

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement
par

Chloé BIRKEL

Le 10 janvier 2019

**INTERET D'UNE MESURE DE LA FIBROSE HEPATIQUE PAR ELASTOMETRIE
IMPULSIONNELLE CHEZ DES PATIENTS SUIVIS EN ADDICTOLOGIE AMBULATOIRE**
Etude rétrospective portant sur 147 patients suivis au CHU de Toulouse

Directeur de thèse : Dr Bénédicte JULLIAN

JURY :

Monsieur le Professeur	FRANCHITTO Nicolas	Président
Monsieur le Professeur	BUREAU Christophe	Assesseur
Madame le Docteur	DUPOUY Julie	Assesseur
Monsieur le Docteur	BOYES Jean Paul	Assesseur
Madame le Docteur	JULLIAN Bénédicte	Assesseur

TABLEAU du PERSONNEL HU des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier au 1^{er} septembre 2017

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTHES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALVAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carlé	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie

P.U. - P.H.

2ème classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS Patrick	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane Médecine Générale

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre Médecine Générale

P.A Médecine générale

POUTRAIN Jean-Christophe Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco, de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Médecine Générale

M.C.U. - P.H.

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUÉNEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOUAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan
Dr LATROUS Leila

Remerciements

AU PRESIDENT DU JURY

A Mr le Professeur FRANCHITTO

Professeur des universités

Chef de service et créateur du service d'addictologie du CHU de Toulouse

Chef de service du centre antipoison et de toxicovigilance de Midi-Pyrénées

Vous nous avez fait l'immense honneur d'accepter de présider le jury.

Nous vous remercions pour l'aide que vous nous avez apporté tout au long de notre travail et d'accepter à présent de juger notre travail.

Merci de m'avoir fait découvrir l'univers passionnant de l'addictologie lors de mon stage passé chez vous.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respect.

AU JURY

A Mr le Professeur BUREAU

Professeur des universités

Chef du service d'hépatogastroentérologie du CHU de Toulouse Purpan

Secrétaire général de l'association française d'étude du foie

Vous nous faites l'honneur de siéger dans notre jury de thèse.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

Recevez ici toute notre reconnaissance et notre respect.

AU JURY

A Mme le Dr DUPOUY

Médecin généraliste addictologue

Maître de conférences des universités

Nous vous remercions de nous transmettre votre savoir au sein de votre activité de maître de conférences des universités

Vous nous faites aujourd'hui l'honneur d'accepter de siéger dans notre jury de thèse.

Veillez recevoir l'expression de notre reconnaissance et de notre respect.

AU JURY

A Mr le Dr BOYES

Médecin généraliste addictologue

Vous nous faites l'honneur de donner de votre temps pour juger notre travail.

Trouvez ici notre respect et nos sincères remerciements.

AU JURY

A Mme le Dr JULLIAN

Praticien hospitalier, service d'addictologie du CHU de Toulouse

Merci de m'avoir proposé ce projet et accompagnée.

Merci pour ton aide et tes conseils précieux.

Merci de m'avoir accordé du temps lorsqu'il t'était compté.

Merci pour tes encouragements ces dernières semaines.

Et Félicitation à toi et au petit Félicien !

A Mme le Dr PELISSIER

Médecin épidémiologiste du centre anti poison et toxicologie du CHU de Toulouse

Merci pour l'aide précieuse que tu nous a apportée dans la construction de l'étude et l'analyse statistique, merci pour le temps que tu m'as accordé pour tenter de comprendre l'univers flou des statistiques.

Reçois ici le témoignage de ma gratitude.

A Mme le Dr METIVIER

Merci de m'avoir permis d'assister à vos consultations, afin de mieux comprendre mon sujet, merci d'avoir pris le temps de répondre à mes questions.

Recevez ici tout ma reconnaissance.

Merci à mes maîtres de stages

De bons médecins mais également des personnes dévouées à leur entourage, et aux multiples casquettes. Si la médecine est rigoureuse et évolue sans cesse, j'ai eu la chance de rencontrer des médecins uniques et passionnants qui m'ont appris à manier la voile plutôt que le gouvernail.

A Guislaine du CSG d'Albi, qui m'a montré lors de ce premier stage d'internat ce que c'est que de travailler en équipe et dans la bonne humeur, merci pour l'aquarium de margarita.

Au service des urgences de St Giron, qui m'a fait évoluer sur le plan médical mais aussi relationnel, à ma dent cassée sur la « meilleure croustade d'Ariège » aromatisée au caillou...

A Olivier, tes connaissances sont immenses, grâce à toi j'ai beaucoup appris, tes conseils continue de me pousser, merci de m'avoir fait découvrir de nouveaux univers : de l'infiltration au fonctionnement d'une centrale d'hydraulique et au ski de rando. Et merci pour la falaise d'escalade que tu laisses à disposition de tous !

A Marie, vrai médecin de campagne, tu m'as montré que l'on pouvait exercer en douceur dans un milieu rude et que l'on pouvait prendre son temps avec les patients sans stresser ou culpabiliser, tu m'as également transmis ton savoir sur les oiseaux (j'ai maintenant mon guide de poche, prochaine étape les jumelles).

A l'équipe de gynéco-pédiatrie : Laurence, Bénédicte et Marie, vous m'avez toutes les trois inspirée, vous m'avez rassurée en me montrant que l'on pouvait concilier réussite professionnelle et vie familiale, merci pour votre bonne humeur.

A l'équipe du centre de détention de Muret et de la maison d'arrêt de Seysses, merci pour votre accueil, pour votre soutien, je ne me suis pas ennuyé... et j'ai bien rigolé !

A l'équipe d'addictologie de Purpan, quelques mois seulement en votre compagnie mais une super entente s'est créée, moi qui craignait d'être complètement larguée j'ai eu le sentiment de faire partie de l'équipe, j'ai besoin d'encore quelques cours de second degré...

A l'équipe de Pamiers : Jordan, JP, Jean Luc, merci de m'avoir transmis vos connaissances, de m'avoir appris le relationnel et merci pour ces débats philosophiques... en humour !

Sans oublier les co-internes : l'équipe d'Albi, j'espère que vous gardez comme moi de beaux souvenirs, l'équipe de St Giron et nos virées à travers l'Ariège. A la team Ariégeoise, Flora, Léa, Marine, Martin... à 4 ou 5 on forme déjà une petite relève !

Aux copains durant les longues années de fac : Ad la Moule, Jojo, Guigui, Caro, Franfran !! Team de lascars, même avec la distance vous restez dans mon cœur.

A ma famille adorée

A mes parents : May et Marc les trackeurs de fautes d'orthographe, merci d'avoir donné de votre temps pour relire ma thèse...

A mon frère Nicou le surfeur des étoiles.

Loin des yeux, on veille les uns sur les autres, vous êtes extraordinaires je suis très chanceuse de vous avoir. Merci d'avoir été patients, merci de me pousser, merci de croire en moi.

A Taïta, sans nous mais toujours entourée, courage on t'aime !

A Thierry, un grand médecin, notre ami, courage !

Aux copains Parigots

Cécé, Bobi, avec vous j'ai eu les plus grands fous rires de ma vie, mais aussi les plus beaux voyages, les festivals les plus fous et les plus enrichissants séjours en monastères !! Vous êtes des amis fidèles j'ai une chance immense de vous avoir rencontré. Tsilouyo v rousia ma Cécé, et bon courage à toi Bobi je te souhaite de tout cœur de réussir dans ta vocation.

A Rafis, Hermeu, Nico, Marie, Mogan, Floflo, Kora je ne vous oublie pas !

A la deuxième famille Ariégeoise

Moi qui voulais traverser le monde à la recherche d'un endroit comme celui-ci, merci aux internes Guillaume et Sophie qui m'ont dit que je devrais m'y plaire. L'Ariège terre de poètes, de rêveurs, d'amoureux... Ici chacun trouve sa place, ici je me suis senti accueillie sans réserve.

A la super coloc de Montjoie :

Julie mon amie, tu m'as appris à me décoincer en bal trad', à faire du pesto et des conserves de champignons, à nos plongeurs dans les rivières glacées, reviens ! A Nico et Tim, aux petites soirées musicales au coin du feu, merci pour ces super soupes qui m'attendaient lorsque je rentrais de nuit, je vous souhaite beaucoup de réussite dans vos projets ici et ailleurs.

A David et nos sessions de yoga, à Guillaume et nos brassages de bière, à Alex et ses tentatives de m'apprendre le Catalan.

A Emeric king of the tango, merci pour ton coaching en estime de soi.

A Thomas et nos sessions ski de rando et à tous les autres du Couserans !

A Nadi, merci pour ton soutien, et à nos amis penseurs solitaires.

A Valou une amie et une grande sœur, tu m'as appris à faire face et à tourner la page, je t'aime et j'admire ta franchise et ta force, je te souhaite plein de réussite dans tes projets.

A Justine, et à son jumeau fou : Ricardo ! Je t'aime poulette merci pour ton soutien.

A mon droug Rystam et à ta petite famille,

A la belle famille : Bada, Ziggi et Jinny, Doriane et Ganou, Ilan et Violaine, Alison, Lois... aux 3.5% !

Merci à Laurent, un pote plus qu'un proprio, merci de m'avoir permis de vivre dans cet endroit de rêves, on est bien sur notre petite colline, entouré de tes Mérens, de buses, de milans et des vaches du voisin, sans oublier nos chers aoutats et punaises diaboliques!

Aux amis d'ailleurs : I miss you, ya skouchaiou pa tibe, vos echo de menos.

A Doudou,

Merci d'être là, de me soutenir, de croire en moi et de me donner confiance en moi. Notre rencontre a changé ma vie, et tu m'as fait comprendre ces dictons : l'amour fait grandir, l'amour donne des ailes, l'amour est l'essence même de la vie... Petit Bouddha, tu es la générosité incarnée, amoureux de la nature de belles expéditions nous attendent. Tu m'as réappris les valeurs fondamentales de la famille et de l'amitié. Je t'aime.

A Jedo, mon papi, tu as inspiré maman et tu m'inspires aujourd'hui, tu étais un père de famille honorable, j'espère savoir-faire un jour de la greffe d'arbre comme toi.

A mamie clown, je resterai toujours ton rayon de soleil et toi mon étoile .

J'espère vous rendre fiers

Merci à la Pacha Mama, de me laisser sans voix, de me rendre heureuse, d'être si parfaite.

« Si les connaissances de l'Homme à travers les siècles se sont enrichies pour déboucher sur notre monde moderne, c'est bien que le message s'est complexifié depuis les origines. Cela, nous le devons à quelques hommes qui ont ajouté à ce que leur avaient donné les autres, une part sortie d'eux-même et que le message ne contenait pas avant eux ».

Henri Laborit, éloge de la fuite

« When you do something beautiful and nobody noticed, do not be sad. For the sun, every morning is a beautiful spectacle and yet most of the audience still sleeps».

John Lennon

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	3
LISTE DES ABREVIATIONS	4
I. INTRODUCTION.....	5
Impact des consommations d'alcool à travers le monde.....	5
Epidémiologie des hépatopathies chroniques	5
La maladie alcoolique du foie.....	6
Le diagnostic de maladie alcoolique du foie	7
Présentation du Fibroscan.....	8
Impact du diagnostic précoce de fibrose	10
II. METHODE	11
Population étudiée	12
Critères d'inclusion	12
Critères de non inclusion	12
Critère de jugement principal.....	13
Analyse statistique.....	14
Conformité réglementaire.....	15
III. RESULTATS	15
Description de la population	16
Présence de la fibrose sévère et résultats de l'analyse bivariée.....	18
IV. DISCUSSION	21
V. CONCLUSION	32
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	32
ANNEXES.....	41

Annexe 1 : Carte des consommations d'alcool par habitant de plus de 15 ans en 2016	41
Annexe 2 : Classifications et terminologie des troubles liés à l'usage d'alcool les plus couramment utilisées :.....	41
Annexe 3 : Fraction attribuable à l'alcool de décès (all global deaths) et d'années de vies corrigées du facteur d'incapacité (all global DALYs) par pathologie en 2016	45
Annexe 4 : Schéma représentant l'évolution de la MAF.....	46
Annexe 5 : Schéma représentant un examen par Fibroscan	47
Annexe 6 : Exemple d'écran de Fibroscan.....	48
Annexe 7 : Classification METAVIR	49
Annexe 8 : Définition de l'AUROC	50
Annexe 9 : Tableau non exhaustif des études ayant évalué les performances de l'élastométrie hépatique dans la MAF	51
Annexe 10 : Exhaustivité des données	52
Annexe 11 : Présence de la fibrose diagnostiquée par élastométrie selon les études :. 53	
Annexe 12 : Arbre diagnostique	53

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1: Schéma d'inclusion des sujets	15
Figure 2: Nombre de patients par groupe selon la classification METAVIR	16
Figure 3: Valeurs des transaminases (ASAT et ALAT) en UI/L par groupe de patients....	18
Figure 4: Pourcentage de patients ayant des GGT augmentées dans chaque groupe.....	18
Figure 5: Pourcentage de patients ayant un score APRI ≥ 1.5 par groupe	19
Figure 6: Pourcentage de patients ayant une thrombopénie ($<150\ 000$ plaquettes/ mm^3) dans chaque groupe.....	19
Tableau 1 : Caractéristiques des patients par groupe de dureté hépatique rapporté à la classification METAVIR.....	18
Tableau 2 : Détail des paramètres analysés en analyse bivariée en fonction du groupe : absence de fibrose sévère ($\leq F2$) ou fibrose sévère ($\geq F3$).....	20
Tableau 3 : Marqueurs d'atteinte hépatique biologiques et échographiques présents dans le groupe F0-2 et absents dans le groupe F3-4.....	21

LISTE DES ABREVIATIONS

AASL : American Association for the Study of Liver disease (association américaine pour l'étude du foie)

AFEF : Association Française pour l'Etude du Foie

ALAT : ALanine Amino-Transférase

ALEH : Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (association latino-américaine pour l'étude du foie)

APRI : ASAT to Platelet Ratio Index

AUROC : Area Under ROC curve (aire sous la courbe ROC)

ASAT : ASparatate Amino-Transferase

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

EASL : European Association for the Study of the Liver (association européenne pour l'étude du foie)

ETOh : dEath TO trial ratio (rapport décès sur essais)

DQI : Dose Quotidienne Ingérée

GGT : Gamma Glutamyl Transpeptidase

IMC : Indice de Masse Corporelle

IQR : Interquartil Range

LS : Liver Stiffness (dureté hépatique)

MAF : Maladie Alcoolique du Foie

NASH : Non Alcoholic SteatoHepatitis (stéatohépatite non alcoolique)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PBH : Ponction Biopsie Hépatique

TNF : Tumor Necrosis Factor

I. INTRODUCTION

Impact des consommations d'alcool à travers le monde

La consommation d'alcool est le deuxième facteur de risque évitable de maladie et de décès prématuré après le tabac (1). En 2016 l'alcool était responsable de 5.3% des décès et 5.8% des années de vies perdues dans le monde (2). L'Europe est la plus touchée par ce fléau où il est responsable de 10% des décès et de 11% des années de vies perdues (2). Les français ont nettement diminués leurs consommations d'alcool ces 50 dernières années mais restent parmi les plus gros consommateurs d'alcool au monde quel que soit l'indicateur (données de l'Organisation Mondiale de la Santé, Eurostat, données de l'Organisation des Nations Unis (FAOSTAT) et de l'Organisation de Coopération et de Développement Economique) (annexe 1) (1). Il est estimé que 1.5 à 2 millions d'adultes sont dépendants à l'alcool et 5 millions d'adultes sont des consommateurs excessifs (annexe 2). L'alcool est en France la 2^{ème} cause de mort évitable et la 2^{ème} cause de décès par cancer : en 2009, 49 000 décès étaient attribuables à l'alcool, cela correspond à 13% des décès chez les hommes et 5 % des décès chez les femmes (3). La cirrhose, cause principale de décès attribuable à l'alcool, était responsable en 2016 de 25.2% du total des décès attribuables à l'alcool dans le monde. Elle se place devant les accidents involontaires et les cancers (2).

Epidémiologie des hépatopathies chroniques

Toutes les hépatopathies chroniques quelles que soient leur causes évoluent en l'absence de prise en charge vers la cirrhose. La cirrhose est une maladie chronique à forte morbi-mortalité. Douzième cause de mortalité dans le monde en 2013, elle est responsable de 170 000 décès par an en Europe et est la quatrième cause d'années de vie perdues (4). En France, 700 000 individus sont atteints de cirrhose et 10 à 15 000 décès par an lui sont attribués (5). La Maladie Alcoolique du Foie (MAF) est aux Etats Unis et en Europe la principale cause de cirrhose et de mortalité d'origine hépatique (6, 2) (annexe 3). Les pays occidentaux ne sont pas les seuls concernés par ce fléau, en Corée du Sud elle représenterait 7 à 31 % des cirrhoses (7), la Chine qui a vu doubler les consommations d'alcool par habitant a vu parallèlement le nombre d'hospitalisations pour maladie alcoolique du foie doubler en 10 ans (8,9). L'Afrique de l'Ouest a observé les plus hauts taux de mortalité digestive attribuable à l'alcool en 2016, avec plus de 17 décès pour 100 000 habitants (2). La mortalité associée à la MAF est nettement plus importante que dans les autres hépatopathies avec 31 % de risque supplémentaire de décès de cause hépatique et

7 % de carcinome hépatocellulaire (10). Pourtant, la MAF intéresse peu les investigateurs de recherche. Le rapport d'Éath TO trial ratio (ETO_h) correspond au rapport entre le taux de mortalité estimé dans une population et le nombre d'essais cliniques portant sur une pathologie. Un rapport élevé correspond à un nombre inadéquatement faible d'essais cliniques pour une pathologie à forte morbidité, tandis qu'un rapport faible reflète une grande densité d'essais cliniques pour une pathologie à faible morbidité. En 2010, le rapport ETO_h pour la MAF était de 358, contre 1,4 pour l'hépatite B, 4,9 pour l'hépatite C et 15,2 pour la cirrhose biliaire primitive (11). Dans notre système de médecine fondée sur des preuves, ces disparités mènent à une inégalité en terme de connaissance de la pathologie, de stratégies diagnostiques et de prise en charge, quand l'hépatite virale C bénéficie de politiques de santé publique d'éradication (12), il n'existe actuellement pas de politique de dépistage de la MAF.

La maladie alcoolique du foie

Formes cliniques

Le risque de développer une MAF est accru en cas de consommation supérieure à 20g par jour (ou 140 g par semaine) chez la femme et supérieure à 30g par jour (ou 210 g par semaine) chez l'homme (13, 14, 15). Le spectre de la MAF (annexe 4) s'étend de formes aiguës telles que l'hépatite alcoolique aiguë à des formes chroniques comme la stéatose, la stéatohépatite et plus tardivement la cirrhose alcoolique et le carcinome hépatocellulaire. La stéatose alcoolique, mais surtout la stéatohépatite et l'hépatite alcoolique sont associées à la progression de la fibrose (16,17). En cas de MAF sous-jacente une hépatite alcoolique aiguë, dont la mortalité à court terme atteint 50%, peut survenir (18).

Facteurs de risque

Seule une minorité de consommateurs excessifs d'alcool développe les formes sévères de la maladie que sont la fibrose chez 20 à 40 % des patients (19) et la cirrhose chez 10 à 35 % des patients (19,20). Cela suggère l'existence de facteurs de risques. Plusieurs d'entre eux ont été identifiés comme pouvant être corrélés au développement et à la progression de la MAF: le sexe féminin, le mode de consommation, l'ethnie, le surpoids, l'obésité, des facteurs génétiques, le tabagisme et une dysbiose intestinale (20-25). La cirrhose apparaît habituellement après de nombreuses années de consommations excessives d'alcool. Il y a une relation dose dépendante exponentielle entre la quantité d'alcool consommée et l'apparition d'une cirrhose sans seuil minimal observé (26). Le risque de développer une cirrhose est plus élevé chez les consommateurs de plus de 120 g d'alcool par jour (27),

cependant une cirrhose peut apparaître pour des consommations moins importantes chez certains individus. Le seuil d'usage nocif longtemps admis pour les consommations de plus de 40 à 60 g d'alcool par jour paraît obsolète. Une étude a mis en évidence une majoration du risque de cirrhose chez des personnes consommant 25 g d'alcool par jour (28), dans une autre méta-analyse, les sujets consommant 12 à 24 g d'alcool par jour avaient un plus grand risque de mortalité dû à la cirrhose (29). Des études sur des jumeaux suggèrent que les facteurs génétiques peuvent représenter jusqu'à 50 % de la sensibilité à la MAF (30). Peu de données sur les gènes impliqués sont disponibles. Les variations de gènes codant des enzymes antioxydantes, des cytokines et autres médiateurs inflammatoire, et des enzymes métabolisant l'alcool pourraient avoir un rôle. La consommation ancienne d'alcool a un effet synergique avec les hépatites virales B et C, l'infection par le VIH, la NASH (Stéatohépatite Non Alcoolique), et d'autres hépatopathies comme l'hémochromatose en accélérant la progression de l'hépatopathie vers la fibrose, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire via de multiples mécanismes (20).

Le diagnostic de maladie alcoolique du foie

La fibrose et la cirrhose évoluent silencieusement. La cirrhose ne s'exprime cliniquement qu'au stade appelé stade décompensé, c'est à dire à l'occasion d'une complication : insuffisance hépatocellulaire, hypertension portale, rupture de varice œsophagienne, infection ou cancer. Le diagnostic de MAF est établi grâce à la combinaison d'éléments cliniques, biologiques, d'imagerie et de méthodes non-invasives d'évaluation de la fibrose (13). L'existence d'une fibrose hépatique est le facteur pronostique principal d'évolution vers la cirrhose alcoolique surtout si la consommation d'alcool se poursuit. A l'heure actuelle le gold standard pour le diagnostic de la fibrose et de la cirrhose est la ponction biopsie hépatique (PBH). Cette méthode a ses limites : une variabilité d'échantillonnage et une variabilité intra et inter-observateur pouvant atteindre 30 % (31-33). C'est une méthode invasive à l'origine d'effets secondaires pouvant être fréquents et bénins : douleur significative (chez 30 % des patients), anxiété, saignements bénins (34-36). Cependant de rares mais sévères complications peuvent survenir : décès (9/100 000 cas), hémorragie et pneumothorax dans 2% des cas (36) et péritonite biliaire (35, 38). L'indication de la PBH dans la MAF n'est pas clairement établie dans la pratique clinique, elle est recommandée en cas d'atteinte sévère nécessitant un traitement spécialisé comme l'hépatite alcoolique aigue grave, en cas de doute diagnostique et dans le cadre de la recherche scientifique (13). Elle n'est pas recommandée dans les stades précoces de la MAF et n'est pas utile en cas de cirrhose évidente en regard de la clinique, des examens biologiques et d'imagerie.

L'utilisation de la PBH est réservée aux spécialistes. Son caractère invasif la rend impropre à une utilisation pour le diagnostic de la fibrose en pratique courante et pour le suivi évolutif de la maladie.

Depuis quelques années l'évaluation de la fibrose hépatique par des méthodes non invasives est d'utilisation croissante. Parmi elles on retrouve des marqueurs sériques directs et indirects de fibrose et des techniques physiques directes. Ces dernières sont largement étudiées dans les hépatopathies chroniques virales mais peu d'études portent sur leurs utilisations dans la MAF. Les techniques biochimiques étudiées dans la MAF sont les méthodes brevetées : Fibromètre, Fibrotest, Hepascore, et non brevetées : ASAT to Platelet Ratio Index (APRI), index PGA (temps de Prothrombine, Gamma glutamyl transpeptidase, apolipoprotein A1), PGAA (temps de Prothrombine, Gamma glutamyl transpeptidase, apolipoprotein A1, α 2 macroglobuline), acide hyaluronique sérique. Elles présentent pour inconvénient une mauvaise fiabilité en cas d'anomalie biochimique, une mesure indirecte de la fibrose, ainsi qu'un coût parfois élevé (ex : environ 50 euros pour le Fibrotest) (39).

L'élastométrie impulsionnelle par Fibroscan est la technique physique d'évaluation non invasive de la fibrose hépatique la plus étudiée et la plus répandue. L'élastométrie a de meilleures performances diagnostiques dans la MAF (40-44). Elle est recommandée dans les dernières recommandations françaises (AFEF), européennes (EASL), sud-américaines (ALEH) et américaines (AASL) pour le diagnostic de la fibrose sévère et de la cirrhose ainsi que le suivi des hépatopathies virales C et B (12, 45, 38). Elle est également considérée comme étant un outil fiable d'évaluation de la fibrose hépatique sévère et de la cirrhose dans la MAF (13, 46, 47).

Présentation du Fibroscan

Le Fibroscan est un dispositif médical de diagnostic et de quantification non invasif de la fibrose hépatique développé par la société Echosens Paris. Son fonctionnement repose sur la technique de l'élastométrie impulsionnelle. L'appareil génère une onde de choc indolore au niveau de la paroi thoracique en regard du foie (annexe 5). Un transducteur ultrasonore mesure la vitesse de propagation de cette onde dans le parenchyme hépatique. L'élasticité hépatique ou dureté hépatique est estimée par une équation : $E = 3pV^2$ où E représente l'élasticité, p la densité des tissus (constante) et V la vitesse de propagation de l'onde. Seules les ondes dont la vitesse est constante le long du trajet sont validées par l'appareil ce qui permet d'éliminer les artefacts liés à la présence d'un vaisseau ou d'une lésion focale (48). Il permet d'analyser 1/500 du volume du foie vs 1/50 000 pour la PBH, diminuant ainsi les risques d'erreur d'échantillonnage (49). L'élastométrie hépatique

présente pour avantage sa simplicité d'utilisation, son caractère indolore et sa rapidité (moins de 5 minutes) permettant d'avoir un résultat non différé. Elle peut être réalisée au lit du malade ou en consultation. Elle peut être pratiquée par une infirmière entraînée. Le coût de l'examen est raisonnable (31.29 euros) (50). La sonde de l'appareil est appliquée perpendiculairement à la peau, la pression exercée par l'opérateur est standardisée par un indicateur visuel. Dix mesures sont réalisées et le résultat final est une médiane des mesures valides réalisées exprimée en Kilo Pascals (kPa) (annexe 6). Les valeurs sont comprises entre 2.5 et 75 kPa.

La validité intrinsèque de l'examen est toujours vérifiée avant l'interprétation des résultats: dix mesures valides doivent avoir été réalisées pour que l'examen soit réussi. L'InterQuartil Range (IQR) qui apprécie la variabilité des mesures valides doit être inférieur à 30 % de la médiane pour que l'examen soit fiable (51). Initialement étudiée dans l'hépatite virale C, une corrélation a été établie entre les valeurs de dureté hépatique (Liver Stiffness: LS) obtenues par élastométrie et la classification histologique METAVIR (annexe 7). Des cut-off (valeurs seuils) de dureté hépatique ont été définis pour être associés à un stade de fibrose. Comme pour les autres tests non invasifs, en raison d'une zone de chevauchement pour les stades de fibrose faible et modérée F1 et F2, l'élastométrie permet de classer les malades en 3 groupes : F0 : absence de fibrose significative ou fibrose minimale, F3 : fibrose sévère, F4 : cirrhose, et un groupe intermédiaire ou « zone grise » pour les stades de fibrose F1-F2 (6). Plusieurs études ont évalué l'élastométrie dans la MAF, ses performances diagnostiques sont excellentes pour le diagnostic de fibrose sévère et de cirrhose avec une aire sous la courbe ROC (AUROC, annexe 8) de 0.9 (annexe 9). La reproductibilité de l'examen est excellente, l'agrément intra-observateur et inter observateur est de 0.98 (52).

L'élastométrie hépatique doit être interprétée par un médecin qui devra tenir compte du contexte clinique et des examens biologiques. En cas de positivité de l'examen il est important de prendre en compte les possibles facteurs confondants, surtout en cas de valeur de dureté hépatique proche du cut-off. Les résultats des mesures de l'élastométrie hépatique peuvent être augmentés dans la cholestase, l'insuffisance cardiaque congestive et certaines maladies infiltratives du foie (carcinome hépatocellulaire, amylose). Il faudra interpréter avec prudence une valeur élevée chez des patients avec un taux d'ASAT supérieur à 100 UI/L, ceci pouvant signifier une hépatite silencieuse ou une stéatohépatite à l'origine d'une surestimation des valeurs de la dureté hépatique (53). De même une poursuite des alcoolisations peut augmenter le LS (54). Gianni et al. ont montré une diminution significative de la dureté hépatique après un mois d'abstinence chez 80% des

patients (55). Cette diminution de la dureté hépatique était de 2.7 kPa en moyenne après 2 semaines d'abstinence dans une étude de Salvrakos et al. (56).

Les valeurs du cut-off dans la MAF ne sont pas consensuelles en raison de l'absence d'étude suffisamment puissante ayant évalué l'élastométrie hépatique contrôlée par la PBH. Elles sont élevées dans certaines études lorsque les facteurs confondants n'ont pas été pris en compte. La méta-analyse Cochrane (46) a retenu les valeurs cut-off de 5.9 kPa pour le stade F1 (sensibilité : 83%, spécificité : 88%), 7.5kPa pour le stade F2 (sensibilité : 0.94, spécificité : 0.89) et 9.5 kPa pour le stade F3 (sensibilité : 0.92, spécificité : 0.68). Pour le stade F4, un cut-off à 12.5 kPa retrouve une sensibilité à 0.95 et une spécificité à 0.71.

Impact du diagnostic précoce de fibrose

Le diagnostic de cirrhose alcoolique est fait dans 75 % des cas au stade décompensé (29). Un grand nombre de décès lié à la cirrhose alcoolique pourrait être évité si la MAF silencieuse était diagnostiquée. L'objectif d'un diagnostic précoce étant de ralentir la progression de la maladie et de prévenir les décompensations ainsi que la nécessité de transplantation hépatique.

Le maintien d'une abstinence ou d'un non usage d'alcool est la seule thérapeutique qui conditionne la survie et le pronostic des patients atteints de MAF (57-59). Aux stades précoces de MAF, le non usage prévient la progression vers la cirrhose en permettant la régression des lésions histologiques. Au stade de cirrhose, il permet de stabiliser la maladie et d'obtenir une nette amélioration du pronostic des patients (60). Au stade de cirrhose compensée la survie à 5 ans est de 90% chez les abstinents et de 60 % en cas de consommations persistantes. Au stade décompensé, elle est de 70% en cas d'abstinence et de 35% en cas de poursuite des consommations (59).

Le dépistage de la fibrose et la cinétique des résultats ont un impact motivationnel sur l'obtention d'un non usage : 50% des patients arrêtent de boire après un diagnostic de cirrhose contre seulement 10% en cas d'intervention brève seule (59). Une étude a montré une amélioration de l'abstinence à 1 an après l'annonce du diagnostic de fibrose par test biochimique : 50% en cas de test positif contre 35 % en cas de test négatif (61). Les autres axes d'interventions thérapeutiques comprennent la prise en charge nutritionnelle, la psychothérapie (dont l'entretien motivationnel et l'intervention brève), les traitements pharmacologiques du sevrage, l'obtention d'une abstinence et la prise en charge social. Au stade de cirrhose les complications comme l'hypertension portale, les saignements

digestifs, l'encéphalopathie, l'ascite ou le carcinome hépatocellulaire doivent être prévenus et traités conformément aux recommandations (62,63).

Des études récentes ont souligné de nouvelles cibles thérapeutiques anti-fibrogéniques dont les thérapies par cellules souche et des thérapies ciblées (19,64). Ces thérapies ciblent notamment les chemokines CXCL, l'interleukine IL-22, la super famille des récepteurs TNF, le complément, l'ostéopontine, le microbiote intestinal et le lipopolysaccharide, les endocannabinoïdes et les inflammasomes.

Le service d'addictologie du CHU de Toulouse propose depuis 2016, dans le cadre de la prise en charge intégrée médico-psycho-sociale des patients présentant un trouble de l'usage d'alcool, un dépistage de cette maladie du foie, en partenariat avec le service d'hépto-gastro-entérologie.

Très peu d'études ont évalué l'élastométrie impulsionnelle dans le dépistage de la fibrose hépatique chez des patients non hospitalisés (42, 65). Cette évaluation précoce pourrait permettre de dépister des fibroses hépatiques sévères et des cirrhoses silencieuses afin de mieux coordonner le parcours de soin du patient et proposer un suivi pluridisciplinaire.

Objectifs

Notre objectif principal était d'évaluer la pertinence de la réalisation d'une élastométrie hépatique pour le dépistage de la fibrose hépatique sévère et de la cirrhose (F3 >10Kpa, F4 >12.5Kpa).

Nos objectifs secondaires étaient :

- de rechercher des facteurs anamnestiques et biologiques corrélés à une dureté hépatique supérieure à 10 kPa.
- d'étudier dans le groupe fibrose sévère et cirrhose la corrélation avec la présence de signes morphologiques à l'échographie.
- de rechercher la présence d'une stéatose hépatique constatée par l'échographie.

II. METHODE

Notre travail est une étude observationnelle analytique rétrospective unicentrique. Cette étude explore la présence d'une fibrose hépatique sévère ou d'une cirrhose détectées par élastométrie hépatique dans une population de patients suivis en consultation d'addictologie hospitalière.

Population étudiée

Les patients inclus dans l'étude étaient les patients présentant un trouble de l'usage d'alcool ayant bénéficié d'une exploration somatique hépatique. Cette exploration était réalisée dans le cadre d'un hôpital de jour organisé par le service d'addictologie du CHU de Toulouse Purpan en partenariat avec le service d'hépatogastro-entérologie. La période de recueil s'étendait du 1^{er} janvier 2016 au 31 mai 2018.

Les patients étaient adressés à la consultation par un addictologue. Un entretien préalable était réalisé avec un médecin du service d'addictologie qui recueillait les antécédents, la situation sociale, le parcours addictologique et l'historique des consommations.

Les patients présentant un risque de MAF, c'est-à-dire une consommation régulière d'alcool depuis plusieurs années, étaient programmés en hôpital de jour.

Le bilan comprenait :

- un bilan biologique avec numération sanguine et plaquettaire, bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, bilirubine totale), bilan de coagulation (TP, INR), sérologies des hépatites virales B et C, sérologie VIH non systématique, bilan métabolique (glycémie à jeun, bilan lipidique) et un marqueur d'inflammation (CRP).
- une échographie hépatique
- une mesure de la fibrose hépatique par élastométrie impulsionnelle. L'élastométrie était réalisée par une infirmière formée.

Le patient bénéficiait ensuite d'une consultation avec un spécialiste hépatogastro-entérologue qui interprétait les résultats de l'élastométrie au regard des antécédents du patient, de l'examen clinique, du bilan biologique et de l'échographie. Le patient était alors informé du résultat des examens, le cas échéant un suivi spécialisé était proposé.

Critères d'inclusion

Patients dépistés à la consultation fibrose.

Agés de plus de 18 ans.

Critères de non inclusion

Fibrose sévère ou cirrhose connue, en cours de suivi spécialisé.

Echec de l'élastométrie, soit l'absence de 10 mesures valides.

Compte rendu de l'élastométrie incomplet (données manquantes ou aberrantes).

Les données étaient récupérées rétrospectivement à partir du dossier médical informatisé du CHU (Orbis). Les patients étaient recherchés dans la base de données par ordre chronologique d'admission à la consultation.

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la présence d'une fibrose sévère ou cirrhose probable diagnostiquées par élastométrie hépatique.

Le résultat de l'examen défini par la médiane de 10 mesures valides était recueilli. Les patients étaient classés en 4 groupes en fonction du stade de fibrose. Chaque valeur de dureté hépatique était rapportée à un stade de fibrose selon la classification METAVIR :

- **Stade de fibrose F0-F1** correspond à une valeur de dureté hépatique inférieure à 7.5 kPa.
- **Stade de fibrose F2** correspond à une valeur de dureté hépatique comprise entre 7.5 et 9.9 kPa.
- **Stade de fibrose F3** correspond à une valeur de dureté hépatique comprise entre 10 et 12.4 kPa.
- **Stade de fibrose F4** correspond à une valeur de dureté hépatique supérieure ou égale à 12.5 kPa.

Conformément à la littérature, le cut-off de 10 kPa pour la fibrose F3 plutôt que 9.5 kPa défini par la revue Cochrane (46) était utilisé (13, 66-67). Pour le stade F4, le cut-off de 12.5 kPa a été sélectionné (46, 53, 67,68). Les autres cut-off se rapportaient à ceux publiés dans la méta-analyse Cochrane.

Pour l'analyse statistique bivariée les patients étaient répartis en 2 groupes :

- Le **groupe absence de fibrose sévère ou de cirrhose probable** (LS < 10kPa).
- Le **groupe présence de fibrose sévère ou de cirrhose probable** (LS ≥ 10kPa).

Pour répondre à l'objectif secondaire les paramètres étudiés étaient :

- Des paramètres cliniques quantitatifs : âge (années), IMC (kg/m²) et qualitatifs : genre, IMC > 25, IMC > 30, un antécédent d'hépatopathie chronique (ex : NASH, MAF, hépatite virale active...), la présence de co-addictions définie par la consommation de tabac si elle était quotidienne, de cannabis si elle était au moins hebdomadaire et la consommation d'ecstasy.
- Des paramètres concernant le mode de consommation : durée d'exposition à l'alcool en années, quantité quotidienne d'alcool consommée en grammes par jour, le type

d'alcool : fort pour les alcools contenant plus de 18° d'alcool (vins cuits, whisky, vodka..) ou léger pour les alcools contenant moins de 18° d'alcool (bière, vin...).

- Des paramètres biologiques recueillis sur le bilan réalisé le jour de l'élastométrie. Les normes de laboratoire utilisées étaient celles du laboratoire du CHU de Toulouse : élévation des GGT définie par GGT > 60 UI/L chez un homme ou > 40 UI/L chez une femme. Cytolyse hépatique définie par une élévation des ASAT > 50UI/L (homme) ou 35 UI/L (femme) et/ou des ALAT > 40 (homme) ou 28 UI/L (femme). Elévation de la bilirubine totale définie par bilirubine totale > 21µmol/L, thrombopénie définie par une numération plaquettaire < 150 000 éléments/mm³, baisse du TP définie par TP < 70%. Le score APRI était calculé pour chaque patient, il est défini par la formule : (ASAT (UI/L) x100/norme ASAT)/plaquettes (10⁹/L). Le seuil de < 1.5 : absence de cirrhose ou > 1.5 : présence cirrhose a été choisi (44, 69-70). La positivité des sérologies VHB, VHC, VIH lorsqu'elles avaient été réalisées dans le bilan sanguin ou lorsqu'elles étaient mentionnées dans les antécédents.
- Le résultat de l'échographie : la présence dans le groupe F3-4 des signes morphologiques de cirrhose à l'échographie définis par la mention d'un foie de contours irréguliers dans le compte rendu ou par le diagnostic de cirrhose dans la conclusion. La présence d'une stéatose à l'échographie définie par la mention d'un foie hyperéchogène dans le compte rendu ou par le diagnostic de stéatose en conclusion.

L'ensemble des données a été saisi dans un logiciel EXCEL®.

Analyse statistique

- Analyse statistique descriptive

Chaque variable a été décrite. Les données manquantes ont été identifiées. Les données aberrantes ont été recherchées et corrigées lorsque cela était possible. Les variables quantitatives ont été décrites au moyen de mesures de la tendance centrale (moyenne et écart-type).

- Analyse bivariée

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel STATA®, version 12.0. Pour la comparaison des variables qualitatives, nous avons utilisé le test du Chi² (effectifs théoriques supérieurs à 5), ou le test exact de Fischer (effectifs théoriques inférieurs à 5) avec un risque d'erreur de première espèce (α) fixé à 5%. Pour la comparaison des variables quantitatives, nous avons d'abord vérifié la normalité de distribution des variables dans chaque groupe ainsi que l'égalité des variances. Si les conditions de normalité et d'égalité des variances étaient respectées, nous avons utilisé un test

paramétrique (Test de Student). Dans le cas contraire, un test non paramétrique a été effectué (test de Mann-Whitney).

Les résultats étaient retranscrits en chiffre à une décimale après la virgule, la première décimale était conservée sans arrondir.

Conformité réglementaire

L'avis favorable de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation du CHU a été recueilli. L'anonymat était préservé par l'attribution d'un numéro et en conservant uniquement les initiales des patients. La base de données était conservée dans un ordinateur du CHU. Tout transfert d'information se faisait via la messagerie sécurisée du CHU.

III. RESULTATS

Les données collectées concernaient 151 patients ayant eu une élastométrie hépatique entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 mai 2018. Après application des critères d'exclusion 147 patients ont été inclus (figure 1). L'exhaustivité des données est reportée dans un tableau en annexes (annexe 10).

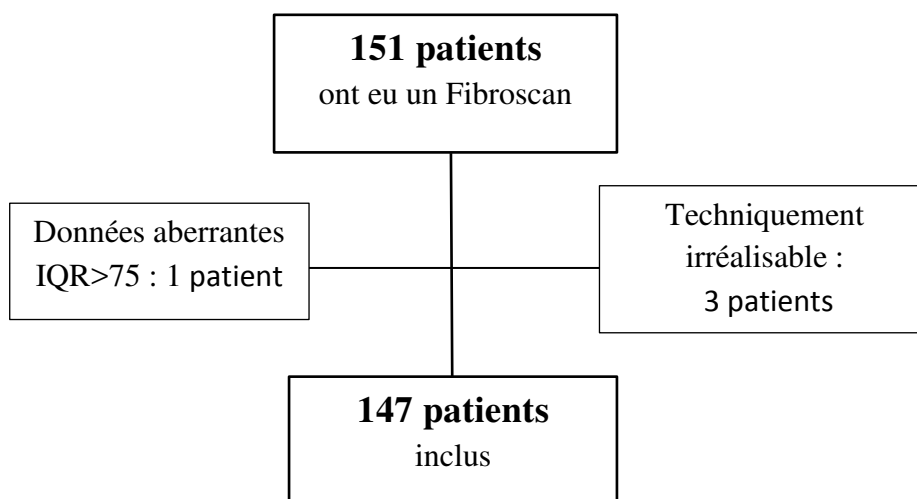


Figure 1: schéma d'inclusion des sujets

Description de la population (tableau 1)

L'âge moyen des patients était de 49.5 ans (extrêmes : 22 à 81 ans, écart type (Ω)=10.6). La proportion d'hommes était de 72.7% (n=107). La consommation d'alcool moyenne était de 118.9 g /j (extrêmes : 15 à 350 g/j, Ω =62.7), la durée moyenne de consommation était de 15.3 ans (extrêmes : 1.5 à 45 ans, Ω =10.8). 35.6% des patients (n=52) étaient abstinents depuis 12.8 semaines en moyenne (extrêmes : 0.5 à 96 semaines, Ω =16.5). Il existait une co-addiction tabagique pour 68.4% des patients (n= 100) et une consommation de cannabis chez 10.9% (n=16) des patients.

Concernant les comorbidités, une hépatopathie chronique était connue chez 3 patients. Un patient avait un antécédent d'hépatite B, 4 patients avaient un antécédent d'hépatite C et 3 patients avaient un antécédent de VIH. L'IMC moyen était de 24.9 kg/m² (extrêmes : 17-41, Ω = 4.3), 45.8% (n= 67) des patients avaient un IMC \geq 25 et 11.6% (n=17) un IMC \geq 30.

Les résultats de laboratoire indiquaient des TGO et TGP moyens respectivement à 45.5 et 43.9 UI/L, une cytolysé hépatique chez 52 patients (39.3%). Des GGT moyens à 127.9UI/L, augmentés chez 66 patients (47.8%). Une bilirubine totale moyenne de 8.5 μ mol/L (1-23.8, Ω = 4.7), un TP moyen de 98.1% (79-100, Ω = 4.4), un taux de plaquettes moyen de 244 368 (82 000-154 000, Ω =74 050), et un score APRI moyen de 0.5 (0-5.4, Ω =0.9). Une stéatose hépatique était retrouvée à l'échographie chez 63.2% des patients (n=86). La valeur moyenne de dureté hépatique mesurée était de 6.6 kPa (extrêmes : 2-63.9, Ω =7), l'IQR moyen était de 1.2 (extrêmes: 0-20.3, Ω =2.4), et l'IQR/M moyen était de 0.19 (extrêmes : 0-5.8, Ω =0.47). La répartition par groupe de fibrose est représentée dans la figure 2.

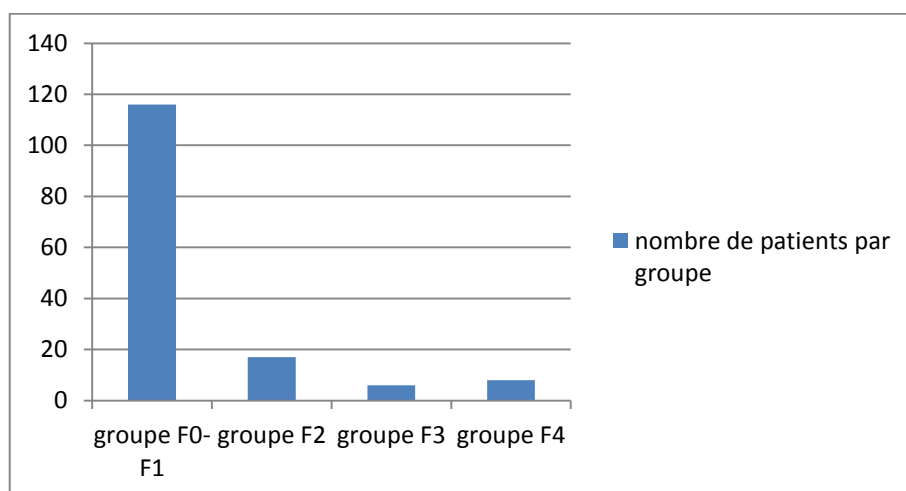


Figure 2 : nombre de patients par groupe selon la classification METAVIR

Variable	F0-F1 LS≤7.5	F2 7.5<LS≤10	F3 10<LS≤12.5	F4 LS>12.5	Total
N	116	17	6	8	147
Age	48.5 (22.2-81.2)	50.0 (27.4-72.2)	59.5 (45.8-66.7)	55.0 (47.5-64.8)	49.5 (22.2-81.2)
Sex-ratio H/F	2.7	2.4	5	1.6	2.6
Alcool léger	58 (52.7%)	11 (64.7%)	3 (50.0%)	6 (75.0%)	78(55.3%)
Fort	52 (47.2%)	6 (35.2%)	3 (50.0%)	2 (25.0%)	63 (44.6%)
DQI (g/j) ⁽¹⁾	116.9 (20-300)	123.5 (15-350)	115 (100-160)	141.2 (40-350)	118.9 (15-350)
Durée des consommations ⁽²⁾	15.2 (1.5-45)	14 (3-45)	21.3 (3-35)	15 (5-30)	15.3 (1.5-45)
Tabagisme	79 (68.7%)	13 (76.4%)	4 (66.6%)	4 (50.0%)	100 (68.4%)
Cannabis	14 (12.1%)	2 (11.7%)	0	0	16 (10.9%)
Sevrés	37 (32.1%)	11 (64.7%)	2 (33.3%)	2 (25.0%)	52 (35.6%)
Durée sevrage ⁽³⁾	11.6 (0.5-96)	16.9 (3-48)	6	16 (8-24)	12.8 (0.5-96)
Antécédent d'hépatopathie	0	1 (5.8%)	1 (16.6%)	1 (12.5%)	3 (2.1%)
VHB	0	1 (5.8%)	0	0	1 (0.7%)
VHC	2 (1.7%)	0	0	2 (25.0%)	4 (2.7%)
VIH	1 (8.3%)	0	0	2 (66.6%)	3 (15%)
IMC (kg/m ²) Moyen	24.8 (17-41.1)	24.2 (18.3-32.7)	23.8 (17.2-28.2)	28.9 (20.1-34.8)	24.9 (17-41.1)
IMC≥25	51 (44.3%)	8 (47.0%)	2 (33.3%)	6 (75.0%)	67(45.8%)
IMC≥30	11 (9.5%)	2 (11.7%)	0	4 (50.0%)	17(11.6%)
Cytolyse hépatique ⁽⁴⁾	37 (35.9%)	6 (35.2%)	3 (60.0%)	6 (85.7%)	52 (39.3%)
GGT >60 (H)/40 UI/L (F)	47 (43.5%)	8 (47.0%)	4 (66.6%)	7 (100.0%)	66 (47.8%)
Bilirubine totale >21 µmol/L	4 (3.8%)	0	0	1 (14.2%)	5 (3.7%)
TP<70%	0	0	0	0	0
Plaquettes <150000/mm ³	3 (2.8%)	2 (11.7%)	2 (33.3%)	2 (28.5%)	9 (6.6%)
Stéatose hépatique	63 (59.4%)	13 (76.4%)	5 (83.3%)	5 (71.4%)	86 (63.2%)
Signes échographiques de cirrhose	0	0	2 (40.0%)	2 (28.5%)	4 (28.5%)
Score APRI	0.4 (0-5.4)	0.5 (0-3.8)	1.5 (0.2-3.8)	1.8 (0.5-4.6)	0.6 (0-5.4)
Score APRI≥1.5	3 (3.2%)	1 (6.6%)	2 (50.0%)	3 (50.0%)	9(7.63)

Tableau 1 : caractéristiques des patients par groupe de dureté hépatique rapporté à la classification METAVIR. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne de la variable et extrêmes, les variables qualitatives sont exprimées en nombres de patients et pourcentage. (1) Dose Quotidienne Ingérée, (2) en années, (3) en semaines, (4) ALAT > 40(H) et 28 (F) UI/L et/ou ASAT > 50 (H) et 28 (F) UI/L

Présence de la fibrose sévère et résultats de l'analyse bivariée (tableau 2)

La prévalence de la fibrose sévère et de la cirrhose était de 9.5% (n=14). Les patients du groupe F3-4 étaient plus âgés : 56.9 ans (45.8-66.7) versus 48.7 ans (22.2-81.2) dans le groupe F0-2 (p < 0.01). L'existence d'une hépatopathie chronique était plus fréquente : 14.2% dans le groupe F3-4 versus 0.7% dans le groupe F0-2 (p < 0.05), ainsi qu'un antécédent d'hépatite C : 14.2% versus 1.5% (p < 0.05). Il n'y avait pas de différence significative entre la sévérité de la fibrose et le genre, le type d'alcool consommé, la durée de consommation, la quantité quotidienne d'alcool consommé, la poursuite des consommations ou l'abstinence, l'existence d'un tabagisme actif, la consommation de cannabis et l'IMC.

Les paramètres biologiques les plus fréquemment perturbés dans le groupe F3-4 étaient : une cytololyse hépatique (75% vs 35.8%), une élévation des GGT (84.6% vs 44%), un taux de plaquettes < 150 000 (30.7% vs 4%) et un score APRI ≥ 1.5 (50% vs 3.7%) (p < 0.05, p < 0.0005, p < 0.01, p < 0.01) (figures 3 à 5).

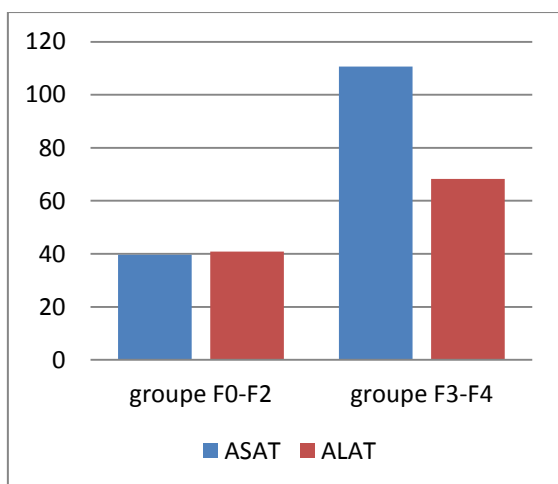


Figure 3: valeurs des transaminases (ASAT et ALAT) en UI/L par groupe de patients

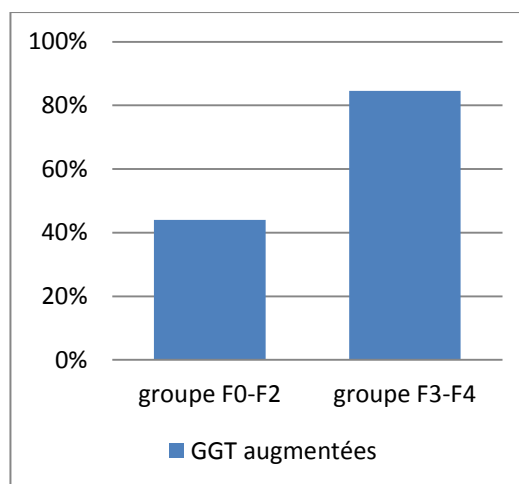


Figure 4: pourcentage de patients ayant des GGT augmentées dans chaque groupe

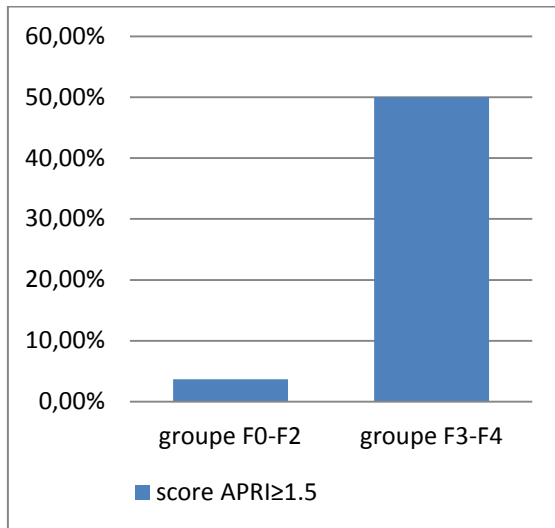


Figure 5: pourcentage de patients ayant un score APRI ≥ 1.5 par groupe

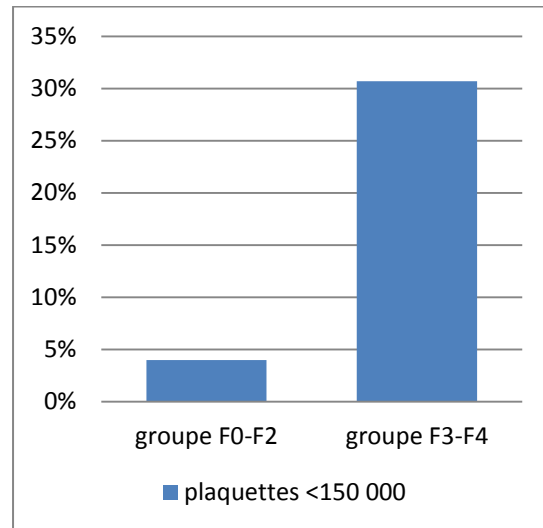


Figure 6: pourcentage de patients ayant une thrombopénie (< 150 000 plaquettes/mm³) dans chaque groupe

Dans le groupe F3-4, 25 % des patients n'avaient pas de cytolysé hépatique, 15.4% avaient des GGT normales, 91.7% avaient une bilirubinémie totale normale et 50 % avaient un score APRI < 1.5.

Dans le groupe F0-2 : 35.8% des patients (n=43) avaient une cytolysé hépatique et 44% (n=55) avaient des GGT augmentées (tableau 3).

Dans le groupe F3-4 : 4 patients (33%) avaient des signes morphologiques de cirrhose à l'échographie et 10 patients (76.9%) avaient une stéatose hépatique sans différence significative entre les deux groupes (tableau 3).

Variable	N	Absence de fibrose sévère (F0-2)	Fibrose sévère /cirrhose (F3+F4)	P
Total	147	133 (90.4%)	14 (9.5%)	-
Age	147	48.7 (22.2-81.2)	56.9 (45.8-66.7)	<0.01
Sexe masculin	147	97 (72.9%)	10 (71.4%)	NS*
Alcool : léger		69 (54.3%)	9 (64.2%)	
Fort	141	58 (45.6%)	5 (35.7%)	NS
DQI (g/j)	143	117.7 (15-350)	130 (40-350)	NS
Durée conso (années)	137	15 (1.5-45)	17.9 (3-35)	NS
Tabac	146	92 (69.7%)	8 (57.1%)	NS
Cannabis	146	16 (12.1%)	0	NS
Sevrés	146	48 (36.3%)	4 (28.5%)	NS
Durée sevrage (semaines)	49	12.8 (0.5-96)	12.6 (6-24)	NS
Antécédent d'hépatopathie	145	1 (0.7%)	2 (14.2%)	<0.05
VHB	147	1 (0.7%)	0	NS
VHC	147	2 (1.5%)	2 (14.2%)	<0.05
VIH	20	1 (6.6%)	2 (40.0%)	NS
IMC moyen	146	24.7 (17-41.1)	26.7 (17.2-34.8)	NS
IMC ≥25	67	59 (44.7%)	8 (57.1%)	NS
IMC ≥30	17	13 (9.8%)	4 (28.5%)	NS
Cytolyse hépatique ⁽¹⁾	132	43 (35.8%)	9 (75.0%)	<0.05
ASAT (UI/L)	121	39.6 (10-254)	110.7 (29-274)	<0.001
ALAT (UI/L)	139	40.9 (10-265)	68.3 (26-151)	<0.001
GGT >60 (H)/40 UI/L (F)	138	55 (44.0%)	11 (84.6%)	<0.01
GGT (UI/L)	139	74.8 (8-379)	643.3 (39-3950)	<0.0005
Bilirubine totale >21 μmol/L	132	4 (3.3%)	1 (8.3%)	NS
Plaquettes <150000/mm ³	136	5 (4.0%)	4 (30.7%)	<0.01
Stéatose hépatique	136	76 (61.7%)	10 (76.9%)	NS
Signes morphologiques de cirrhose	14	0	4 (33.3%)	NS
Score APRI	118	0.4 (0-5.4)	1.7 (0.2-4.6)	<0.001
Score APRI ≥1.5	9	4 (3.7%)	5 (50.0%)	<0.001

Tableau 2 : détail des paramètres analysés en analyse bivariée en fonction du groupe : absence de fibrose sévère ($\leq F2$) ou fibrose sévère ($\geq F3$). *NS= non significatif. (1) : ALAT > 40(H) et 28 (F) UI/L et/ou ASAT >50 (H) et 28 (F) UI/L

Paramètres perturbés	Groupe F0-2 (LS < 10kPa) Signe présent	Groupe F3-4 (LS > 10kPa) Signe absent
Cytolyse hépatique	43 (35.8%)	4 (25%)
GGT augmentés	55 (44%)	3 (15.4%)
Bilirubine totale Augmentée	4 (3.3%)	9 (91.7%)
Thrombopénie	5 (4%)	10 (70.3%)
Score APRI ≥ 1.5	4(3.7%)	5 (50%)
Stéatose hépatique	76 (61.7 %)	4 (33.1%)
Signe morphologique de cirrhose (échographie)	0	8 (76.7%)

Tableau 3 : Marqueurs d'atteinte hépatique biologiques et échographiques présents dans le groupe F0-2 et absents dans le groupe F3-4. N (%)

IV. DISCUSSION

Dans notre cohorte de patients suivis en externe pour un trouble de l'usage d'alcool, **la prévalence de la fibrose sévère et de la cirrhose (LS ≥ 10 kPa) était de 9.5%**.

Dans une population de banlieue barcelonaise (71) la prévalence de la fibrose sévère (LS ≥ 9 kPa) était de 3.3% en population générale et de 5.6% chez les sujets ayant des consommations d'alcool supérieures aux recommandations de l'OMS. Il n'existe pas d'étude similaire à notre connaissance, ayant évalué la présence de la fibrose sévère et de la cirrhose dans une population de patients suivis en addictologie ambulatoire pour un trouble de l'usage de l'alcool. D'autres études ont évalué le dépistage de la fibrose hépatique par élastométrie impulsionnelle en population addictologique hospitalière et en population générale. Nous ne pouvons pas comparer leurs résultats aux nôtres, car ces études dépistaient la présence de la fibrose significative et non de la fibrose sévère. Notre choix portait sur le diagnostic de la fibrose sévère car en l'état des connaissances actuelles l'élastométrie n'est pas validée pour le diagnostic des stades intermédiaires de fibroses (13, 45, 66).

Afin de faire un parallèle avec les autres études, **la présence de la fibrose significative probable (LS ≥ 7.5 kPa) et de la cirrhose probable (LS ≥ 12.5 kPa) dans notre étude étaient respectivement de 21% et 5.4%**. Soit par rapport à la population générale, une prévalence 3 à 7 fois plus élevée de fibrose significative et une prévalence 9 à 18 fois plus élevée de cirrhose (72, 73) (annexe 11). Dans une étude française réalisée en population

générale chez 7463 patients âgés de plus de 40 ans (72), la prévalence de la fibrose significative déterminée par élastométrie impulsionnelle était de 2.8% ($LS \geq 7.1$ kPa) et la prévalence de la cirrhose ($LS \geq 12.5$ kPa) de 0.3%. Roulot et al. (73) ont retrouvé chez des adultes apparemment en bonne santé de plus de 45 ans, une prévalence de la fibrose significative (≥ 8 kPa) de 7.3 % dont un tiers était apparemment dû à l'alcool et 0.6% avait une élasticité supérieure à 14 kPa. Une étude française réalisée chez des patients hospitalisés en addictologie (74) donc atteints de troubles potentiellement plus sévères que dans notre étude, a retrouvé une prévalence de la fibrose significative ($LS \geq 8$ kPa) de 28% et une prévalence de la cirrhose ($LS \geq 14$ kPa) de 12%. L'étude de Thiele et al. ayant évalué les performances de l'élastométrie hépatique versus PBH en population addictologique ambulatoire a retrouvé 20% de fibrose significative et 4% et de cirrhose diagnostiquées histologiquement (65).

La population de notre étude semble proche par ses caractéristiques de la population consultant en addictologie pour un trouble de l'usage d'alcool.

- L'âge moyen observé était de 49.5 ans, ce qui est proche de l'âge moyen de 50 ans observé en population ambulatoire chez Thiele et al. (65) et plus jeune que l'âge moyen de 54 ans observé en population addictologique hospitalière dans une méta-analyse récente (75). Il s'agit de la tranche d'âge susceptible de développer une MAF sévère, car une cirrhose alcoolique ne se développe que rarement avant 40 ans (18). La proportion d'hommes dans notre étude (sexe ratio H/F de 2.6), concorde avec la population de patients pouvant consulter pour un trouble de l'usage d'alcool (66, 74, 75). Dans les études épidémiologiques, les hommes sont 3 fois plus nombreux à être des usagers réguliers d'alcool (1). Pour les usagers à risque de dépendance les hommes représentent 14.6% tandis que les femmes représentent 3.6% (76).
- L'IMC moyen était à la limite de la normale (24.9). Dans un certain nombre d'études hospitalières l'IMC moyen est supérieur à 25, il était de 26 dans la méta analyse de Nguyen Khac et al (75).
- La quantité d'alcool quotidienne moyenne consommée était de 118,9 g/j. C'est moins important qu'en population hospitalière : 180 g/j dans l'étude de Lahmek et al (74), 253 g/jours dans l'étude de Gianni et al(55), ainsi que dans la population ambulatoire de Thiele(65) et al : 240 g/jours.
- Parmi les coaddictions : le tabagisme était fréquent (68.4%), plus de deux fois supérieur à la moyenne nationale de fumeurs (77), comme dans l'étude de Thiele et al (65). L'usage de cannabis concernait 10.6% des patients, ce qui est proche de la

prévalence de 11% observée chez les 18-65 ans. Mais plus de deux fois supérieure à celle observée chez les plus de 45 ans, la consommation de cannabis fléchissant avec l'âge pour atteindre 5 % chez les 45-54 ans et 2% chez les 55-65 ans (78). Il n'est pas surprenant en revanche, que la consommation d'ecstasy et d'amphétamines plutôt observée chez les jeunes adultes n'ait pas été retrouvée dans notre population.

- Les marqueurs biologiques des patients de notre étude étaient généralement peu pathologiques, dans les limites de la normale (TP : 98%, plaquettes : $244368 /\text{mm}^3$, bilirubine totale : $8.5\mu\text{mol/L}$, ASAT: 45 UI/L, ALAT: 43 UI/L). Dans la méta analyse de Nguyen Khac et al. les auteurs ont montré qu'ils étaient perturbées de manière plus importante (ASAT : 77, TP : 89%, bilirubine totale : $16.9\mu\text{mol/L}$). Dans notre étude la valeur moyenne de dureté hépatique était de 6.6 kPa (extrêmes 2-63). En population hospitalière, elle est de 21.2 kPa (75).

Notre hypothèse est que notre population de patients en consultation hospitalière est proche dans ses caractéristiques des patients suivis en population ambulatoire d'addictologie. Les patients hospitalisés sont plus âgés, ont des consommations plus importantes d'alcool, des perturbations plus importantes du bilan hépatique et de la dureté hépatique.

Dans notre étude 63% des patients avaient un diagnostic échographique de stéatose. La littérature rapporte 60 à 90% de stéatose en cas de consommation quotidienne de plus de 60g d'alcool par jour (14, 79-80). Cependant, notre étude a probablement sous-estimé le nombre de stéatoses par rapport à ces études où le diagnostic était histologique. L'échographie a de mauvaises performances dans le diagnostic des stades précoces de stéatose (< 30 % de graisses) avec une sensibilité de 64% (6, 81). La stéatose hépatique alcoolique, stade précoce de la MAF est caractérisée par un dépôt de lipides macrovésiculaires ou mixte (macro et microvésiculaires) dans les hépatocytes. Longtemps considérée comme une entité bénigne, la stéatose pourrait être un facteur indépendant de progression de la fibrose, et évolue dans 10 à 20% des cas vers la cirrhose (22, 16, 82). Le passage de la stéatose à la stéatohépatite est un facteur pronostique d'évolution de la maladie. La stéatohépatite favorise la fibrogénèse, et évolue dans 40% des cas vers la cirrhose (83, 84). Elle est caractérisée histologiquement par l'association de la stéatose à des lésions hépatocytaires et une inflammation tissulaire. A ce jour nous ne disposons pas d'outils autres que la PBH pour différencier ces deux pathologies.

Dans notre étude 3 patients avaient une hépatopathie chronique évolutive connue. Quatre patients avaient une hépatite virale : 1 patient avait une hépatite B et 3 patients une hépatite

C. Nous avons décidé d'inclure tous les patients dans l'étude, même en cas d'autres étiologies potentielles d'hépatopathie que la MAF, afin que l'applicabilité pour les praticiens soit optimale. Le but n'étant pas d'évaluer spécifiquement la prévalence de la cirrhose alcoolique, l'hépatopathie pouvant avoir plusieurs étiologies. Chez les patients atteints de MAF cela concerne 20% des patients (85-86).

Le taux d'échec de la réalisation de l'élastométrie hépatique était de 1.8% (n=3). Ce taux d'échec est tout à fait acceptable. Sur une cohorte 13 369 patients le taux d'échec était de 3.1% (87). Les causes d'échecs de l'élastométrie sont principalement : l'obésité, l'ascite, des espaces intercostaux étroits et il dépend de l'expérience de l'opérateur (87-88). Sur les 3 patients chez qui l'examen n'a pu être réalisé 2 patients avaient un IMC > 35 kg/m². L'utilisation de la sonde XL à la place de la sonde M en cas d'obésité ou d'ascite améliore la réussite de l'examen (94), ce qui peut expliquer la variabilité des taux d'échec entre les études.

Chez les patients chez qui l'élastométrie impulsionnelle n'est pas réalisable, des techniques élastographiques plus récentes telle que la méthode ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) et la shear wave elastographie pourraient être prometteuse en raison d'une meilleure applicabilité notamment chez les patients obèses ou en cas d'ascite (13). A ce jour ces techniques sont encore insuffisamment évaluées et répandues.

Différences cliniques observées selon la sévérité de la fibrose diagnostiquée par élastométrie :

Les patients du groupe fibrose sévère/cirrhose étaient plus âgés que le groupe absence de fibrose sévère (48 ans versus 56 ans) avec une différence significative entre les deux groupes. L'âge est un facteur de risque identifié d'apparition et de progression de la MAF vers la cirrhose. Une étude de 4 852 patients a comparé l'évolution de la fibrose dans 5 causes d'hépatopathies, l'âge à partir duquel le risque de cirrhose atteignait 50% était de 61 ans dans le groupe « alcool ». Un âge avancé et le sexe féminin étaient associés à une progression plus rapide de la maladie (82). Dans une étude portant sur les hospitalisations dues à l'alcool en France, les patients hospitalisés pour alcoolisation aiguë avaient en moyenne 43,5 ans, contre 47,9 ans pour les patients hospitalisés pour le traitement de leur dépendance à l'alcool et 56,7 ans pour ceux hospitalisés pour une complication de leur alcoolisme (90).

La quantité quotidienne d'alcool ingérée et la durée d'alcoolisation ne différait pas entre les groupes. Les consommations moyennes d'alcool dans le groupe F3-4 étaient de 130g/j, et la durée d'exposition moyenne de 17.9 ans. Rappelons que la quantité

quotidienne d'alcool consommée est indissociable de la durée d'exposition pour évaluer le risque de MAF sévère. Dans l'étude de Mathurin et al, la probabilité de développer une cirrhose dans 50% des cas survenait après 30 ans d'exposition chez l'homme et 20 ans chez la femme. Cette probabilité est à pondérer avec une évolution plus rapide chez certains individus en cas de facteurs de risque, car rappelons que seule une minorité de consommateurs excessifs développent une cirrhose. D'après une étude italienne (79), la cirrhose ne se développerait pas avant une ingestion d'un total de 100 kg d'alcool pur, soit après 10 ans d'exposition quotidienne supérieure à 30g/j. L'usage quotidien ou quasi-quotidien serait plus à risque que des alcoolisations ponctuelles importantes (25). Et l'association de ces deux modes de consommations aurait un effet synergique délétère (91). L'effet du binge drinking est peu documenté et les études sont discordantes. Dans une étude Finlandaise récente chez des patients indemnes de toute hépatopathie, le binge drinking était un facteur indépendant d'atteinte hépatique, surtout chez les femmes et en cas de syndrome métabolique (92).

Une toxicité hépatique majorée des alcools forts est controversée (79, 93). Dans notre étude la consommation d'alcools forts n'était pas différente entre les deux groupes.

Dans notre étude la proportion de femmes n'était pas différente entre les deux groupes. Le sexe féminin est un facteur de risque suspecté de développement de MAF et de progression vers la cirrhose (14, 22, 83, 94, 95). D'autres études n'ont pas observé de lien du genre avec la sévérité de l'atteinte hépatique (79) et ce lien est parfois controversé (18). Le faible effectif dans notre étude par rapport à des cohortes de grands effectifs peut expliquer l'absence de différence observée.

Le tabagisme a un effet synergique avec l'alcool largement documenté concernant les maladies cardiovasculaires et les cancers dont le carcinome hépatocellulaire (13, 23). Son effet sur le développement de la fibrose hépatique s'il est régulièrement cité comme facteur de risque est peu documenté. Dans une cohorte prospective de 20 ans, la consommation de plus d'un paquet par jour triplait le risque de MAF par rapport aux non-fumeurs (17). Dans notre étude, il n'y avait pas plus de fumeurs dans le groupe fibrose sévère probable. Notre hypothèse est que la toxicité hépatique du tabac associé à l'alcool pourrait être dose dépendante. Celle-ci n'ayant pas été quantifiée dans notre recueil, cela pourrait expliquer l'absence de différence observée.

Le rôle de l'usage quotidien de cannabis comme facteur de risque de progression de la fibrose a été étudié dans l'hépatite C (96-97), mais cet effet est controversé. Son rôle dans le développement de la MAF n'est pas documenté. Dans notre étude, l'usage de cannabis n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes.

Comorbidités associées à une MAF sévère

Dans notre étude une hépatopathie chronique connue et un antécédent d'hépatite C étaient significativement plus fréquents dans le groupe F3-4. Le rôle délétère de l'alcool en cas d'hépatopathie non alcoolique a été clairement établi en cas d'hépatopathies virales B et C, d'hémochromatose et d'intoxication au paracétamol (21,26, 98-101). Le mécanisme synergique de l'hépatite C et des consommations d'alcool est le plus documenté (99, 102). Dans le sous-groupe de patients atteints d'une hépatite C et présentant une consommation excessive d'alcool l'incidence de la cirrhose est doublée (103). Le triangle synergique alcool, obésité, hépatites virales est également pointé du doigt en raison de mécanismes pathogéniques communs (104).

Chez les patients atteints du VIH, la consommation d'alcool de plus de 40 g/j chez l'homme et de plus de 30 g/j chez la femme a été associée dans une cohorte prospective à une augmentation de la mortalité toutes causes et de la mortalité hépatique (105).

Le surpoids s'est révélé être un facteur de risque indépendant de sévérité de la MAF dans une étude française (21).

Au total, **notre étude a confirmé le lien fort de la MAF avec l'hépatite C, mais n'a pas permis de révéler de liens avec les autres comorbidités moins documentées.**

Perturbation des paramètres biologiques

Les paramètres biologiques les plus fréquemment perturbés en cas d'atteinte hépatique sévère étaient **une élévation des GGT, une cytolyse hépatique et une thrombopénie.**

Le taux de GGT était augmenté chez près d'**1 patient sur 2 du groupe F0-2 et chez 5 patients sur 6 du groupe F3-4.** Il existait une cytolysé hépatique (ASAT et/ou ALAT supérieurs à la norme du laboratoire) dans **1 cas sur 3 dans le groupe F0-2 et dans 3 cas sur 4 dans le groupe F3-4.** Cependant 1 patient sur 6 du groupe F3-4 avait un taux de GGT normal, 1 patient sur 4 n'avait pas de cytolysé hépatique, 9 patients sur 10 avaient une bilirubine totale normale, près de 3 patients sur 4 n'avaient pas de thrombopénie et aucun n'avait de baisse du TP.

A propos de ces observations rappelons que la plupart de ces perturbations sont visibles en cas d'alcoolisations régulières et à tous les stades de la MAF. Les GGT peuvent être augmentés en cas de consommation quotidienne d'alcool, avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 75% (106). On observe une élévation moyenne des GGT significativement plus élevée dans le groupe F3-4. Cette élévation pourrait être expliquée par leur activité élevée en cas de fibrose étendue (13) plus que par une poursuite des consommations qui était équivalente entre les deux groupes.

Une thrombopénie peut être visible en cas d'alcoolisation aiguë et chronique. Elle est dans ce cas réversible en 2 à 3 semaines avec l'abstinence (107).

Une cytolysé hépatique, en particulier une augmentation des ASAT peut être observée dans toutes les formes de MAF avec une sensibilité de 50% et une spécificité de 80% mais leur niveau d'élévation serait mal corrélé à la sévérité de la maladie (13). Une élévation des ASAT peut être en rapport avec une hépatite alcoolique silencieuse, l'inflammation, la congestion et la cholestase hépatique qu'elle induit peuvent entraîner une élévation des valeurs de la dureté hépatique indépendamment de la fibrose. Dans l'étude de Mueller et al (53) une exclusion des patients avec ASAT > 100 UI/L améliorerait les performances diagnostiques de l'élastométrie hépatique pour des cut-off de 8 kPa pour la fibrose F3 et 12.5 kPa pour la fibrose F4, l'AUC passait de 0.921 à 0.945 et la spécificité de 80 à 90% avec une sensibilité de 96%. Dans la méta-analyse de Nguyen-Khac et al (75), la dureté hépatique était augmentée lorsque les ASAT et la bilirubine étaient perturbées au-dessus de la norme du laboratoire. Lorsque ces paramètres étaient normaux, les valeurs cut-off étaient de 8.8 kPa pour le stade F3 et 12.1 kPa pour le stade F4.

Dans notre population de patients dépistés par élastométrie hépatique, 8 patients avaient une cirrhose confirmée par le spécialiste, 6 dans le groupe F4 et 2 dans le groupe F3. Trois patients du groupe F3-4 ont eu un contrôle de la dureté hépatique normalisée après sevrage.

Notre hypothèse est que l'utilisation d'un cut-off plus élevé pour le diagnostic de cirrhose exposerait au sous classement de patients réellement atteints d'hépatopathie chronique sévère compensée. Notre deuxième hypothèse est que chez les patients surclassés en raison d'une hépatite sous-jacente la surveillance de la décroissance de la dureté hépatique pourrait être un facteur motivationnel au changement de comportement.

Les signes biologiques de cirrhose sont une thrombopénie, une augmentation de la bilirubine totale, une baisse du TP et une baisse de l'albumine (13). Dans notre étude seule la thrombopénie était plus fréquente dans le groupe F3-4, néanmoins elle était absente chez 70.3% des patients. En effet la grande majorité des cirrhoses diagnostiquées dans notre étude l'ayant été au stade compensé (87.5%, n=7), ces paramètres biologiques qui sont des marqueurs d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale étaient normaux chez la majorité des patients. Nos observations concordent avec celles d'une étude allemande portant sur 364 patients hospitalisés, dans le groupe F3-4 confirmé par PBH, les plaquettes étaient normales chez 50% des patients, la bilirubine était normale chez 58% des patients, et l'INR était conservé chez 75% des patients. Ces trois paramètres, associés à la recherche de signes cliniques de cirrhose, étaient normaux chez 23% des patients (6).

Au total une perturbation des paramètres biologiques est à interpréter individuellement au regard des éléments anamnestiques, de l'élastométrie hépatique et de l'imagerie, car pouvant signifier aussi bien une fibrose sévère, qu'une hépatite alcoolique aigüe ou une poursuite des consommations d'alcool.

Le score APRI était plus élevé dans le groupe F3-4 de manière significative. Le seuil de 1.5 avait été sélectionné en raison de sa meilleure sensibilité pour diagnostiquer la cirrhose (69-70). Malgré cela **1 patient sur 2 du groupe F3-4 avait un score normal.** En revanche uniquement 3.7% des sujets du groupe F0-2 avaient un score anormal. Le score APRI combine par une équation le taux d'ASAT et le taux de plaquettes. Ce score, surtout évalué dans l'hépatite C et l'hépatite B, est moins adapté à la MAF en raison d'une plus grande variabilité des ASAT. Sachant qu'un certain nombre de patients atteints de MAF sévères et de cirrhoses peuvent avoir un bilan biologique tout à fait normal (13), ce score s'il peut alerter le praticien en cas de positivité n'apparaît pas fiable pour exclure une fibrose sévère ou une cirrhose en cas de négativité.

Particularités du groupe F4

On remarque dans le groupe F4 certaines tendances : l'IMC moyen était élevé (28.9 kg/m²). L'IMC était supérieur à 25 chez 3 patients sur 4, et supérieur à 30 chez 1 patient sur 2. Nous pouvons émettre l'hypothèse que le surpoids et l'obésité auraient pu être associé à une cirrhose probable s'ils avaient été étudiés dans le groupe F4 versus F0-3. Concernant les marqueurs biologiques, 14.7% des patients avaient des transaminases normales, mais tous avaient une augmentation des GGT. Et seule une minorité de patients avaient une perturbation des marqueurs plus spécifiques de cirrhose : augmentation de la bilirubine totale (14.2%), thrombopénie (28.5%), altération du TP (0%), score APRI >1.5 (50%) et seul 1 patient sur 3 avait des signes de cirrhose à l'échographie (28.5%). Notons que 7 cas de cirrhose sur 8 n'étaient pas connus et que seul 1 patient avait une cirrhose connue en rupture de suivi.

Notre étude à des limites :

- Nous ne disposons pas de données concernant le nombre éventuel de patients ayant refusé l'élastométrie hépatique lorsqu'elle était proposée par le praticien, cela peut constituer un biais de sélection.

- Plus de la moitié des patients poursuivait des consommations (64.4%), ce qui peut entraîner une augmentation de la dureté hépatique (55, 56, 108) pouvant constituer un biais de classement.
- Nous avons inclus les patients avec un IQR/M > 0.30 ce qui concerne deux patients du groupe F4 (IQR/M à 0.32 et 0.36), car nous considérons qu'un IQR/M au-dessus de la normale était toléré en cas de valeur du Fibroscan éloignée du cut-off. En cas de valeurs proche du cut off un biais de classement est possible.
- Il s'agit d'une étude unicentrique hospitalière, les résultats ne peuvent pas être extrapolés à l'ensemble de la population.
- L'exhaustivité des données était faible sur certaines variables pouvant constituer un biais d'information. L'exhaustivité était de 13.6% pour la sérologie VIH, car les sérologies n'étaient pas systématiquement réalisées. L'exhaustivité était de 82.3 % pour les ASAT, essentiellement dû à une hémolyse des prélèvements. Le score APRI avait une exhaustivité de 80.2 %, score combiné, il cumulait le manque de données du taux de plaquettes et du taux d'ASAT.
- En l'absence de recommandation, les cut-off sélectionnés pour notre étude ne sont pas validés. Le choix d'un cut-off peut faire varier le nombre de fibroses détectées et constituer un biais de classement. Le cut-off de 10 kPa pour la détection de la fibrose sévère était plus haut que dans les autres études de dépistage en milieu addictologique (74) ou en population générale (71-73) où la fibrose significative était détectée. L'effectif plus important en cas de dépistage de la fibrose significative permet d'analyser plus facilement les facteurs de risques mais constitue un risque plus important de biais de classement en cas de facteur de confusion tel qu'une hépatite silencieuse.

Les études ayant évalué les performances de l'élastométrie hépatique ont pour la grande majorité été réalisées auprès de populations hospitalisées. Dans ce cas la probabilité pré test de la fibrose sévère et de la cirrhose est plus élevée qu'en population ambulatoire. Cela peut modifier les performances diagnostiques du test et donc ses valeurs cut-off optimales lorsqu'il est utilisé dans une population à moindre risques telle que la population ambulatoire.

Les forces de l'étude sont :

- Son originalité: peu d'études portent sur les tests diagnostiques non invasifs de la MAF, encore moins dans une population de patients suivis en externe pour un trouble de l'usage d'alcool. Cela permet d'informer les praticiens ambulatoires pouvant avoir

des patients aux caractéristiques proches de notre population de l'importance du nombre de MAF avancées silencieuses dans leur patientèle et de l'intérêt de l'élastométrie impulsionnelle dans le dépistage de cette maladie. Notre étude est également originale par le choix de ses seuils. Le seuil de 10 kPa a été récemment suggéré par la conférence de consensus Baveno VI (66) pour diagnostiquer une hépatopathie chronique sévère compensée, indifféremment de la cause de l'hépatopathie. Le cut-off pour la cirrhose F4 de 12.5 kPa a été défini comme cut-off optimal dans la méta analyse de Pavlov et al (46). Ce seuil proche de celui recommandé dans les hépatites virales, est relativement bas par rapport aux cut-off très élevés de certaines études (annexe 9).

- La durée de recueil des informations sur deux ans et demi a permis d'avoir un effectif relativement conséquent de patients en comparaison au peu d'études sur l'utilisation de l'élastométrie impulsionnelle effectuées dans ce type de population.

Vers un dépistage individuel de la MAF ?

Notre étude a mis en évidence dans une population de patients en consultation ambulatoire d'addictologie :

- **Une prévalence non négligeable de la MAF sévère** avec 9.5% de fibrose sévère ou cirrhose probable.
- **Une prévalence importante de la MAF précoce** avec 21% de fibrose significative possible et 61.7% de stéatose à l'échographie.

L'évaluation de la fibrose hépatique fait partie intégrante de la prise en charge des hépatites virales C et B (12,109-110). Depuis 2008 pour l'hépatite C (109) et 2014 pour l'hépatite B (110), la HAS recommande le dépistage de la fibrose hépatique par élastométrie impulsionnelle dans l'évaluation d'une hépatite C chronique non traitée sans comorbidité ou associée au VIH, hors signe évident de cirrhose et dans l'hépatite B chronique en cas de suspicion de cirrhose hors signes cliniques évidents.

Suite à ces recommandations la caisse d'assurance maladie rembourse cet examen dans les indications citées par la HAS à la hauteur d'un examen annuel sauf en cas de « présence de facteurs de risques d'évolution rapide vers la cirrhose, si cette nouvelle mesure est susceptible d'avoir un impact sur la prise en charge thérapeutique ». (111)

Le Fibroscan est actuellement disponible dans la plupart des hôpitaux, cliniques et dans certains cabinets de spécialistes et centres de radiologie. L'extension de son utilisation dans les hépatites virales (12) et la commercialisation de sondes élastographiques

intégrables aux appareils échographiques annoncent la probable diffusion de ce type d'outil dans les cabinets de radiologie de proximité dans les années à venir.

En Juillet 2018 l'association européenne d'étude du foie (EASL) émettait des recommandations:

« La MAF doit être dépistée chez les patients à haut risque incluant les patients en clinique addictologique et les patients identifiés par le médecin généraliste comme usagers nocifs d'alcool (voir définition CIM 10 en annexe 2). Les patients présentant des manifestations extra-hépatiques (pancréatite, neuropathie périphérique symétrique, cardiomyopathie, etc) devraient également être pris en compte. Ce bilan doit comprendre un bilan biologique hépatique et un test non invasif de la fibrose (ex: Fibroscan). (GRADE A1) ».

Cependant, pour que les autorités sanitaires valident l'utilisation de l'élastométrie impulsionnelle dans le diagnostic de MAF d'autres études nous semblent nécessaires :

- Une meilleure précision diagnostique de l'élastométrie pourrait être obtenue en ajustant le cut-off aux facteurs confondants. Dans l'hépatite B, le cut-off de la fibrose sévère est adapté à l'existence d'une cytolyse hépatique, il est de 9 kPa à l'état normal et de 12 kPa en cas d'ALAT supérieurs à 4 fois la normale (45, 112). Dans la MAF un ajustement au taux d'ASAT (54), voir aux GGT et aux consommations actuelles, pourrait permettre d'améliorer la spécificité de l'élastométrie, et d'améliorer sa sensibilité en évitant des cut-off démesurément élevés.
- Des études de grande ampleur comparant l'élastométrie impulsionnelle à la PBH sont nécessaires afin de déterminer les cut-off optimaux, ces études devraient être menées dans des populations à probabilité pré test élevée (population hospitalière) mais également modérée (population ambulatoire).
- Des études devraient dépister la MAF sévère par élastométrie hépatique dans les centres de suivi addictologique de proximité : Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie (ANPAA), Centres de Soins et d'Accompagnement en Addictologie (CSAPA), associations et en médecine générale afin de mesurer l'ampleur du problème dans ces populations.
- Une meilleure connaissance des facteurs de risques via des études de qualité suffisante pourrait permettre de cibler plus précocement les patients à risques.

Sur la base des connaissances actuelles, nous proposons un arbre diagnostique en annexe (annexe 12), visant à orienter le praticien addictologue et le médecin généraliste dans l'interprétation des résultats de l'élastométrie hépatique.

V. CONCLUSION

Lorsque l'on sait qu'en France 8 % des 15-75 ans sont à risque d'usage chronique d'alcool (113), que 50 000 patients sont reçus chaque semaine par les médecins généralistes pour une demande d'aide au sevrage (114) et que la cirrhose est responsable de 10 à 15 000 décès par an (5), il nous paraissait important de sensibiliser les praticiens addictologues et médecins généralistes à l'intérêt de mesurer la fibrose hépatique chez ces patients.

Notre objectif principal était d'étudier la présence de la fibrose hépatique sévère mesurée par élastométrie impulsionnelle (Fibroscan) dans une population de patients suivis en consultation ambulatoire d'addictologie au CHU de Toulouse.

Notre étude a retrouvé une prévalence importante de MAF avec 9.5% de fibrose sévère ou cirrhose probable et 21% de fibrose significative potentielles. Elle a également souligné le fait que la quantité et la durée des consommations, le bilan biologique hépatique et l'échographie sont peu fiables pour orienter vers une MAF sévère.

Une approche de prévention secondaire consisterait au dépistage individuel de la MAF sévère chez les patients présentant un trouble de l'usage d'alcool, en particulier chez les patients âgés de plus de 50 ans ou plus précocement en cas de comorbidités hépatiques ou de facteurs de risques. Ce dépistage comprendrait un bilan biologique hépatique, une élastométrie impulsionnelle et en cas de positivité de l'élastométrie une échographie hépatique afin de rechercher des signes de MAF et pour éliminer un diagnostic différentiel. Cette démarche pourrait être menée par les addictologues et les médecins généralistes afin d'orienter plus précocement les patients vers une prise en charge adaptée.

Pour cela, les cut-off optimaux dans la MAF doivent être déterminés par des études de grandes ampleurs contrôlées par PBH en population addictologique à probabilité prétest élevée (hospitalière) et modérée (ambulatoire). Le cut-off devrait être ajusté sur les facteurs confondant potentiels (poursuite des consommations, hépatite alcoolique). Enfin, d'autres études évaluant la prévalence de la MAF sévère dans les populations ambulatoires à risque devraient être menées pour confirmer les résultats de notre étude.

Vu le Président du Jury

Le 13 Décembre 2018


Professeur Nicolas FRANCHITTO
Service d'Addictologie
CHU PURPAN - TSA 40031
31059 TOULOUSE CEDEX 9
Tél. 05 67 89 18 42

Toulouse, le 14/12/2018
Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de médecine Rangues
Elie SERRANO


REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Beck F, Richard J-B. Épidémiologie de l'alcoolisation. EMC - Endocrinologie - Nutrition. janv 2013;10(1):1-9.
2. WHO | Global status report on alcohol and health 2018. WHO. http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/
3. Guérin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. Eur J Public Health. août 2013;23(4):588-93.
4. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. 10 janv 2015;385(9963):117-71.
5. Cirrhose. Inserm. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/cirrhose>
6. Mueller S, Seitz HK, Rausch V. Non-invasive diagnosis of alcoholic liver disease. World J Gastroenterol. 28 oct 2014;20(40):14626-41.
7. Kim K-A. Current status of liver diseases in Korea: toxic and alcoholic liver diseases. Korean J Hepatol. déc 2009;15 Suppl 6:S29-33.
8. Cochrane J, Chen H, Conigrave KM, Hao W. Alcohol use in China. Alcohol Alcohol. déc 2003;38(6):537-42.
9. Huang A, Chang B, Sun Y, Lin H, Li B, Teng G, et al. Disease spectrum of alcoholic liver disease in Beijing 302 Hospital from 2002 to 2013. Medicine (Baltimore). 17 févr 2017 ; 96(7).
10. Ratib S, Fleming KM, Crooks CJ, Walker AJ, West J. Causes of Death in People with Liver Cirrhosis in England Compared with the General Population: A Population-Based Cohort Study. The American Journal of Gastroenterology. août 2015;110(8):1149-58.
11. Shah Vijay H. Alcoholic liver disease: The buzz may be gone, but the hangover remains. Hepatology. 23 mars 2010;51(5):1483-4.
12. Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection virus de l'hépatite C en France. 2018 <http://www.afef.asso.fr>
13. Thursz M, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Moreno C, Spahr L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. Journal of Hepatology. 1 juill 2018;69(1):154-81.
14. Becker U, Deis A, Sørensen TI, Grønbaek M, Borch-Johnsen K, Müller CF, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. Hepatology. mai 1996;23(5):1025-9.
15. Haute Autorité de Santé - Outil d'aide au repérage précoce et intervention brève : alcool, cannabis, tabac chez l'adulte. Nov 2014. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1795221/fr/outil-d-aide-au-reperage-precoce-et-intervention-breve-alcool-cannabis-tabac-chez-l-adulte

16. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet*. 14 oct 1995;346(8981):987-90.
17. Deleuran T, Grønbaek H, Vilstrup H, Jepsen P. Cirrhosis and mortality risks of biopsy-verified alcoholic pure steatosis and steatohepatitis: a nationwide registry-based study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1 juin 2012;35(11):1336-42.
18. Bruha R, Dvorak K, Petryl J. Alcoholic liver disease. *World J Hepatol*. 27 mars 2012;4(3):81-90.
19. Mathurin P. L'alcool et le foie. *Gastroentérologie Clinique et Biologique - Vol 33 - N° 8-9 - p 840-849*. 21 sept 2009
20. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*. nov 2011;141(5):1572-85.
21. Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput J-C, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology*. mars 2002;35(3):635-8.
22. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*. janv 1997;25(1):108-11.
23. Altamirano J, Bataller R. Cigarette smoking and chronic liver diseases. *Gut*. sept 2010;59(9):1159-62.
24. Stewart SH. Racial and ethnic differences in alcohol-associated aspartate aminotransferase and gamma-glutamyltransferase elevation. *Arch Intern Med*. 28 oct 2002;162(19):2236-9.
25. Hatton J, Burton A, Nash H, Munn E, Burgoyne L, Sheron N. Drinking patterns, dependency and life-time drinking history in alcohol-related liver disease. *Addiction*. avr 2009;104(4):587-92.
26. Rehm J, Gmel GE, Gmel G, Hasan OSM, Imtiaz S, Popova S, et al. The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease—an update. *Addiction*. juin 2017;112(6):968-1001.
27. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. août 2012;57(2):399-420.
28. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Torchio P. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. *Alcohol Alcohol*. 1 juill 1998;33(4):381-92.
29. 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*. juill 2010;29(4):437-45.
30. Reed T, Page WF, Viken RJ, Christian JC. Genetic predisposition to organ-specific endpoints of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. déc 1996;20(9):1528-33.
31. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. déc 2003;38(6):1449-57.
32. Abdi W, Millan JC, Mezey E. Sampling variability on percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med*. juin 1979;139(6):667-9.
33. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pylsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. oct 2002;97(10):2614-8.
34. Castéra L, Nègre I, Samii K, Buffet C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology*. déc 1999;30(6):1529-30.

35. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology*. sept 2000;32(3):477-81.
36. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *British Society of Gastroenterology. Gut*. oct 1999;45 Suppl 4:IV1-11.
37. Filingeri V, Francioso S, Sforza D, Santopaolo F, Oddi FM, Tisone G. A retrospective analysis of 1.011 percutaneous liver biopsies performed in patients with liver transplantation or liver disease: ultrasonography can reduce complications? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(17):3609-17.
38. Lim JK, Flamm SL, Singh S, Falck-Ytter YT, Clinical Guidelines Committee of the American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1536-43.
39. Fibrotest. <http://hepatoweb.com/fibrotest.php>
40. Foucher J, Castera L, Bernard R, Adhoute X, Bertet J, Couzigou E, et al. assessment of cirrhosis and its severity by Fibroscan and biochemical markers in alcoholic patients. *J Hepatol* 2006. 44(Suppl. 2): S39:1.
41. Nguyen- Khac E., Chatelain D., Tramier B., Decrombecque C., Robert B., Joly J.- P., et al. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non- invasive laboratory tests. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 14 août 2008;28(10):1188-98.
42. 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.
43. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol*. déc 2010;53(6):1013-21.
44. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. févr 2005;128(2):343-50.
45. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*. 1 juill 2015;63(1):237-64.
46. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Gluud C. Systematic review with meta-analysis: diagnostic accuracy of transient elastography for staging of fibrosis in people with alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. mars 2016;43(5):575-85.
47. Lombardi R, Buzzetti E, Roccarina D, Tsochatzis EA. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 21 oct 2015;21(39):11044-52.
48. Castera L. Intérêt de l'élastométrie (FibroScan ®) pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 11 juin 2014;31(5):524-30.

49. Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Ziol M, Beaugrand M, et al. Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients. *J Hepatol.* avr 2007;46(4):628-34.
50. HLQM002 Mesure de l'élasticité du foie par élastographie... - Code CCAM. <https://www.aideaucodage.fr/ccam-hlqm002>
51. Boursier J, Zarski J-P, de Ledinghen V, Rousselet M-C, Sturm N, Lebaill B, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology.* mars 2013;57(3):1182-91.
52. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut.* juill 2007;56(7):968-73.
53. Mueller S, Millonig G, Sarovska L, Friedrich S, Reimann FM, Pritsch M, et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 28 févr 2010;16(8):966-72.
54. Bardou-Jacquet E, Legros L, Soro D, Latournerie M, Guillygomarc'h A, Le Lan C, et al. Effect of alcohol consumption on liver stiffness measured by transient elastography. *World J Gastroenterol.* 28 janv 2013;19(4):516-22.
55. 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 Alcohol.* janv 2017;52(1):42-7.
56. Salavrakos M, Piessevaux H, Komuta M, Lanthier N, Stärkel P. Fibroscan Reliably Rules Out Advanced Liver Fibrosis and Significant Portal Hypertension in Alcoholic Patients. *J Clin Gastroenterol.* 13 août 2018;
57. 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.* févr 2003;23(1):45-53.
58. Verrill C, Markham H, Templeton A, Carr NJ, Sheron N. Alcohol-related cirrhosis--early abstinence is a key factor in prognosis, even in the most severe cases. *Addiction.* mai 2009;104(5):768-74.
59. Mann RE, Smart RG, Govoni R. The epidemiology of alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health.* 2003;27(3):209-19.
60. Veldt BJ, Lainé F, Guillygomarc'h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol.* janv 2002;36(1):93-8.
61. 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.* 1 oct 2013;63(615):e698-705.
62. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* août 2018;69(2):406- 60.
63. Haute Autorité de Santé - ALD n° 6 Cirrhoses (2016) [http://www. Has-santé. fr](http://www.Has-santé.fr)
64. Orman E, Odena G, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis, management, and novel targets for therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* août 2013;(Suppl 1:77-84).

65. Thiele M, Detlefsen S, Sevelsted Møller L, Madsen BS, Fuglsang Hansen J, Fiolla AD, et al. Transient and 2-Dimensional Shear-Wave Elastography Provide Comparable Assessment of Alcoholic Liver Fibrosis and Cirrhosis. *Gastroenterology*. janv 2016;150(1):123- 33.
66. Cardenas A, Mendez-Bocanegra A. Report of the Baveno VI Consensus Workshop. *Ann Hepatol*. avr 2016;15(2):289- 90.
67. Castera L. Le FibroScan : un nouvel outil pour l'évaluation non invasive de la fibrose au cours des maladies chroniques du foie. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*. 1 mars 2007;14(2):90- 8.
68. Friedrich-Rust M, Ong M-F, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. avr 2008;134(4):960- 74.
69. Jin W, Lin Z, Xin Y, Jiang X, Dong Q, Xuan S. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis B-related fibrosis: a leading meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 14 févr 2012;12:14.
70. Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. août 2003;38(2):518- 26.
71. Caballería L, Pera G, Arteaga I, Rodríguez L, Alumà A, Morillas RM, et al. High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. juill 2018;16(7):1138-1145.e5.
72. Poynard T, Mathurin P, Lai C-L, Guyader D, Poupon R, Tainturier M-H, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol*. mars 2003;38(3):257- 65.
73. Roulot D, Costes J-L, Buyck J-F, 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*. juill 2011;60(7):977- 84.
74. Lahmek P, Meunier N, Michel L, Aubin H-J, Balester-Mouret S. [Using transient elastography as a screening tool for liver fibrosis in addiction service]. *Presse Med*. mars 2014;43(3):e17-31.
75. 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. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 5 juill 2018;
76. Alcool - Synthèse des connaissances - OFDT. <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/alcool/>
77. Guignard R, Nguyen-Thanh V, Richard J-B, Arwidson P. Evolution of Tobacco smoking in France : results from the health barometer 2014. <http://invs.santepubliquefrance.fr>
78. Cannabis : usages actuels en population adulte - Tendances n° 119 - juin 2017 - OFDT <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/cannabis-usages-actuels-en-population-adulte-tendances-n-119-juin-2017>
79. Bellentani S, Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study. *Journal of Hepatology*. 1 oct 2001;35(4):531- 7.
80. Crabb DW. Pathogenesis of alcoholic liver disease: newer mechanisms of injury. *Keio J Med*. déc 1999;48(4):184- 8.

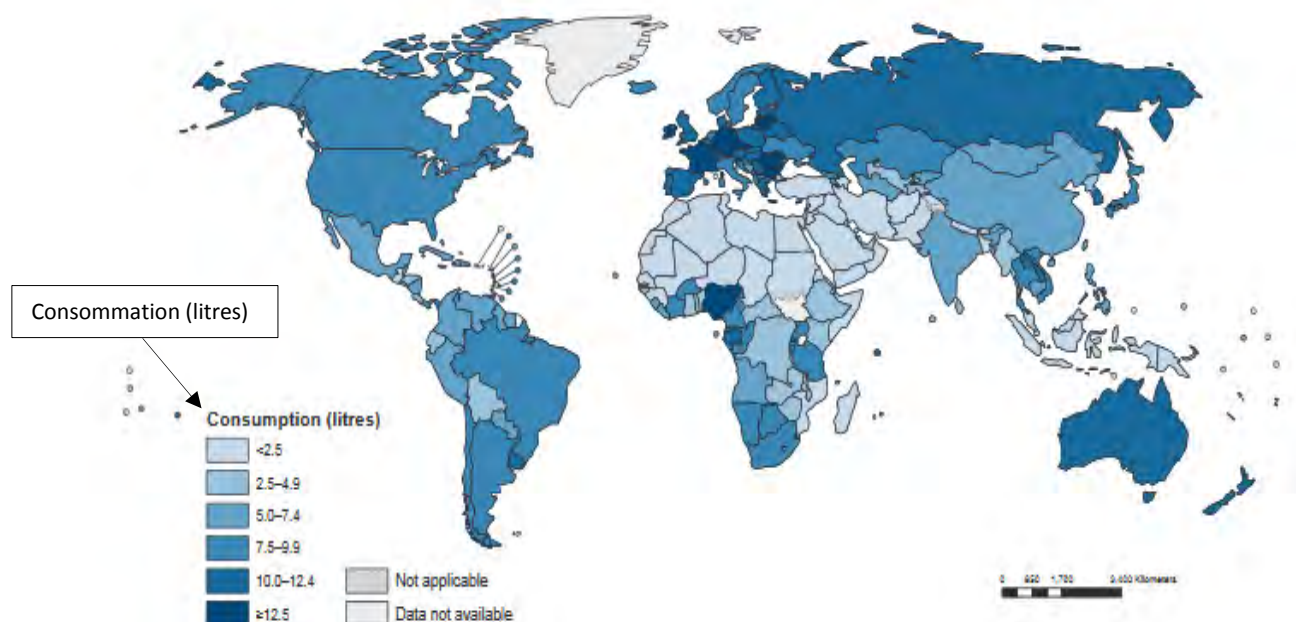
81. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 4 janv 1986;292(6512):13- 5.
82. Poynard T, Lebray P, Ingiliz P, Varaut A, Varsat B, Ngo Y, et al. Prevalence of liver fibrosis and risk factors in a general population using non-invasive biomarkers (FibroTest). *BMC Gastroenterol*. 22 avr 2010;10:40.
83. Sørensen TI, Orholm M, Bentsen KD, Høybye G, Eghøj K, Christoffersen P. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis. *Lancet*. 4 août 1984;2(8397):241- 4.
84. Marbet UA, Bianchi L, Meury U, Stalder GA. Long-term histological evaluation of the natural history and prognostic factors of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. juin 1987;4(3):364- 72.
85. Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. avr 2015;12(4):231- 42.
86. Voican CS, Louvet A, Trabut J-B, Njiké- Nakseu M, Dharancy S, Sanchez A, et al. Transient elastography alone and in combination with FibroTest® for the diagnosis of hepatic fibrosis in alcoholic liver disease. *Liver International*. 29 sept 2017;37(11):1697- 705.
87. Castéra L, Foucher J, Bernard P-H, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. mars 2010;51(3):828- 35.
88. Chang PE, Goh GB-B, Ngu JH, Tan HK, Tan CK. Clinical applications, limitations and future role of transient elastography in the management of liver disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 6 févr 2016;7(1):91- 106.
89. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology*. janv 2012;55(1):199- 208.
90. Paille F. L'alcool, une des toutes premières causes d'hospitalisation en France. *BEH* 24-25, p449. 7 juill 2015;10.
91. Bertola A, Park O, Gao B. Chronic plus binge ethanol feeding synergistically induces neutrophil infiltration and liver injury in mice: a critical role for E-selectin. *Hepatology*. nov 2013;58(5):1814- 23.
92. Åberg F, Helenius- Hietala J, Puukka P, Jula A. Binge drinking and the risk of liver events: A population- based cohort study. *Liver International*. 1 sept 2017;37(9):1373- 81.
93. Torruellas C, French SW, Medici V. Diagnosis of alcoholic liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 7 sept 2014;20(33):11684- 99.
94. Saunders JB, Walters JR, Davies AP, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 24 janv 1981;282(6260):263- 6.
95. Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med*. 11 janv 1990;322(2):95- 9.
96. Hézode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani E-S, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. juill 2005;42(1):63- 71.

97. Ishida JH, Peters MG, Jin C, Louie K, Tan V, Bacchetti P, et al. Influence of cannabis use on severity of hepatitis C disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* janv 2008;6(1):69- 75.
98. Xu J, Lai KKY, Verlinsky A, Lugea A, French SW, Cooper MP, et al. Synergistic steatohepatitis by moderate obesity and alcohol in mice despite increased adiponectin and p-AMPK. *J Hepatol.* sept 2011;55(3):673- 82.
99. Gitto S, Micco L, Conti F, Andreone P, Bernardi M. Alcohol and viral hepatitis: A mini-review. *Digestive and Liver Disease.* 1 janv 2009;41(1):67- 70.
100. Di Martino V, Thevenot T, Colin J-F, Boyer N, Martinot M, Degos F, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* déc 2002;123(6):1812- 22.
101. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, et al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol.* juin 1998;28(6):930- 8.
102. Bhattacharya R, Shuhart MC. Hepatitis C and alcohol: interactions, outcomes, and implications. *J Clin Gastroenterol.* mars 2003;36(3):242- 52.
103. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. *Hepatology.* août 1997;26(2):485- 90.
104. Zakhari S. Bermuda Triangle for the liver: alcohol, obesity, and viral hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* août 2013;28 Suppl 1:18- 25.
105. Canan CE, Lau B, McCaul ME, Keruly J, Moore RD, Chander G. Effect of alcohol consumption on all-cause and liver-related mortality among HIV-infected individuals. *HIV Medicine.* 1 mai 2017;18(5):332- 41.
106. Bell H, Tallaksen CM, Try K, Haug E. Carbohydrate-deficient transferrin and other markers of high alcohol consumption: a study of 502 patients admitted consecutively to a medical department. *Alcohol Clin Exp Res.* oct 1994;18(5):1103- 8.
107. Neiman J. Effects of ethanol on platelet thromboxane formation after ethanol withdrawal in chronic alcoholics: an in vitro study. *Res Exp Med (Berl).* 1988;188(3):175- 81.
108. Gelsi E, Dainese R, Truchi R, Mariné-Barjoan E, Anty R, Autuori M, et al. Effect of detoxification on liver stiffness assessed by Fibroscan® in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res.* mars 2011;35(3):566- 70.
109. Haute Autorité de Santé - Méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose/cirrhose hépatique. déc 2008. <https://www.has-sante.fr>
110. Haute Autorité de Santé - Evaluation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique - Rapport d'évaluation. Juin 2014. <https://www.has-sante.fr>
111. Note d'information base CCAM version 5, À la subdivision «07.01.14 –Autres actes diagnostiques sur l'appareil digestif», HLQM002-Mesure de l'élasticité du foie par élastographie impulsionnelle ultrasonore. 2018. <https://www.ameli.fr>
112. Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370- 98.

113. Alcool & Santé. Inserm. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alcool-sante>
114. Beck F, Guignard R, Obradovic I, Gautier A, Karila L. Increasing trends in screening for addictive behaviors among general practitioners in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. oct 2011;59(5):285- 94.
115. 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*. juin 1993;88(6):791- 804.
116. World Health Organization. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. Geneva: Geneva : World Health Organization; 2000. Report No.: WHO/MSD/MSB/00.4. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/66529>
117. Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna I, Ziol M, de Lédighen V, Douvin C, et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*. déc 2008;49(6):1062- 8.
118. Janssens F, de Suray N, Piessevaux H, Horsmans Y, de Timary P, Stärkel P. Can transient elastography replace liver histology for determination of advanced fibrosis in alcoholic patients: a real-life study. *J Clin Gastroenterol*. sept 2010;44(8):575- 82.
119. Fernandez M, Trépo E, Degré D, Gustot T, Verset L, Demetter P, et al. Transient elastography using Fibroscan is the most reliable noninvasive method for the diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. sept 2015;27(9):1074- 9.

ANNEXES

Annexe 1 : Carte des consommations d'alcool par habitant de plus de 15 ans en 2016 (Global status report on alcohol and health 2018. WHO) (2)



Annexe 2 : Classifications et terminologies des troubles liés à l'usage d'alcool les plus couramment utilisées :

Il existe de nombreuses classifications en alcoologie, les classifications CIM 10 (Classification internationale des maladies 10) et DSM 5 (manuel diagnostique et statistique des maladies mentales 5) sont des nosographies psychiatriques. La classification CIM 10 est la plus utilisée dans les études évaluant les répercussions somatiques des consommations d'alcool, où le terme d'usager nocif est fréquemment employé.

La classification DSM5 a supprimé le terme de dépendance à une substance pour le terme de trouble de l'usage d'une substance et a pour avantage d'établir un continuum entre l'usage nocif et la dépendance en graduant le trouble par degré de sévérité.

D'autres termes tels que consommateur à risque, consommation excessive ou encore consommateur important d'alcool sont utilisés dans les études internationales, ces termes sûrement plus aisés à utiliser en pratique clinique ne sont pas standardisés.

Dans notre étude avons préféré employer lorsque cela possible, le terme de trouble de l'usage d'alcool tel qu'il est défini dans la classification du DSM5.

Les différentes classifications énumérées sont rapportées ci-dessous.

❖ **Classification CIM 10**

➤ Usage nocif: Ce terme fréquemment utilisé dans les études, est employé lorsque l'usage d'alcool provoque des dommages sur la santé, qu'ils soient physiques ou mentaux.

➤ Dépendance:

Le diagnostic de la dépendance à l'alcool selon la CIM-10 est posé lorsqu'au moins trois des critères suivants ont été remplis au cours de la dernière année:

- Désir puissant ou compulsif de boire de l'alcool (craving).
- Difficultés à contrôler le début, l'arrêt de la consommation et la quantité d'alcool consommée (perte du contrôle).
- Syndrome de sevrage physique à l'arrêt ou à la diminution de la consommation.
- Mise en évidence d'une tolérance (par rapport au début de la consommation, des quantités supérieures sont nécessaires pour obtenir l'effet désiré).
- Abandon progressif d'autres intérêts au profit de la consommation d'alcool, augmentation du temps passé à se procurer de l'alcool, à en consommer ou à récupérer de ses effets.
- Poursuite de la consommation malgré la présence de conséquences manifestement nocives, comme par exemple une atteinte hépatique ou un trouble dépressif suite à une consommation excessive d'alcool ou altération des fonctions cognitives.

❖ **Classification DSM 5** (Manuel diagnostique et statistique des troubles psychologiques)

La classification DSM5 définit le trouble comme un problème comportemental entraînant une souffrance et une détresse significatives. Deux critères présents sur une période de 12 mois sont nécessaires pour établir le diagnostic. La sévérité sera établie en fonction du nombre de critères remplis : *trouble léger* si 2 à 3 critères sont présents, *trouble modéré* si 4 à 5 critères sont présents et *trouble sévère* si 6 critères sont remplis. Ces critères sont présentés ci-après :

➤ Consommation répétée d'alcool empêchant de tenir des engagements importants à l'école, au travail ou à la maison.

- Consommation répétée d'alcool dans des situations où des dommages physiques peuvent se produire en raison de la consommation.
- Consommation continue d'alcool malgré des problèmes sociaux ou interpersonnels constants ou récurrents.
- Développement d'une tolérance caractérisée par une augmentation prononcée de la dose ou une réduction de l'effet avec la même dose.
- Symptômes de sevrage ou leur atténuation ou évitement par la consommation d'alcool.
- Prise de la substance en plus grande quantité ou plus longtemps que prévu.
- Désir persistant de réduire ou contrôler la consommation d'alcool ou tentatives infructueuses de l'interrompre.
- Investissement important en temps pour se procurer de l'alcool, en consommer ou récupérer de ses effets.
- Abandon ou restriction d'activités importantes en raison de la consommation.
- Poursuite de la consommation malgré des problèmes physiques ou psychiques.
- Craving : désir irrésistible de consommer.

❖ **Repères de consommations problématiques d'alcool**

- En France la HAS définit plusieurs seuils de consommation problématique:
 - *Consommation d'alcool à bas risque :*
 - 2 verres standards maximum par jour chez les femmes, soit 20 g d'alcool par jour, soit 140 g par semaine.
 - 3 verres standards maximum d'alcool par jour chez les hommes, soit 30 g d'alcool par jour, soit 210g par semaine.
 - 4 verres standards maximum en une seule occasion quel que soit le sexe.
 - *Consommation d'alcool à risque :*
 - Pour les femmes à partir de 20 g jusqu'à 40 g par jour soit entre 140 et 280g par semaine.
 - Pour les hommes à partir de 30g jusqu'à 60 g par jour, soit entre 210 et 420 g par semaine.
 - *Consommation d'alcool nocive :*
 - Pour les femmes : plus de 40 g d'alcool par jour ou 280 g par semaine.
 - Pour les hommes : plus de 60 g d'alcool par jour ou 420g par semaine.

➤ L'OMS fournit 2 repères :

- L'AUDIT est un outil de repérage des consommations d'alcool problématiques (115).
- Le guide international pour l'observation des consommations d'alcools et des dommages associés (116) :

Les seuils sont identiques pour la définition du risque ponctuel et du risque chronique et trois niveaux de risques sont définis. Un bas risque est défini par la consommation de moins de 20g d'alcool par jour chez la femme et 40g par jour chez l'homme. Un risque modéré est défini par la consommation de 21 à 40g d'alcool par jour chez la femme et 41 à 60 g d'alcool par jour chez l'homme. Enfin le risque est élevé en cas de consommation de plus de 41 g par jour chez la femme et 61 g par jour chez l'homme.

- Le terme d'alcoolisations ponctuelles importantes ou binge drinking est défini par l'association américaine NIAA (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) comme la consommation de plus de 5 verres chez l'homme et 4 verres chez la femme en l'espace de deux heures.
- Le terme d'utilisation importante d'alcool « heavy alcohol use » est défini par la NIAA comme plus de 5 épisodes de « binge drinking » dans le mois.

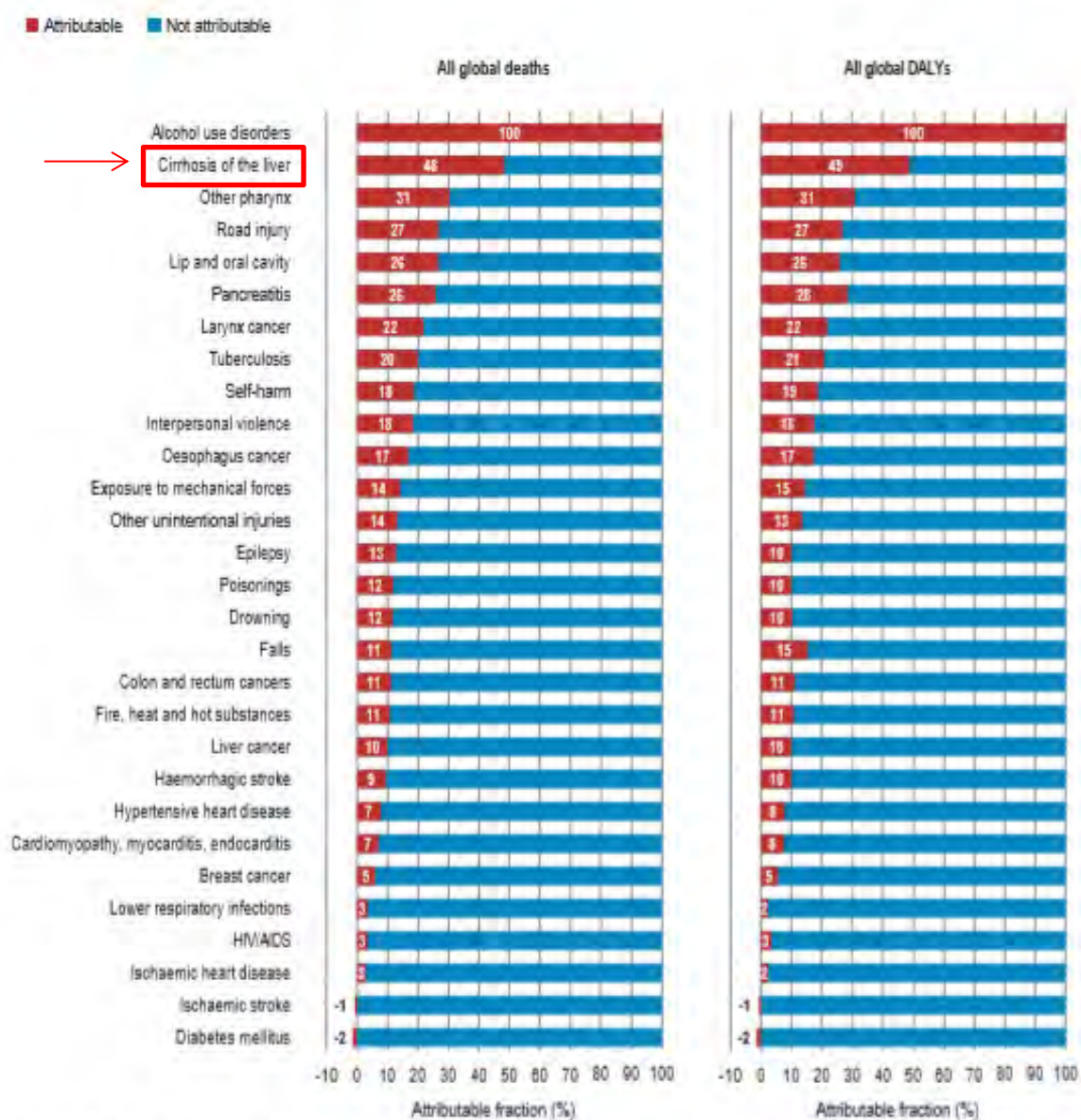
❖ **Autres terminologies utilisées dans les études :**

Le terme de consommateurs à risque (« risky drinker ») est un terme non officiel fréquemment employé dans les études pour définir les consommateurs excessifs pouvant être accessibles à une intervention brève (13).

Le terme de buveur important « heavy drinker » est parfois employé dans les études pour qualifier des consommations à haut risque (généralement supérieures à 60 g d'alcool par jour).

Annexe 3 : Fraction attribuable à l'alcool de décès (all global deaths) et d'années de vie corrigées du facteur d'incapacité (all global DALYs) par pathologie en 2016 (2)

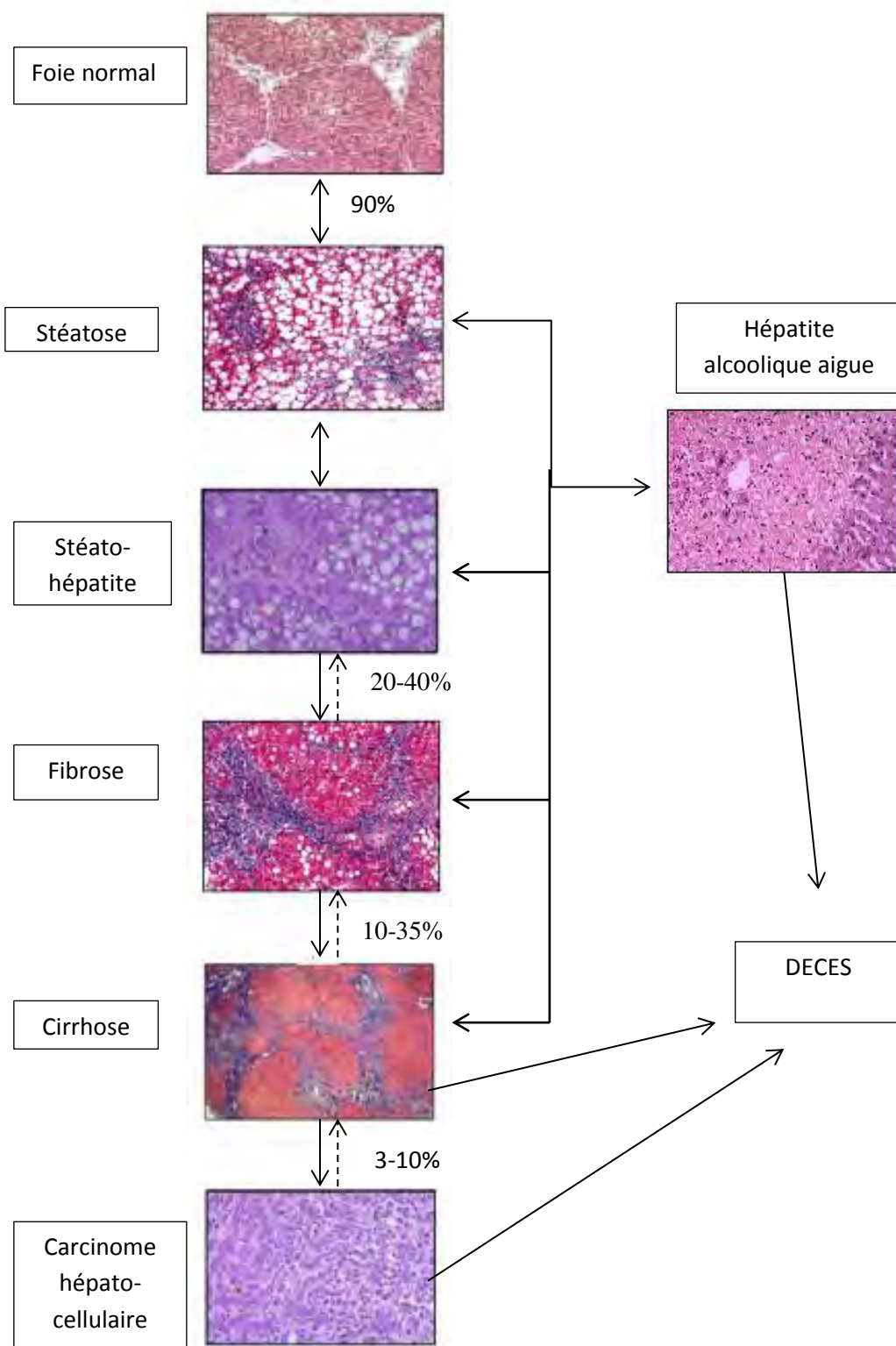
Figure 4.5 Alcohol-attributable fractions (AAFs) for selected causes of death, disease and injury, 2016



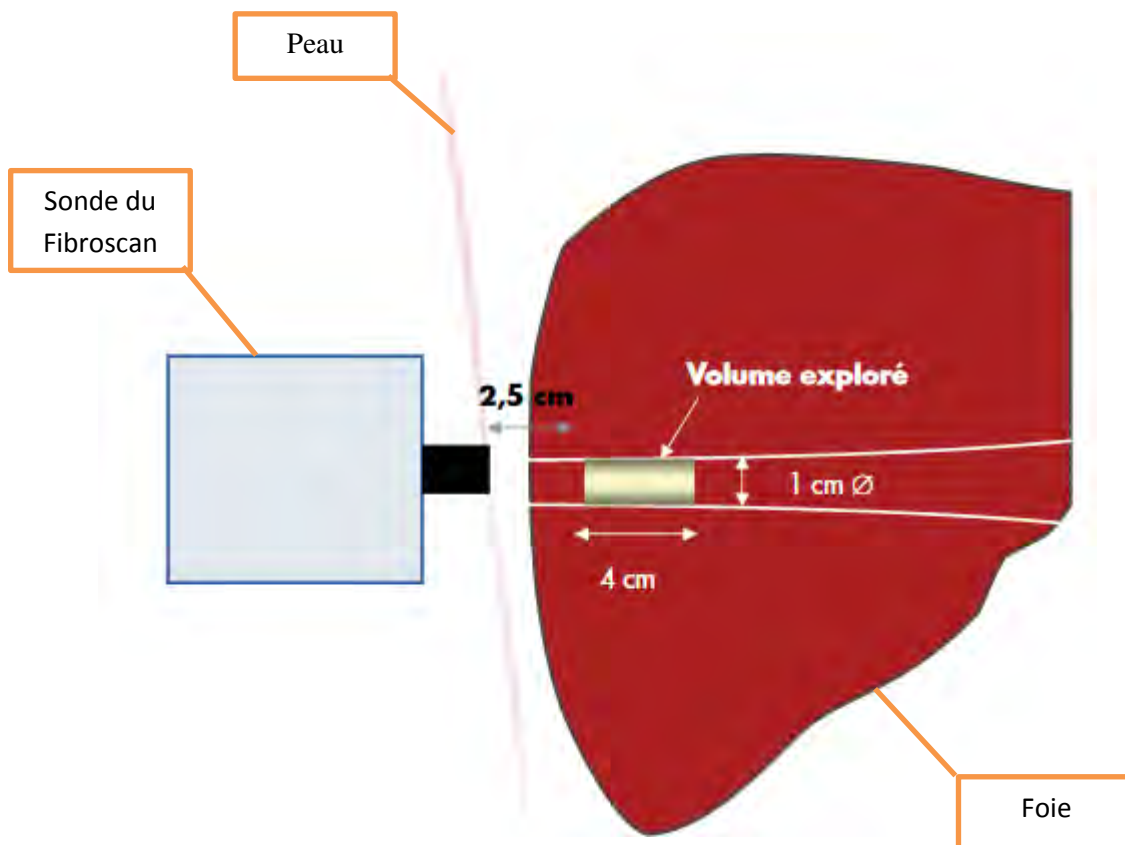
DALYs = Disability-adjusted life years.

Note: For ischaemic stroke and diabetes mellitus, the AAFs were negative, meaning that, overall, alcohol consumption has a beneficial effect on these diseases.

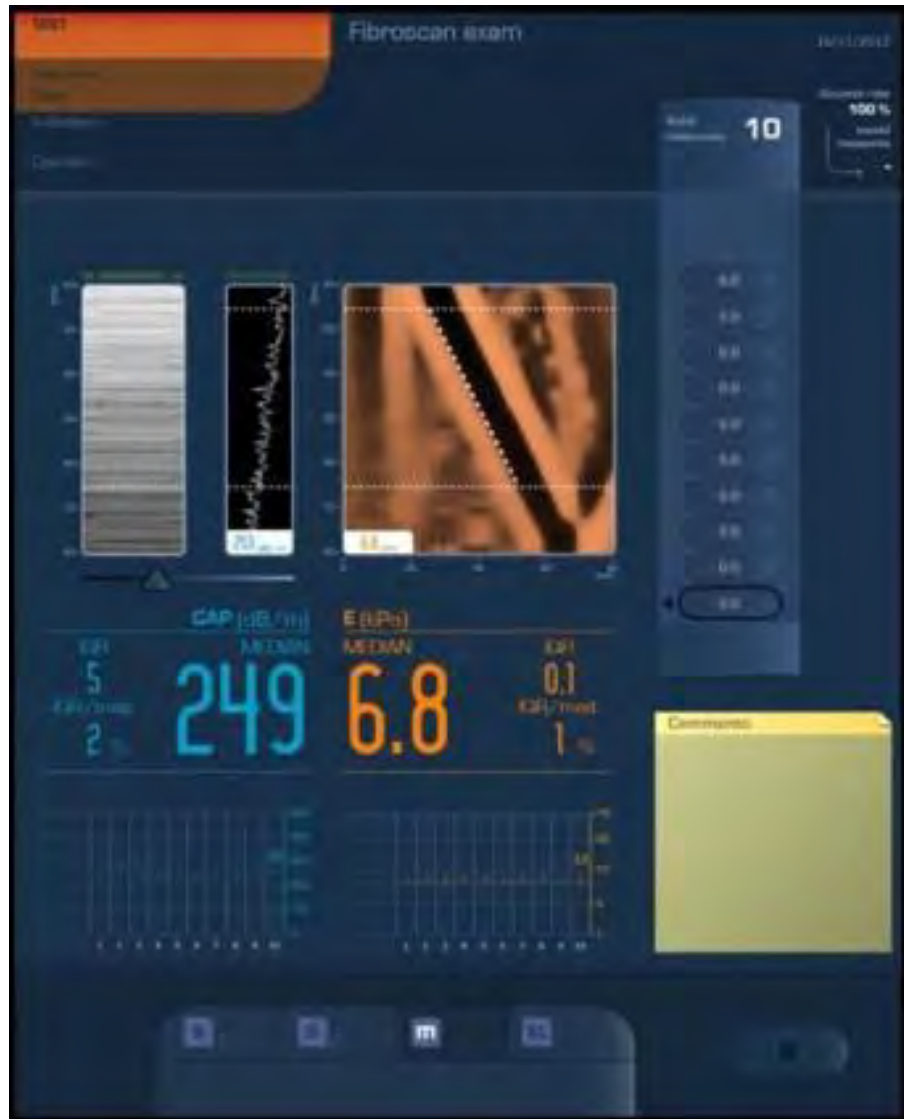
Annexe 4: Schéma représentant l'évolution de la maladie alcoolique du foie



Annexe 5 : Schéma représentant un examen par Fibroscan (48)



Annexe 6 : Exemple d'écran de Fibroscan



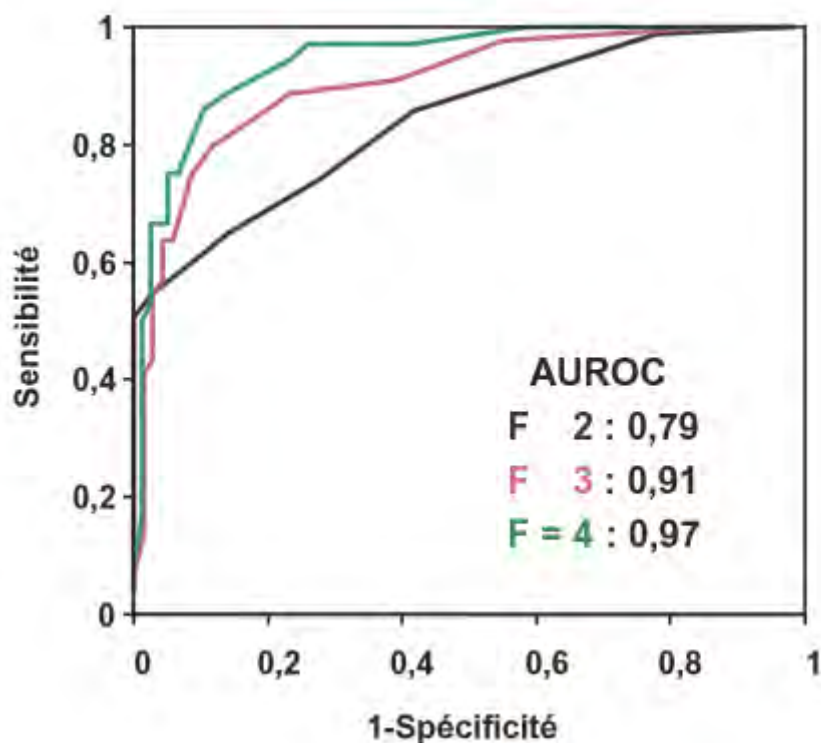
Annexe 7 : Classification METAVIR (Bedossa 1996)

La classification METAVIR est une classification histologique utilisée pour classifier l'état inflammatoire et la fibrose hépatique. La fibrose est évaluée de manière qualitative et semi-quantitative (voir tableau ci-dessous).

SCORE	DESCRIPTION
F0	Absence de fibrose
F1	Fibrose portale et périportale sans septums fibreux
F2	Fibrose portale et périportale avec de rares septums fibreux
F3	Fibrose portale et périportale avec de nombreux septums fibreux
F4	Cirrhose

Annexe 8 : Définition de l'AUROC

L'Area Under Roc Curve ou Aire sous la courbe ROC de l'anglais Receiving Operator characteristic, permet de déterminer les performances d'un test diagnostique. Elle est représentée graphiquement par une courbe des vrais positifs (sensibilité) en fonction des faux positifs (1-sensibilité). Pour un test parfaitement discriminant la surface sous la courbe vaut 1. Inversement lorsqu'un test n'est pas discriminant la surface sous la courbe vaut 0.5.



Exemple d'AUROC de l'élastométrie impulsionnelle pour les cut off F2, F3, F4 (48)

Annexe 9: Tableau non exhaustif des études ayant évalué les performances de l'élastométrie dans la MAF

Auteurs	Fibrose sévère F3				Cirrhose F4			
	Cut-off (kPa)	AUROC	Se ¹	Spé ²	Cut off	AUROC	Se	Spé
Nguyen Khac et al (41)	11.0	0.87	87%	81%	19.5	0.92	86%	84%
Nahon et al (117)	11.6	0.90	87%	81%	22.7	0.87	84%	82%
Kim et al (7)	ND ³	ND	ND	ND	28.5	0.97	90%	87%
Mueller et al (53) Exclusion ASAT>100UI/L ⁴	8.0	0.91	91%	75%	12.5	0.92	96%	80%
Janssens et al (118)	17	0.72	77%	77%	21	0.86	75%	80%
Fernandez et al (119) Exclusion ASAT>50 UI/L ⁵	10.3	0.89	ND	ND	18 14	0.93 0.93	ND ND	ND ND
Thiele et al (65) Haut risque ⁶ Bas risque ⁷	ND	ND	ND	ND	19.7 19.7 18.8	0.96 0.94 0.97	97% 96% 100%	90% 85% 97%
Voican et al (86)	12	0.90	ND	ND	15	0.93	ND	ND
Thiele et al (42) Haut risque Bas risque	15 15 15	0.90 ND ND	86% 92% 86%	97% 93% 97%	ND	ND	ND	ND
Méta analyse Pavlov et al (46)	9.5	ND	92%	68%	12.5	ND	95%	71%
Méta analyse Nguyen Khac et al (75)	12.1	0.90	81%	83%	18.6	0.91	84%	85%

(1) se : sensibilité, (2) spé : spécificité, (3) ND : information non disponible,

(4) performances du test lorsque les patients avec un taux ASAT>100 UI/L sont exclus

pour un même cut off, (5) cut off permettant des performances diagnostiques identiques

lorsque les patients avec un taux d'ASAT>50 UI/L sont exclus, (6) population à haut

risque : patients hospitalisés, prévalence de la cirrhose=26%, (7) population à bas risque :

patients suivis en centre ambulatoire, prévalence de la cirrhose : 4%.

Annexe 10: Exhaustivité des données

Variable	Données manquantes	Exhaustivité
Date de naissance	0	100,0%
Sexe	0	100,0%
Médiane	0	100,0%
IQR	0	100,0%
IQR/M	0	100,0%
Réussite	0	100,0%
OH	6	95,9%
DQI	4	97,3%
Durée	10	93,2%
Tabac	1	99,3%
Cannabis	1	99,3%
Amphétamines/ecstasy	1	99,3%
Sevré	1	99,3%
Durée sevrage	9	94,2%*
Hépatopathie connue	2	98,6%
VHB	0	100,0%
VHC	0	100,0%
VIH	127	13,6%
Poids	0	100,0%
Taille	1	99,3%
IMC	1	99,3%
TGO	26	82,3%
TGP	8	94,6%
Cytolyse hépatique	15	89,8%
GGT	9	93,9%
Augmentation GGT	9	93,9%
Bilirubine totale	15	89,8%
TP	12	91,8%
Plaquettes	11	92,5%
Stéatose hépatique	11	92,5%
Signes morphologiques de cirrhose	133	9,5%
Score APRI	29	80,2%

Annexe 11 : Présence de la fibrose diagnostiquée par élastométrie hépatique selon les études

Etude	Population	Fibrose significative	Fibrose sévère	Cirrhose
Notre étude N=147	Consultation hospitalière d'addictologie	LS \geq 7.5 kPa 21%	LS \geq 10 kPa 9.5%	LS \geq 12.5 kPa 5.4%
Caballeria et al(71) N=3014 N=273	Population générale (Barcelone)	LS \geq 8 kPa 5.8%	LS \geq 9kPa 3.3%	NR
	Consommations d'alcool à risque	10.3%	5.6%	NR
Poynard et al (72) N=7463	Population générale > 40 ans	LS \geq 8 kPa 2.8%	NR	LS \geq 12.5 kPa 0.3%
Roulot et al (73) N=1358	Population générale > 45 ans	LS \geq 8 kPa 7.3%	NR	LS \geq 14 kPa 0.6%
Lahmek et al (74) N=227	Hospitalisés en addictologie	LS \geq 8 kPa 28%	NR	LS \geq 14 kPa 12%

Annexe 12 : Arbre diagnostique

DEPISTAGE INDIVIDUEL DE LA FIBROSE HEPATIQUE chez les patients présentant un trouble de l'usage d'alcool

(1) Age > 55 ans, hépatite C, hépatopathie chronique connue, obésité, APRI > 1.5

(2) Femme, ethnie, surpoids, syndrome métabolique, tabagisme > 1 paquet/jour, VIH, antécédents familiaux de cirrhose, consommation chronique + binge drinking

Elastométrie hépatique
+
Bilan hépatique

LS < 10 kPa : Absence de fibrose sévère

conduite à tenir :

- informer : MAF précoce possible
- reconstrôler si LS ≥ 7.5 kPa et poursuite des consommations (délai indicatif: 1an)

LS : 10-12.5 kPa : Fibrose sévère probable

LS > 12.5 kPa : Cirrhose probable

Conduite à tenir :

- suivi spécialisé
- abstinence totale recommandée, prise en charge des comorbidités, prévention (vaccination, éviction traitements hépatotoxiques)
- contrôle élastométrie (délai indicatif : 6 mois à 1 an)

Doute diagnostique, facteurs confondants ?
(Hépatite, poursuite des consommations, cholestase...)

Recontrôler après abstinence (délai indicatif : 1 -3 mois).
Ou PBH sur avis spécialisé

Conduite à tenir :

Suivi spécialisé

- Traitement : abstinence totale, prise en charge nutritionnelle, comorbidités, prévention (vaccination, éviction traitements hépatotoxiques)
- Dépistages des complications (CHC⁽³⁾ +/- VO⁽⁴⁾, +/- HTP⁽⁵⁾)

(1) facteurs de risques : preuves solides de leurs rôles dans la progression de la fibrose. L'existence de l'un de ces facteurs doit alerter le praticien.

(2) facteurs de risques : preuves moins solides. L'existence de l'un de ces facteurs devrait alerter le praticien surtout s'ils sont associés.

(3) CHC : Carcinome Hépatocellulaire, (4) VO : Varice Œsophagienne, (5) HTP: Hypertension Portale

TITRE : Intérêt d'une mesure de la fibrose hépatique par élastométrie impulsionnelle chez des patients suivis en addictologie ambulatoire, étude rétrospective portant sur 147 patients suivis au CHU de Toulouse.

RESUME

Contexte : Peu d'études ont évalué l'élastométrie hépatique dans le dépistage de la fibrose hépatique chez des patients suivis en addictologie ambulatoire. **Objectif :** Etudier la présence de la fibrose sévère et de la cirrhose diagnostiquée par élastométrie dans une population de patients présentant un trouble de l'usage d'alcool. Nos objectifs secondaires étaient de rechercher des facteurs prédictifs de fibrose sévère ou de cirrhose. **Méthode :** Etude observationnelle rétrospective unicentrique réalisée sur la période du 1^{er} janvier 2016 au 31 mai 2018. Le critère de jugement principal était une dureté hépatique ≥ 10 kPa (fibrose F3-4). **Résultats :** 147 patients ont été inclus. La prévalence de la fibrose sévère et de la cirrhose était de 9.5 % (n=14). Les patients du groupe F3-4 étaient plus âgés (56.9 vs 48.7 ans, $p < 0.05$), un antécédent d'hépatopathie chronique et un antécédent d'hépatite C étaient plus fréquents (14.2 % vs 0.7 %, 14.2% vs 1.5 %, $p < 0.05$). Dans le groupe F3-4, 25 % des patients n'avaient pas de cytolysé hépatique, 15.4 % avaient des GGT normales, 91.7 % avaient une bilirubinémie totale normale, 50 % avaient un score APRI < 1.5 . **Conclusion :** Notre étude révèle une prévalence importante de maladie alcoolique du foie (MAF) sévère. L'importance et la durée des consommations, le bilan biologique et l'échographie sont peu fiables pour orienter vers une MAF sévère. Une approche de prévention secondaire consisterait au dépistage individuel de la MAF sévère par élastométrie chez les patients à risque, en particulier chez les patients âgés de plus de 50 ans ou plus précocement en cas de comorbidités hépatiques.

Mots clés : fibrose hépatique, élastométrie, Fibroscan, dépistage, diagnostique, addictologie ambulatoire

TITLE : Hepatic fibrosis measured by transient elastography in ambulatory rehabilitation, a retrospective study on 147 patients followed in Toulouse university hospital.

ABSTRACT

Context : Few studies had evaluated screening of hepatic fibrosis by transient elastography in ambulatory rehabilitation. **Objective :** To study the rate of severe hepatic fibrosis and cirrhosis diagnosed by transient elastography in patients with alcohol use disorders. Our secondary objectives were to find predictive factor of severe fibrosis and cirrhosis. **Method :** Our study was a unicenter retrospective observational analytical study from January, 1st, 2016 to May, 31st, 2018. The primary study endpoint was a liver stiffness ≥ 10 kPa. **Results :** 147 patients were included. The prevalence of severe fibrosis and cirrhosis was 9.5% (n=14). Patients of F3-4 group (LS ≥ 10 kPa) were older (56.9 vs 48.7 years, $p < 0.05$), a known chronic liver disease, and hepatitis C were most common. (14.2% vs 0.7%, 14.2% vs 1.5%, $p < 0.05$). In the F3-4 group, 25% of the patients didn't have high ASAT or ALAT, 15.4 % had normal GGT, 91.7% had normal bilirubin, 50 % had an APRI score < 1.5 . **Conclusion :** Our study has shown a high prevalence of severe alcoholic liver disease (ALD). Day quantity of alcohol ingested, length of consumption, liver function test and ultrasonography were not reliable to predict severe ALD. An approach of secondary prevention could be an individual screening of severe ALD for patients at risk especially in patients older than 50 years old and earlier if there are known comorbidities

Key words : hepatic fibrosis, transient elastography, screening, diagnosed, ambulatory rehabilitation

Discipline : Médecine Générale

Directeur de thèse : Dr Bénédicte JULLIAN