarde/syndromes coronaires aigus, était observée chez les buveurs excessifs (56). Dans une étude de registre hospitalier, faite chez 134 368 patients diabétiques écossais (54 % d'hommes), suivis pendant 4,3 ans, une élévation de l'incidence et de la récurrence des maladies cardio-vasculaires (HR = 1,59 ; 95 % CI 1,43 - 1,76) et de la mortalité cardiovasculaire (HR = 2,05 ; 95 % CI 1,63 - 2,58) était présente chez les patients ayant une MFLA, par rapport aux patients sans atteinte hépatique rapportée dans le dossier médical (57).

d) Cas particulier de l'association du syndrome métabolique au *binge drinking*

Dans une cohorte de 6 366 finlandais (45 % d'hommes) suivis pendant $11,4 \pm 3,3$ ans, la présence d'un syndrome métabolique (observé dans 45 % de la cohorte) était associée à une augmentation des hospitalisations pour hépatopathie, décès de cause hépatique et apparition d'un CHC, chez les patients présentant un épisode hebdomadaire de *binge drinking* (HR = 4,29 ; 95 % CI 1,8 - 10,2) ou mensuel (HR = 3,17 ; 95 % CI 1,56 - 6,47) par rapport à des alcoolisations moins fréquentes (58).

6.3 Quelles recommandations faire en pratique ?

Il existe très peu d'études ayant évalué l'effet spécifique de la prise en charge de l'un ou de plusieurs des éléments du syndrome métabolique au cours de la MFLA.

Un essai randomisé a évalué l'effet d'un programme d'activité physique, réalisé pendant 12 semaines, chez des sujets en surpoids ou obèses, ayant une consommation d'alcool de 144 à 336 g d'alcool pur par semaine pour les hommes, et de 88 à 224 g par semaine pour les femmes. Une diminution de la masse grasse, une augmentation de la masse maigre et une diminution du fragment clivé de la cytokératine 18 (marqueur d'apoptose) ont été observées, sans effet sur la stéatose hépatique (59).

Par analogie, avec ce qui est préconisé au cours des stéatoses hépatiques métaboliques, la recherche et la prise en charge des différents éléments du syndrome métabolique sont probablement utiles (27, 60).

En cas de surpoids ou d'obésité, une perte de poids doit être envisagée. Une consultation spécifique et un accompagnement avec une diététicienne lors du sevrage en alcool peuvent être utiles. Une exploration d'une anomalie du bilan lipidique et une glycémie à jeun, doivent être faites, à distance du sevrage.

La recherche et la prise en charge, des autres facteurs de risque cardiovasculaires, doivent être faites, notamment l'arrêt du tabac (cf. supra).

Une modification durable des habitudes de vie (augmentation de l'activité physique, lutte contre la sédentarité) associée à la démarche d'arrêt ou de réduction de la consommation d'alcool doit être préconisée (27, 60).

Des prises de poids après sevrage en alcool ou à d'autres substances addictives ont été rapportées (61). Les mécanismes sous-jacents à cette prise de poids ne sont pas bien compris. Une hypothèse de transfert d'addiction (Addiction Transfer Hypothesis) a été suggérée mais il semble que la propension psychologique à des conduites addictives (Propensity for Behavioral Addiction), qui pourrait concerner de multiples produits, des comportements, voire les produits sucrés, soit peut-être une meilleure explication (62). Des mesures hygiéno-diététiques sont alors particulièrement importantes à mettre en place (63). Cependant, très peu d'études ont évalué ces derniers points, en particulier chez des patients ayant uniquement une MFLA.

RÉFÉRENCES

1. El-Zayadi AR. Heavy smoking and liver. *World J Gastroenterol*. 2006;12(38):6098-101.
2. Altamirano J, Bataller R. Cigarette smoking and chronic liver diseases. *Gut*. 2010;59(9):1159-62.
3. Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, Friedman GD. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med*. 2006;166(11):1190-5.
4. Liu B, Balkwill A, Roddam A, Brown A, Beral V, Million Women Study C. Separate and joint effects of alcohol and smoking on the risks of cirrhosis and gallbladder disease in middle-aged women. *Am J Epidemiol*. 2009;169(2):153-60.
5. Dam MK, Flensburg-Madsen T, Eliassen M, Becker U, Tolstrup JS. Smoking and risk of liver cirrhosis: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(5):585-91.
6. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2005;42(2):218-24.
7. Hurt RD, Offord KP, Croghan IT, Gomez-Dahl L, Kottke TE, Morse RM, et al. Mortality following inpatient addictions treatment. Role of tobacco use in a community-based cohort. *JAMA*. 1996;275(14):1097-103.
8. Feliu A, Filippidis FT, Joossens L, Fong GT, Vardavas CI, Baena A, et al. Impact of tobacco control policies on smoking prevalence and quit ratios in 27 European Union countries from 2006 to 2014. *Tob Control*. 2019;28(1):101-9.
9. Paoletti L, Jardin B, Carpenter MJ, Cummings KM, Silvestri GA. Current status of tobacco policy and control. *J Thorac Imaging*. 2012;27(4):213-9.
10. Tarantino G, Citro V, Finelli C. Recreational drugs: a new health hazard for patients with concomitant chronic liver diseases. *J Gastrointest Liver Dis*. 2014;23(1):79-84.
11. Wijarnpreecha K, Panjawatnan P, Ungprasert P. Use of cannabis and risk of advanced liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2018;11(4):272-7.
12. Adejumo AC, Ajayi TO, Adegba OM, Adejumo KL, Alliu S, Akinjero AM, et al. Cannabis use is associated with reduced prevalence of progressive stages of alcoholic liver disease. *Liver Int*. 2018;38(8):1475-86.
13. Baggio S, Studer J, Mohler-Kuo M, Daepfen JB, Gmel G. Concurrent and simultaneous polydrug use among young Swiss males: use patterns and associations of number of substances used with health issues. *Int J Adolesc Med Health*. 2014;26(2):217-24.
14. Bates ME, Buckman JF, Nguyen TT. A role for cognitive rehabilitation in increasing the effectiveness of treatment for alcohol use disorders. *Neuropsychol Rev*. 2013;23(1):27-47.
15. Brion M, Pitel AL, Beaunieux H, Maurage P. Revisiting the continuum hypothesis: toward an in-depth exploration of executive functions in korsakoff syndrome. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:498.
16. Ihara H, Berrios GE, London M. Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(6):731-7.
17. Edwin D, Flynn L, Klein A, Thuluvath PJ. Cognitive impairment in alcoholic and nonalcoholic cirrhotic patients. *Hepatology*. 1999;30(6):1363-7.
18. Collie A. Cognition in liver disease. *Liver Int*. 2005;25(1):1-8.
19. Fein G, McGillivray S. Cognitive performance in long-term abstinent elderly alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31(11):1788-99.
20. Arria AM, Tarter RE, Starzl TE, Van Thiel DH. Improvement in cognitive functioning of alcoholics following orthotopic liver transplantation. *Alcohol Clin Exp Res*. 1991;15(6):956-62.
21. Ritz L, Lannuzel C, Boudehent C, Vabret F, Bordas N, Segobin S, et al. Validation of a brief screening tool for alcohol-related neuropsychological impairments. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015;39(11):2249-60.
22. Ewert V, Pelletier S, Alarcon R, Nalpas B, Donnadieu-Rigole H, Trouillet R, et al. Determination of MoCA Cutoff Score in Patients with Alcohol Use Disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2018;42(2):403-12.
23. Pelletier S, Alarcon R, Ewert V, Forest M, Nalpas B, Perney P. Comparison of the MoCA and BEARNI tests for detection of cognitive impairment in in-patients with alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend*. 2018;187:249-53.
24. Sullivan EV, Harris RA, Pfefferbaum A. Alcohol's effects on brain and behavior. *Alcohol Res Health*. 2010;33(1-2):127-43.
25. Mathurin P, Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S38-46.
26. Chiang DJ, McCullough AJ. The impact of obesity and metabolic syndrome on alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2014;18(1):157-63.
27. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
28. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.

29. Bellentani S, Tiribelli C. Is it time to change NAFLD and NASH nomenclature? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(8):547-8.
30. Dufour JF. Time to Abandon NASH? *Hepatology*. 2016;63(1):9-10.
31. Ekstedt M, Franzen LE, Holmqvist M, Bendtsen P, Mathiesen UL, Bodemar G, et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(3):366-74.
32. Loria P, Lonardo A, Carulli N. Should nonalcoholic fatty liver disease be renamed? *Dig Dis*. 2005;23(1):72-82.
33. Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus P. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014 e1.
34. Mallet V, Hamed K, Schwarzsinger M. Prognosis of patients with chronic hepatitis B in France (2008-2013): A nationwide, observational and hospital-based study. *J Hepatol*. 2017;66(3):514-20.
35. Schwarzsinger M, Baillot S, Yazdanpanah Y, Rehm J, Mallet V. Contribution of alcohol use disorders on the burden of chronic hepatitis C in France, 2008-2013: A nationwide retrospective cohort study. *J Hepatol*. 2017;67(3):454-61.
36. Aberg F, Helenius-Hietala J, Puukka P, Farkkila M, Jula A. Interaction between alcohol consumption and metabolic syndrome in predicting severe liver disease in the general population. *Hepatology*. 2018;67(6):2141-9.
37. Greuter T, Malhi H, Gores GJ, Shah VH. Therapeutic opportunities for alcoholic steatohepatitis and nonalcoholic steatohepatitis: exploiting similarities and differences in pathogenesis. *JCI Insight*. 2017;2(17).
38. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018;24(7):908-22.
39. Kourkoupetis T, Sood G. Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease: An Update. *Clin Liver Dis*. 2019;23(1):71-80.
40. Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(4):231-42.
41. Yang J, Trepo E, Nahon P, Cao Q, Moreno C, Letouze E, et al. PNPLA3 and TM6SF2 variants as risk factors of hepatocellular carcinoma across various etiologies and severity of underlying liver diseases. *Int J Cancer*. 2019;144(3):533-44.
42. Abul-Husn NS, Cheng X, Li AH, Xin Y, Schurmann C, Stevis P, et al. A Protein-Truncating HSD17B13 Variant and Protection from Chronic Liver Disease. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1096-106.
43. Yang J, Trepo E, Nahon P, Cao Q, Moreno C, Letouze E, et al. A 17-Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase 13 Variant Protects From Hepatocellular Carcinoma Development in Alcoholic Liver Disease. *Hepatology*. 2019;70(1):231-40.
44. Naveau S, Cassard-Doulcier AM, Njike-Nakseu M, Bouchet-Delbos L, Barri-Ova N, Boujedidi H, et al. Harmful effect of adipose tissue on liver lesions in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2010;52(6):895-902.
45. Voican CS, Njike-Nakseu M, Boujedidi H, Barri-Ova N, Bouchet-Delbos L, Agostini H, et al. Alcohol withdrawal alleviates adipose tissue inflammation in patients with alcoholic liver disease. *Liver Int*. 2015;35(3):967-78.
46. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1997;25(1):108-11.
47. Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology*. 2002;35(3):635-8.
48. Naveau S, Dobrin AS, Balian A, Njike-Nakseu M, Nohra P, Asnacios A, et al. Body fat distribution and risk factors for fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013;37(2):332-8.
49. Liu B, Balkwill A, Reeves G, Beral V, Million Women Study C. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study. *BMJ*. 2010;340:c912.
50. Lu XL, Luo JY, Tao M, Gen Y, Zhao P, Zhao HL, et al. Risk factors for alcoholic liver disease in China. *World J Gastroenterol*. 2004;10(16):2423-6.
51. Loomba R, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Synergistic association between alcohol intake and body mass index with serum alanine and aspartate aminotransferase levels in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(11-12):1137-49.
52. Loomba R, Yang HI, Su J, Brenner D, Barrett-Connor E, Iloeje U, et al. Synergism between obesity and alcohol in increasing the risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2013;177(4):333-42.
53. Loomba R, Yang HI, Su J, Brenner D, Iloeje U, Chen CJ. Obesity and alcohol synergize to increase the risk of incident hepatocellular carcinoma in men. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(10):891-8, 8 e1-2.
54. Raff EJ, Kakati D, Bloomer JR, Shoreibah M, Rasheed K, Singal AK. Diabetes Mellitus Predicts Occurrence of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Alcoholic Liver and Non-alcoholic Fatty Liver Diseases. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(1):9-16.
55. Stepanova M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study. *Gut*. 2010;59(10):1410-5.
56. Bell S, Daskalopoulou M, Rapsomaniki E, George J, Britton A, Bobak M, et al. Association between clinically recorded alcohol consumption and initial presentation of 12 cardiovascular diseases: population based cohort study using linked health records. *BMJ*. 2017;356:j909.
57. Wild SH, Walker JJ, Morling JR, McAllister DA, Colhoun HM, Farran B, et al. Cardiovascular Disease, Cancer, and Mortality Among People With Type

- 2 Diabetes and Alcoholic or Nonalcoholic Fatty Liver Disease Hospital Admission. *Diabetes Care*. 2018;41(2):341-7.
58. Aberg F, Helenius-Hietala J, Puukka P, Jula A. *binge drinking* and the risk of liver events: A population-based cohort study. *Liver Int*. 2017;37(9):1373-81.
59. Houghton D, Hallsworth K, Thoma C, Cassidy S, Hardy T, Heaps S, et al. Effects of Exercise on Liver Fat and Metabolism in Alcohol Drinkers. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(10):1596-603 e3.
60. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(1):154-81.
61. Cowan J, Devine C. Food, eating, and weight concerns of men in recovery from substance addiction. *Appetite*. 2008;50(1):33-42.
62. Gottfredson NC, Sokol RL. Explaining Excessive Weight Gain during Early Recovery from Addiction. *Subst Use Misuse*. 2019;54(5):769-78.
63. Cowan JA, Devine CM. Diet and body composition outcomes of an environmental and educational intervention among men in treatment for substance addiction. *J Nutr Educ Behav*. 2013;45(2):154-8.

7 | DÉPISTAGE DE LA MALADIE DU FOIE LIÉE À L'ALCOOL EN POPULATION GÉNÉRALE

Auteurs : Georges-Philippe Pageaux, hépatologue (Montpellier) et Thomas Orban, médecin généraliste (Bruxelles)

LES CHIFFRES DU PROBLÈME

Selon le Global Health Report présenté en 2014, le taux de mortalité par cirrhose standardisé sur l'âge des individus de plus de 15 ans vivant en France était de 16,4 pour 100 000 pour les hommes et de 5,2 pour 100 000 pour les femmes. Le pourcentage attribuable à l'alcool était respectivement de 73,1% et 71,9% (1).

Selon le rapport de l'INPES sur la consommation d'alcool en France en 2014, 86,4% des français âgés de 15 à 75 ans avaient consommé de l'alcool pendant l'année, 47,5% de façon hebdomadaire, 9,7% de façon quotidienne. Le nombre de verres déclarés par semaine était de 5,5. Une alcoolisation ponctuelle importante (≥ 6 verres) était déclarée chez 5%. 8% des 15-75 ans consommaient la moitié des quantités d'alcool absorbées au cours d'une année (2).

1 FAUT-IL PARLER DE POPULATION GÉNÉRALE PROPREMENT DITE OU IDENTIFIER UNE POPULATION CIBLE ?

RECOMMANDATION N°1

Afin d'identifier dans la population générale les personnes ayant une maladie du foie avancée liée à l'alcool, il est probablement recommandé de définir un groupe cible remplissant les critères suivants : âge ≥ 40 - 45 ans et test AUDIT pathologique et/ou consommation déclarée ≥ 14 verres/semaine.

G2+ / ACCORD FORT

Nous n'avons pas pris en compte les études qui dépistaient la MFLA dans des populations ne représentant pas la population générale : patients hospitalisés aux urgences (3), patients consommateurs excessifs et consultant dans un service d'hépto-gastroentérologie (4), patients vus en CSAPA ou équivalent (5), série autopsique (6).

Dans le rapport de l'INPES décrit ci-dessus, la consommation quotidienne augmente avec l'âge, notamment à partir de 45 ans. Ceci explique que l'utilisation des tests non invasifs de fibrose en population générale sans mention spécifique de la consommation d'alcool ait ciblé la population dépistée sur l'âge, > 40 ans (7) ou > 45 ans (8). Dans l'étude de Poynard et coll, un Fibrotest® a été réalisé chez 7 463 sujets, et le diagnostic de cirrhose porté

chez 25 d'entre eux, soit 0,3% (7). Dans l'étude de Roulot et coll, un Fibroscan® a été réalisé chez 1 190 sujets : 89 d'entre eux avaient une élasticité > 8 kPa dont 38 avec des tests biologiques hépatiques normaux et 9 avaient une élasticité > 13 kPa, soit 0.7% (8).

Dans une autre étude portant sur l'utilisation du Fibroscan® chez 3 076 sujets fréquentant un centre de soins primaires dans un quartier de Barcelone, une élasticité ≥ 9 kPa était observée chez 3,6% des sujets. Chez les 273 sujets avec consommation d'alcool dite à risque, à savoir ≥ 21 verres/semaine pour les hommes et ≥ 14 verres/semaine pour les femmes, le taux montait à 6,6% (9).

La plupart du temps, le dépistage de MFLA est proposé dans la littérature aux patients avec consommation excessive d'alcool. La question qui va alors se poser est celle de l'outil : seuil de consommation déclarée et/ou AUDIT ou AUDIT-C. Classiquement, la littérature aborde ce point sous l'angle de la maladie avancée et/ou de la cirrhose. Une étude suggère d'utiliser le ratio ASAT/ALAT $\geq 0,8$ pour sélectionner parmi des consommateurs à problème ceux qui vont bénéficier d'une évaluation non invasive, en l'occurrence un Fibroscan® (10). Cette étude doit être interprétée avec précaution puisque parmi les 11 patients de l'étude avec cirrhose diagnostiquée par Fibroscan®, les ALAT étaient normales chez 10.

La question du dépistage de la MFLA débutante, à savoir la stéatose, n'est pas débattue dans la littérature. Il n'est pas certain que la présence d'une stéatose modifie la prise en charge médicale d'un patient consommateur d'alcool (pas d'intervention diagnostique ou thérapeutique en dehors du conseil sur la réduction de consommation d'alcool, qui est proposée en cas d'identification de consommation à risque). En revanche, le dépistage d'une MFLA avancée (fibrose F3-F4 sur la base de la classification METAVIR) se justifie par la possibilité de recours à une consultation spécialisée en hépato-gastroentérologie et le dépistage du CHC.

2 COMMENT DÉPISTER LA MFLA ?

RECOMMANDATION N°2

Il n'est pas recommandé d'utiliser les transaminases pour dépister une maladie avancée du foie liée à l'alcool en population générale exposée à une consommation à risque.

G1- / ACCORD FORT

RECOMMANDATION N°3

Il est recommandé d'utiliser un test non invasif pour dépister de manière ciblée la fibrose avancée/cirrhose liée à l'alcool.

G2+ / ACCORD FAIBLE

Nous partons du principe que toutes les études qui évaluent l'histoire naturelle de la stéatose liée à l'alcool histologiquement prouvée, bien qu'elles apportent des informations importantes en termes de risque cumulé de cirrhose, ne sont pas pertinentes dans le cadre du dépistage en population générale (11, 12).

La biopsie étant écartée par son caractère invasif dans une stratégie de dépistage à l'échelle de la population, restent les examens biologiques classiques (enzymes hépatiques), l'imagerie, et les tests non invasifs de fibrose. De nombreuses études soulignent la normalité des ALAT dans plus de 50% des cas de fibrose avancée, ce qui les rend caduques pour un dépistage efficace (13). Il n'y a pas d'étude sur l'intérêt de l'échographie. Une étude s'est focalisée sur l'utilisation du Fibrotest® (7) et les autres utilisent le Fibroscan® (8, 9, 14). La littérature n'aborde que la MFLA avancée et/ou cirrhose. La difficulté est que la plupart des études mélangent stéatopathie métabolique et MFLA. Ce point est important, car d'une part, en médecine générale, les facteurs de risque sont souvent intriqués, et d'autre part que l'objectif est de détecter une maladie du foie asymptomatique, plutôt qu'une cause isolée (8, 10, 14).

Dans l'immense majorité des études, l'ALAT isolée est un mauvais moyen de dépistage. Ainsi dans la revue de Harris et coll, le pourcentage de patients avec fibrose et ALAT normale variait de 40 à 74% (13).

Les études utilisent le Fibroscan® (5, 8, 10, 14) ou le Fibrotest® (7), qui sont simples d'interprétation, ou des algorithmes complexes (15, 16), qui sont eux peu adaptés à un dépistage en population générale.

Il faut souligner le fait que dans beaucoup d'études, les patients à risque de stéatopathie métabolique et ceux avec consommation d'alcool à risque sont mélangés. Cela peut faire discuter l'extension du dépistage en population générale à un cadre plus large de maladies du foie.

3 DÉPISTER, POUR QUOI FAIRE ?

RECOMMANDATION N°4

Les experts recommandent de mettre en place des études autour du parcours de soins des patients consommateurs excessifs d'alcool et d'intégrer le dépistage de la maladie du foie liée à l'alcool au dépistage plus général des maladies du foie, notamment la stéatopathie métabolique et les hépatites virales B et C.

AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

Il existe une étude d'intervention en population générale basée sur l'évolution de l'AUDIT à un an après dépistage (17). Le « parcours patient » n'est généralement pas abordé dans la littérature : patient adressé à un hépatogastroentérologue ? intervention d'une structure d'addictologie ? outils d'évaluation de l'impact du dépistage sur la consommation d'alcool et l'évolution de la maladie du foie ? Il n'y a pas assez d'études dans la littérature pour proposer une recommandation. De plus les parcours patients sont extrêmement hétérogènes d'une région à l'autre et d'un pays à l'autre.

RÉFÉRENCES

1. World Health Organization. "Global Status Report on Alcohol and Health". 2014. https://www.who.int/substance_abuse/publications/alcohol_2014/en/.
2. Richard J.-B., Palle C., Guignard R., Nguyen-Thanh V., Beck F., Arwidson P., « La consommation d'alcool en France en 2014 », Évolutions, INPES, n°32, 2015, 6 p.
3. Westwood G, Meredith P, Atkins S, Greengross P, Schmidt PE, Aspinall RJ. Universal screening for alcohol misuse in acute medical admissions is feasible and identifies patients at high risk of liver disease. *J Hepatol*. 2017;67(3):559-67.
4. Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, Decrombecque C, Robert B, Joly JP, et al. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(10):1188-98.
5. Matthews K, MacGilchrist A, Coulter-Smith M, Jones J, Cetnarskyj R. A nurse-led FibroScan((R)) outreach clinic encourages socially deprived heavy drinkers to engage with liver services. *J Clin Nurs*. 2019;28(3-4):650-62.
6. Savolainen VT, Liesto K, Männikkö A, Penttilä A, Karhunen PJ. Alcohol consumption and alcoholic liver disease: evidence of a threshold level of effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res*. 1993 ;17(5):1112-7.
7. Poynard T, Lebray P, Ingiliz P, Vaut A, Varsat B, Ngo Y et al . Prevalence of liver fibrosis and risk factors in a general population using non-invasive biomarkers (FibroTest). *BMC Gastroenterol*. 2010;10:40.
8. Roulot D, Costes JL, Buyck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut*. 2011;60(7):977-84.
9. Caballeria L, Pera G, Arteaga I, Rodriguez L, Aluma A, Morillas RM, et al. High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(7):1138-45 e5.
10. Harman DJ, Ryder SD, James MW, Jelpke M, Ottey DS, Wilkes EA, et al. Direct targeting of risk factors significantly increases the detection of liver cirrhosis in primary care: a cross-sectional diagnostic study utilising transient elastography. *BMJ Open*. 2015;5(4):e007516.
11. Deleuran T, Gronbaek H, Vilstrup H, Jepsen P. Cirrhosis and mortality risks of biopsy-verified alcoholic pure steatosis and steatohepatitis: a nationwide registry-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(11):1336-42.
12. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet*. 1995;346(8981):987-90.
13. Harris R, Harman DJ, Card TR, Aithal GP, Guha IN. Prevalence of clinically significant liver disease within the general population, as defined by non-invasive markers of liver fibrosis: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(4):288-97.
14. Fabrellas N, Alemany M, Urquiza M, Bartres C, Pera G, Juve E, et al. Using transient elastography to detect chronic liver diseases in a primary care nurse consultancy. *Nurs Res*. 2013;62(6):450-4.
15. Sheron N, Moore M, Ansett S, Parsons C, Bateman A. Developing a 'traffic light' test with potential for rational early diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis in the community. *Br J Gen Pract*. 2012;62(602):e616-24.
16. Boursier J, de Ledinghen V, Leroy V, Anty R, Francque S, Salmon D, et al. A stepwise algorithm using an at-a-glance first-line test for the non-invasive diagnosis of advanced liver fibrosis and cirrhosis. *J Hepatol*. 2017.
17. Sheron N, Moore M, O'Brien W, Harris S, Roderick P. Feasibility of detection and intervention for alcohol-related liver disease in the community: the Alcohol and Liver Disease Detection study (ALDDes). *Br J Gen Pract*. 2013;63(615):e698-705.

8 | HÉPATITE ALCOOLIQUE

Auteurs : Philippe Mathurin, hépatologue (Lille) et Christophe Moreno, hépatologue (Bruxelles)

RECOMMANDATION N°1 DIAGNOSTIC

La biopsie hépatique est recommandée pour confirmer une suspicion clinique d'hépatite alcoolique chez les patients candidats à un traitement spécifique.

G2+ / ACCORD FORT

En l'absence de biopsie, la classification du NIAAA (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) devrait être utilisée afin de ne proposer un traitement qu'aux patients ayant une hépatite alcoolique probable.

AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

L'hépatite alcoolique est une entité histologique définie par l'association d'une stéatose, d'une ballonnisation hépatocytaire, d'un infiltrat inflammatoire de polynucléaires neutrophiles et de corps de Mallory qui sont observés dans plus de 90% des cas (1). Elle peut être soit asymptomatique, soit responsable d'un ictère dans les formes symptomatiques. Le tableau biologique classique associe une hyperleucocytose, des taux modérément élevés d'ASAT (en général < 300 UI/L) avec un rapport ASAT/ALAT supérieur à 1,5 - 2 et dans les formes symptomatiques un taux de bilirubine totale supérieur à 85 micromol/L (5mg/dL) (2). Dans les formes symptomatiques, bien que l'hépatite alcoolique soit une cause fréquente d'ictère, une confirmation histologique est d'autant plus justifiée que l'ictère pourrait être lié à d'autres causes telles qu'une hépatotoxicité médicamenteuse, une infection, la survenue d'un CHC, une insuffisance hépatique terminale ou au décours d'une complication, en particulier une hémorragie digestive. Le terme d'hépatite alcoolique aiguë n'est plus utilisé et est remplacé par le terme « hépatite alcoolique », car celle-ci se développe dans la grande majorité des cas sur une maladie chronique sous-jacente (3).

En cas de suspicion clinique et biologique d'hépatite alcoolique sévère, la probabilité que celle-ci soit effectivement présente à la biopsie varie de 60 à 90% des cas en fonction des séries (4, 5). Pour ce motif, les experts recommandent une confirmation histologique afin de cibler les patients ayant réellement une hépatite alcoolique qui justifie une prise en charge spécifique (2, 6). Cependant, l'accès à la biopsie est réservé aux centres réalisant une biopsie hépatique par voie transjugulaire, technique justifiée par la présence fréquente de troubles de l'hémostase ou d'ascite. La recommandation d'une confirmation histologique systématique serait un obstacle à la prise en charge des patients en dehors des centres ne pratiquant pas cette technique invasive.

Cette technique de biopsie par voie transjugulaire devrait être développée et disponible également dans les centres non universitaires. Afin d'obtenir une plus grande rigueur dans l'identification des patients ayant une hépatite alcoolique symptomatique le consortium du NIAAA a proposé une classification diagnostique de l'hépatite alcoolique en trois degrés de certitude (7):

- hépatite alcoolique certaine : diagnostiquée cliniquement (ictère d'apparition récente, bilirubine totale > 50 micromol/L, AST > 50 UI/L, AST/ALT > 1,5, AST et ALT < 400 UI/L) et prouvée histologiquement ;
- hépatite alcoolique probable : diagnostiquée cliniquement, sans confirmation histologique, et sans facteur diagnostique confondant tel que sepsis, utilisation de cocaïne, stigmates d'auto-immunité, prise de médicaments potentiellement hépatotoxiques dans les 30 derniers jours, évaluation de la consommation d'alcool incertaine ;
- hépatite alcoolique possible : diagnostiquée cliniquement, sans confirmation histologique et avec au moins un des facteurs confondants notés ci-dessus.

Le risque d'erreur diagnostique est probablement limité en cas d'hépatite alcoolique probable, alors qu'il est élevé en cas d'hépatite alcoolique possible. Dans ce dernier cas de figure, une biopsie hépatique est indispensable pour confirmer ou infirmer le diagnostic. Il est à noter que la classification diagnostique proposée par le NIAAA repose sur des avis d'experts et nécessite encore d'être validée.

Le développement de tests non invasifs pour le diagnostic d'hépatite alcoolique est fortement recommandé. De tels tests pourraient permettre une amélioration de l'identification et de la prise en charge des patients ayant une hépatite alcoolique sévère ou non sévère.

AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

Pour améliorer la prise en charge des patients, le développement de scores diagnostiques non invasifs est fortement recommandé. L'approche intégrant de nouveaux marqueurs tels que les fragments de la cytokératine 18 (CK 18) est séduisante. Une étude récente suggère que des taux de fragments M65 de la CK18 > 2000 UI/L ont une valeur prédictive de 91% pour le diagnostic d'hépatite alcoolique, alors que des valeurs < 642 UI/L ont une valeur prédictive négative de 88% (8). Ces résultats demandent à être confirmés, et l'intérêt pronostique de ces marqueurs devra également être évalué.

RECOMMANDATION N°2

IDENTIFICATION DES FORMES SÉVÈRES ET DE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT

Les scores de Maddrey et de MELD sont les scores recommandés pour identifier les formes sévères d'hépatite alcoolique.

G1+ / ACCORD FORT

Le score de Maddrey est le score ayant été le plus utilisé, tant dans les essais randomisés que dans la pratique courante. Quand ce score est ≥ 32 , l'hépatite alcoolique est considérée comme sévère et un traitement par corticoïdes doit être proposé (2, 9, 10). Le seuil précis du score MELD pour définir une forme sévère reste encore mal défini et pourrait se situer entre 17 et 20 (11). Le score MELD est plus utilisé dans les pays anglo-saxons. L'utilisation d'autres scores tels que l'ABIC et le score de Glasgow a été proposée mais ces scores ne sont pas recommandés car leur intérêt par rapport aux scores de Maddrey et de MELD est limité (12, 13). Il est important de noter que tous ces scores ont un but uniquement pronostique, et en aucun cas diagnostique.

Les experts recommandent de ne plus utiliser l'expression « hépatite alcoolique non sévère » en cas de score de Maddrey inférieur à 32 chez les patients symptomatiques, en raison d'une mortalité à 1 an proche de 20%.

AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

La terminologie classant une hépatite alcoolique comme non sévère uniquement sur un score de Maddrey < 32 n'est plus adaptée. En effet, les études récentes menées chez les patients ayant une hépatite alcoolique symptomatique avec un score de Maddrey < 32 ont observé un risque de décès de 10% à 6 mois et 20% à 1 an (14). Un tel risque ne permet donc plus de dénommer ces formes « non sévères ». Une modification de la terminologie est fortement recommandée. En l'absence d'ictère, l'hépatite alcoolique devrait être dénommée asymptomatique. La sévérité pourrait être définie sur la base d'un risque de décès excédant 5% à 6 mois et les formes anciennement classées comme sévères sur un score de Maddrey ≥ 32 comme une urgence thérapeutique.

Une telle classification ouvrirait un champ de développement thérapeutique. Les patients ayant une forme asymptomatique (ou anictérique) seraient orientés vers des essais ayant pour critère de jugement principal la progression vers la cirrhose en raison de la progression rapide de la fibrose avec un risque élevé de développer une cirrhose (très supérieur à celui observé dans la stéatopathie métabolique). Les patients ayant une forme symptomatique sans urgence thérapeutique seraient orientés vers des essais ayant pour critère de jugement principal une normalisation de la bilirubine ou une diminution du score de MELD supérieure à 2 à 5 points. Les patients avec une forme avec urgence thérapeutique seraient orientés vers des études ayant pour critère de jugement principal la survie à 3 mois.

Prenant en compte ces éléments, les experts proposent d'utiliser le terme d'« hépatite alcoolique symptomatique » chez les patients présentant une hépatite alcoolique avec ictère et d'y associer l'adjectif « sévère » en cas de score de Maddrey à plus de 32 et « modérée » en cas de score inférieur à 32.

AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

Le score de Lille doit être calculé au septième jour du traitement pour identifier les patients non répondeurs à ce traitement.

G1+ / ACCORD FORT

L'amélioration précoce de la fonction hépatique observée dans la 1^{ère} semaine du traitement est un facteur prédictif de la survie à court terme (15). Le score de Lille intègre des caractéristiques du patient à l'initiation du traitement par corticoïdes telles que l'âge, l'albuminémie, la créatinine sérique, le temps de prothrombine et l'évolution de la bilirubine dans la 1^{ère} semaine de la corticothérapie. Ce score est calculé au 7^{ème} jour de traitement et est recommandé pour évaluer la réponse thérapeutique à la corticothérapie (16). Les patients ayant un score de Lille $\geq 0,45$ ont une survie à 6 mois très faible, de l'ordre de 20 à 30%, alors que les patients classés répondeurs (score de Lille $< 0,45$) ont une survie à 6 mois de l'ordre de 70 - 80%. Le score de Lille permet d'identifier les patients pour lesquels de nouvelles alternatives thérapeutiques sont requises.

Les patients ayant un score de Lille $\geq 0,45$ sont considérés comme non-répondeurs au traitement et la corticothérapie doit être interrompue chez ceux ayant un score de Lille $\geq 0,56$.

G1+ / ACCORD FORT

Les patients ayant un score de Lille $\geq 0,45$ sont classés comme non-répondeurs à la corticothérapie (16). L'arrêt de la corticothérapie est préconisé chez ceux ayant un score $\geq 0,56$ (un score de Lille $\geq 0,56$ définit les patients « non répondeurs complets » à la corticothérapie), car dans ce sous-groupe la corticothérapie n'est pas plus efficace que le placebo (17). En cas de score de Lille entre 0,45 et 0,56, la décision de la poursuite de la corticothérapie est à discuter au cas par cas.

La recherche d'une infection doit être systématiquement effectuée dans les formes sévères d'hépatite alcoolique.

G1+ / ACCORD FORT

Une infection est observée chez 20-30% des patients à l'admission et se développe également dans 25% des cas dans le premier mois de traitement par corticoïdes (18). En cas d'infection à l'admission, la corticothérapie peut être proposée après traitement efficace du phénomène infectieux. Le risque de développement d'une infection est augmenté en cas de non-réponse à la corticothérapie. Seule l'infection développée sous corticoïdes est associée à une augmentation du risque de décès à court terme. L'identification précoce des patients susceptibles de développer une infection est un enjeu majeur. Des approches utilisant le dosage d'ADN bactérien ou de LPS sont séduisantes mais devront être confirmées par d'autres études (19).

En pratique, un bilan bactériologique extensif (examen microbiologique des urines, ponction d'ascite avec numération et culture, hémocultures) doit être réalisé de manière systématique avant d'initier une corticothérapie (2). Sous traitement, un bilan bactériologique extensif et la recherche d'une infection fongique (20), doivent être réalisés en cas de symptômes ou signes cliniques évocateurs d'infection.

La combinaison des scores de Lille et MELD est l'approche optimale pour évaluer le risque de décès à court et moyen terme.

G1+ / ACCORD FORT

La prédiction du risque de décès précoce est un objectif prioritaire de la prise en charge des patients ayant une forme sévère d'hépatite alcoolique. Elle permet d'adapter la prise en charge des malades, en particulier de ceux ayant un risque élevé de décès. Une étude récente a combiné les scores de MELD et de Lille afin d'obtenir la prédiction d'un risque continu de mortalité intégrant la gravité de l'atteinte hépatique à l'admission et l'amélioration précoce de celle-ci (21). L'utilisation de ce score combiné a un intérêt évident pour la sélection des candidats à une transplantation hépatique accélérée.

La survie dans les 3 premiers mois est liée à la sévérité de l'hépatite alcoolique et à l'amélioration précoce de la fonction hépatique.

G1+ / ACCORD FORT

Les experts recommandent ce critère pour l'évaluation des nouvelles molécules.

AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

La survie dans les 3 premiers mois est principalement liée à la sévérité de l'atteinte hépatique et à l'amélioration de la fonction hépatique dans cette période (22). La reprise d'alcool a peu ou pas d'influence sur le risque de décès à 3 mois. Dès lors, la prescription de molécules « anti-craving » paraît peu utile durant cette période.

Les experts recommandent d'utiliser la survie à 3 mois comme critère de jugement principal pour l'évaluation des nouvelles molécules (7). Cette recommandation est basée sur le fait que le pronostic à court terme est lié principalement à l'hépatite alcoolique. La FDA (Food and Drug Administration) semble reconnaître la pertinence de ce critère pour valider les molécules qui permettraient de diminuer le risque de décès durant cette période.

Dans les formes symptomatiques mais avec score de Maddrey inférieur à 32, le développement de nouvelles molécules devrait choisir comme critère de jugement principal l'amélioration précoce de la fonction hépatocellulaire.

Le pronostic à long terme dépend essentiellement de l'obtention d'une abstinence. Une prise en charge addictologique doit être systématiquement proposée après un épisode d'hépatite alcoolique.

G1+ / ACCORD FORT

La prise en charge addictologique est fortement recommandée après un épisode d'hépatite alcoolique. L'abstinence est associée à une amélioration de la survie à 5 ans (14, 22). A titre d'exemple, les répondeurs au traitement médical ayant maintenu une abstinence ont une survie à 5 ans de 80% alors qu'elle n'est plus qu'à 50% en cas de rechute d'alcoolisation. Chez les patients ayant repris une consommation d'alcool, même une diminution de la consommation devrait être recherchée car elle est potentiellement associée à un bénéfice de survie à 5 ans.

RECOMMANDATION N°3

TRAITEMENT

La corticothérapie (prednisolone 40 mg/jour ou méthylprednisolone 32 mg/jour) est recommandée chez les patients présentant une forme sévère d'hépatite alcoolique. Elle améliore la survie à court terme sans qu'il ne soit observé de bénéfice en termes de survie à moyen et long terme.

G1+ / ACCORD FORT

L'efficacité de la corticothérapie (prednisolone 40 mg/jour ou méthylprednisolone 32 mg/jour) administrée pendant un mois a été l'objet d'une controverse qui a duré pendant plus de 30 ans. Les études randomisées récentes, une méta-analyse classique et plus récemment une méta-analyse des données individuelles de 2 111 malades ayant une forme sévère d'hépatite alcoolique ont démontré que la corticothérapie améliore la survie à 1 mois des patients ayant une forme sévère (17, 23, 24). Les sociétés américaine et européenne recommandent la corticothérapie chez les patients ayant une forme sévère en l'absence d'infection non contrôlée, d'hémorragie digestive sévère et de contre-indication à l'utilisation des corticoïdes (2, 6).

Cependant, le bénéfice de survie lié à la corticothérapie n'est plus significatif à 3 mois (23). Pour cette raison, le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques est une urgence pour diminuer le risque de décès à 3 mois.

L'association N-acétylcystéine et corticoïdes peut être proposée chez les patients présentant une forme sévère d'hépatite alcoolique.

G2+ / ACCORD FAIBLE

Une étude randomisée comparant l'association N-acétylcystéine + corticoïdes aux corticoïdes seuls n'a pas démontré de bénéfice de survie à 6 mois (critère de jugement principal de l'étude) mais a observé un bénéfice de survie à court terme à 1 et 3 mois (25). Cependant, cette association n'a été évaluée que dans un seul essai et n'avait donc pas atteint son critère de jugement principal. Des études de confirmation sont donc nécessaires avant de recommander cette association de manière systématique.

Du fait de son inefficacité, la pentoxifylline ne doit plus être proposée chez les malades ayant une hépatite alcoolique sévère.

G1- / ACCORD FORT

Bien qu'une étude randomisée ait démontré un bénéfice de survie de la pentoxifylline par rapport au placebo, plusieurs autres études randomisées récentes, ainsi que des méta-analyses ont démontré que la pentoxifylline en monothérapie ou en association à la corticothérapie n'améliore pas la survie à 1 mois (23, 24, 26, 27). Elle ne doit donc plus être prescrite dans cette indication.

Une transplantation hépatique en procédure accélérée doit être discutée pour les patients en impasse thérapeutique. Le processus de sélection doit être rigoureux et pluridisciplinaire dans le centre de transplantation de référence.

G1+ / ACCORD FORT

Dans une étude pilote franco-belge (28), 26 patients atteints d'hépatite alcoolique sévère et non répondeurs au traitement médical ont été transplantés selon les critères suivants de sélection : première décompensation de la maladie hépatique, consensus absolu au sein des équipes médicale, infirmière et chirurgicale, absence de comorbidités significatives et bon support social et familial. Les patients inclus étaient en impasse thérapeutique et présentaient soit une non-réponse au traitement médical selon le score de Lille soit une dégradation rapide de la fonction hépatique malgré un score de Lille favorable. Les résultats de cette étude ont montré une amélioration significative de la survie à 6 mois (77% dans le groupe transplanté contre 23% dans un groupe contrôle de patients non répondeurs non transplantés), avec maintien du bénéfice de survie à deux ans. Ce concept thérapeutique innovant ouvre de nouvelles perspectives pour ce type de patients, mais nécessite une sélection drastique des patients par les centres experts. Le bénéfice de cette stratégie a été confirmé par plusieurs groupes européens et américains (29-32). Les candidats à une telle stratégie doivent être rigoureusement sélectionnés après une évaluation clinique, psychologique et addictologique. Le score combiné MELD+Lille (21) est recommandé pour la sélection des patients ayant le risque le plus élevé de décès afin d'adapter la durée du processus de sélection à ce risque de mortalité.

RÉFÉRENCES

- MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis.* 1986;6(3):221-32.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018;69(1):154-81.
- European Association for the Study of L. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2012;57(2):399-420.
- Kryger P, Schlichting P, Dietrichson O, Juhl E. The accuracy of the clinical diagnosis in acute hepatitis and alcoholic liver disease. Clinical versus morphological diagnosis. *Scand J Gastroenterol.* 1983;18(5):691-6.
- Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 1992;326(8):507-12.
- O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver D, Practice Parameters Committee of the American College of G. Alcoholic liver disease. *Hepatology.* 2010;51(1):307-28.
- Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, Kamath PS, Lucey M, Mathurin P, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology.* 2016;150(4):785-90.
- Bissonnette J, Altamirano J, Devue C, Roux O, Payancé A, Lebrec D, Bedossa P, Valla D, Durand F, Ait-Oufella H, Sancho-Bru P, Caballeria J, Ginès P, Boulanger CM, Bataller R, Rautou PE. A prospective study of the utility of plasma biomarkers to diagnose alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2017;66(2):555-563.
- Carithers RL, Jr., Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med.* 1989;110(9):685-90.
- Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Jr., Mezey E, White RI, Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 1978;75(2):193-9.
- Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KV, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2005;41(2):353-8.
- Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut.* 2005;54(8):1174-9.
- Dominguez M, Rincon D, Abrales JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(11):2747-56.
- Degre D, Stauber RE, Englebert G, Sarocchi F, Verset L, Rainer F, et al. Long-term outcomes in patients with decompensated alcohol-related liver disease, steatohepatitis and Maddrey's discriminant function ≤ 32 . *J Hepatol.* 2020;72(4):636-42.
- Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonell N, Fartoux L, Serfaty L, et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology.* 2003;38(6):1363-9.
- Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology.* 2007;45(6):1348-54.
- Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut.* 2011;60(2):255-60.
- Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology.* 2009;137(2):541-8.
- Vergis N, Atkinson SR, Knapp S, Maurice J, Allison M, Austin A, et al. In Patients With Severe Alcoholic Hepatitis, Prednisolone Increases Susceptibility to Infection and Infection-Related Mortality, and Is Associated With High Circulating Levels of Bacterial DNA. *Gastroenterology.* 2017;152(5):1068-77 e4.
- Gustot T, Maillart E, Bocci M, Surin R, Trepo E, Degre D, et al. Invasive aspergillosis in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2014;60(2):267-74.
- Louvet A, Labreuche J, Artru F, Boursier J, Kim DJ, O'Grady J, et al. Combining Data From Liver Disease Scoring Systems Better Predicts Outcomes of Patients With Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):398-406 e8; quiz e16-7.
- Louvet A, Labreuche J, Artru F, Bouthors A, Rolland B, Saffers P, et al. Main drivers of outcome differ between short term and long term in severe alcoholic hepatitis: A prospective study. *Hepatology.* 2017;66(5):1464-73.
- Thursz MR, Forrest EH, Ryder S, investigators S. Prednisolone or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med.* 2015;373(3):282-3.
- Louvet A, Thursz MR, Kim DJ, Labreuche J, Atkinson SR, Sidhu SS, et al. Corticosteroids Reduce Risk of Death Within 28 Days for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis, Compared With Pentoxifylline or Placebo—a Meta-analysis of Individual Data From Controlled Trials. *Gastroenterology.* 2018;155(2):458-68 e8.

25. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011;365(19):1781-9.
26. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1637-48.
27. Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, Nahon P, Carbonell N, Boursier J, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(10):1033-41.
28. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011;365:1790-800.
29. Lee BP, Mehta N, Platt L, Gurakar A, Rice JP, Lucey MR, et al. Outcomes of Early Liver Transplantation for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology*. 2018;155(2):422-30 e1.
30. Im GY, Kim-Schluger L, Shenoy A, Schubert E, Goel A, Friedman SL, et al. Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis in the United States--A Single-Center Experience. *Am J Transplant*. 2016;16(3):841-9.
31. Weeks SR, Sun Z, McCaul ME, Zhu H, Anders RA, Philosophe B, et al. Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis, Updated Lessons from the World's Largest Series. *Journal of the American College of Surgeons*. 2018;226(4):549-57.
32. Singal AK, Bashir H, Anand BS, Jampana SC, Singal V, Kuo YF. Outcomes after liver transplantation for alcoholic hepatitis are similar to alcoholic cirrhosis: exploratory analysis from the UNOS database. *Hepatology*. 2012;55(5):1398-405.

| LIENS D'INTÉRÊT

ANTY Rodolphe	Abbvie, Bayer, Diafir, Gilead, Ipsen, Tillotts
AUBIN Henri-Jean	Bioprojet, D&A Pharma, Ethypharm, Kinnov Therapeutics, Lundbeck, Pfizer
BAILLY François	Abbvie, Gilead, Intercept
BOURSIER Jérôme	Abbvie, BMS, Echosens, Gilead, Intercept, Inventiva, Siemens Healthcare
BUREAU Christophe	Abbvie, Gilead, Gore
DAEPPEN Jean-Bernard	Aucun conflit d'intérêt
DONNADIEU-RIGOLE Hélène	Abbvie, Gilead
GANNE-CARRIE Nathalie	Bayer, Gilead, Ipsen, Roche, Shionogi
LOUVET Alexandre	Abbvie, Intercept, Ipsen, Tillotts
LUQUIENS Amandine	Aucun conflit d'intérêt
MALLAT Ariane	Aucun conflit d'intérêt
MATHURIN Philippe	Abbvie, Bayer, Eisai, Generon, Gilead, Intercept, Ipsen, MSD, Novo Nordisk, Sanofi
MOIRAND Romain	Abbvie, Bouchara-Recordati, Gilead
MORENO Christophe	Abbvie, Astellas, Bayer, Gilead
NGUYEN-KHAC Eric	Abbvie, Bayer, Gilead, Intercept, MSD, Sequana Medical
NINGARHARI Massih	Aucun conflit d'intérêt
NOURREDINE Mikail	Aucun conflit d'intérêt
NTANDJA WANDJI Line Carolle	Aucun conflit d'intérêt
ORBAN Thomas	Aucun conflit d'intérêt
PAGEAUX Georges-Philippe	Abbvie, Bayer, Chiesi, Gilead, Ipsen, Novartis

PARIENTE Alexandre	Intercept, Mayoly Spindler, Zambon
PAUPARD Thierry	Abbvie, Biogen, Ferring, Gilead, Intercept, Janssen-Cilag
PERNEY Pascal	Abbvie, Bouchara-Recordati, Ethypharm, Gilead, Indivior
ROLLAND Benjamin	Abbvie, Bouchara-Recordati, Camurus, Ethypharm, Gilead, HAC Pharma, Indivior, Janssen-Cilag, Lundbeck, MSD, Otsuka, Shire
TRABUT Jean-Baptiste	Abbvie, Ethypharm, Gilead, Lundbeck