

Thèse d'exercice

Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le 12 janvier 2018

par

Natacha Pazaebiyélé OUEDRAOGO

né(e) le 18 avril 1985, à Ouagadougou(Burkina Faso)

Utilité du Fibroscan chez les patients avec un trouble de l'usage de l'alcool

Evolution hépatique mesurée par Fibroscan après sevrage à l'alcool

Thèse dirigée par Professeur Philippe NUBUKPO

Co-directrice : Mme GIRARD Murielle

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur NUBUKPO Philippe, PU-PH

Président

Mme le Professeur LOUSTEAU-RATTI Véronique, PU-PH

Juge

Mme le Professeur DUMOITIER Nathalie, PU-MG

Juge

M le Docteur CARRIER Paul, PH

Juge



**Université de Limoges
Faculté de Médecine**

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le 12 janvier 2018

par

Natacha Pazaebyé OUEDRAOGO

né(e) le 18 avril 1985, à Ouagadougou(Burkina Faso)

**Utilité du Fibroscan chez les patients avec un trouble de l'usage de
l'alcool**

Evolution hépatique mesurée par Fibroscan après sevrage à l'alcool

Thèse dirigée par Professeur Philippe NUBUKPO

Co-directrice : Mme GIRARD Murielle

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Phillippe NUBUKPO, PU-PH

M me le Professeur Véronique LOUSTAUD-RATTI, PU-PH

M me le Professeur Nathalie DUMOITIER, PU-MG

M le Docteur Paul CARRIER, PH

Président

Juge

Juge

Juge



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VERNEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L.
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL

DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE



NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	---

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE



BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
MURAT Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TCHALLA Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel

DUMOITIER Nathalie

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique

PREVOST Martine

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan



PAUTOU-GUILLAUME Marie-Paule

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2015 au 31.08.2017

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

MERLE Louis du 01.09.2015 au 31.08.2017

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2017

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2017

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Le 1^{er} septembre 2016



Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2015

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BLANC Philippe	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
CHUFFART Etienne	ANATOMIE
DONISANU Adriana	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE
KASPAR Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MANCIA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MATHIEU Pierre-Alain	ANATOMIE (Service d'Orthopédie-Traumatologie)
LOMBEL Guillaume	IMMUNOLOGIE
SERENA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ARDOUIN Elodie	RHUMATOLOGIE
ASSIKAR Safaë	DERMATO-VENEREOLOGIE
BIANCHI Laurent	GASTROENTEROLOGIE (A compter du 12 novembre 2015)
BORDES Jérémie	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
BOURMAULT Loïc	OPHTALMOLOGIE
BUISSON Géraldine	PEDOPSYCHIATRIE
CASSON-MASSELIN Mathilde	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
CAZAVET Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
CHAPELLAS Catherine	REANIMATION
CHATAINIER Pauline	NEUROLOGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE



COSTE-MAZEAU Perrine	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (Surnombre du 1er novembre 2015 au 20 février 2016)
CYPIERRE Anne	MEDECINE INTERNE A
DAIX Thomas	REANIMATION
DIJOUX Pierrick	CHIRURGIE INFANTILE
DOST Laura	OPHTALMOLOGIE
EVENO Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
GANTOIS Clément	NEUROCHIRURGIE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GONZALEZ Céline	REANIMATION
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
HOUMAÏDA Hassane	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE (A compter du 02 novembre 2015)
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE
KENNEL Céline	HEMATOLOGIE
LACORRE Aymeline	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAVIGNE Benjamin	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LE BIVIC Louis	CARDIOLOGIE
LE COUSTUMIER Eve	MALADIES INFECTIEUSES
LEGROS Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LERAT Justine	O.R.L.
MARTIN Sylvain	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
MATT Morgan	MALADIES INFECTIEUSES
MESNARD Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MONTCUQUET Alexis	NEUROLOGIE



PAPON Arnaud	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
PETITALOT Vincent	CARDIOLOGIE
PONTHIER Laure	PEDIATRIE
ROGER Thomas	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE
SCOMPARIN Aurélie	O.R.L.
TAÏBI Abdelkader	CANCEROLOGIE
TRIGOLET Marine	PEDIATRIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

RUDELLE Karen

CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE

(Du 1er novembre 2015 au 31 octobre 2016)

LAUCHET Nadège

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin CHIRURGIE INFANTILE
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)





Rien n'est jamais perdu tant qu'il reste quelque chose à trouver

Pierre Dac



Remerciements

Monsieur le Professeur Phillipe NUBUKPO

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse. Je tiens à vous exprimer ma très haute gratitude et mes sentiments les plus respectueux. Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse et d'avoir accepté de le diriger. Je tiens à vous remercier pour votre bienveillance, et votre grande disponibilité.

Madame Murielle GIRARD

Je vous remercie d'avoir accepté de co-diriger cette thèse. Je vous remercie également pour votre disponibilité et de toute l'aide précieuse que vous m'avez apportée dans l'analyse statistique de ce travail.

Madame le Professeur Véronique LOUSTAUD-RATTI

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse ; je vous prie de trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de ma profonde reconnaissance.

Madame le Professeur Nathalie DUMOITIER

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse ; je tiens à vous exprimer ma très haute gratitude et mes sentiments les plus respectueux.

Monsieur le Docteur Paul CARRIER

Vous avez accepté de juger ce travail et j'en suis honorée ; veuillez recevoir mes remerciements les plus respectueux.

A ma famille, que j'aime de tout mon cœur

Mon père et ma mère, les meilleurs parents du monde ; vous avez fait des sacrifices pour moi et sans vous je ne serais pas devenue médecin. Vous m'avez aidée, soutenue encouragée pendant toutes ces années. Vous avez cru en moi même quand moi je n'y croyais plus. Je suis fière d'être votre fille. Papa tu as toujours trouvé les mots pour me faire avancer, tu as montré à mes sœurs et moi que la réussite passe par le travail. Tu nous as toujours encouragées à la culture intellectuelle. Maman, toujours présente et aimante, merci de m'avoir écoutée et encouragée dans les pires moments. Merci pour tes prières incessantes. Tu as fait beaucoup de sacrifices pour nous et je t'en suis reconnaissante.

A mes sœurs : Nathalie la bienveillante ; merci pour tous les moments passés au téléphone à m'encourager, merci d'avoir cru en moi ; Nadia, merci pour ton soutien, merci de m'avoir aidée à faire les bons choix ; Nadège et Déborah merci pour tous les moments qu'on a passés ensemble. Toutes les quatre vous m'avez aidée chacune à votre façon durant tout mon parcours. Merci pour tous les moments inoubliables qu'on a partagés.

A Adam, merci pour ton amitié inconditionnelle, tu as été un vrai pilier durant cet internat.

A tous ceux qui ont suivi mon parcours, mes amis et tous ceux qui ont marqué ma vie d'une façon ou d'une autre merci.



Mes professeurs, mes maitres de stages, merci pour toutes les connaissances que vous m'avez inculquées.

A l'équipe de gastro entérologie de Gueret, de Simone de Beauvoir d'Esquirol merci pour votre gentillesse, votre aide et votre bienveillance.



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Liste des abréviations.....	22
INTRODUCTION.....	24
I. PREMIERE PARTIE : GÉNÉRALITÉS	26
I.1. Alcoolodépendance	26
I.1.1. Définition	26
I.1.1.1 Critères diagnostiques de l'Organisation Mondiale de la Santé - CIM-10	26
I.1.1.2 Critères de dépendance à une substance – DSM-IV-TR [16]	27
I.1.1.3 Définition DSM 5	27
I.1.2. Les marqueurs biologiques.....	28
I.2. La maladie alcoolique du foie (MAF).....	29
I.2.1. Le métabolisme de l'alcool	29
I.2.1.1 Schéma général.....	29
I.2.1.2 Alcool déshydrogénase et aldéhyde déshydrogénase.....	30
I.2.2. Stéatose hépatique.....	31
I.2.3. Hépatite Alcoolique Aigue (HAA).....	32
I.2.4. Fibrose et Cirrhose	32
I.2.5. Les médicaments psychotropes et le foie	33
I.3. La ponction biopsie du foie et ses limites	34
I.4. Diagnostic non invasif de la fibrose hépatique	35
I.4.1. Les biomarqueurs sériques du foie	37
I.4.2. Le Fibroscan.....	40
I.4.2.1 Généralités	40
I.4.2.2 Performance diagnostique du fibroscan	42
I.4.3. Fibroscan, fibrose et abstinence	43
II. DEUXIEME PARTIE : L'ÉTUDE CLINIQUE	46
II.1. Description de l'étude.....	46
II.1.1. Critères d'inclusion	46
II.1.2. Critères de non inclusion	46
II.1.3. Déroulement et procédure de la recherche.....	47
II.1.3.1 Inclusion à l'étude	47
II.1.3.2 Suivis de l'étude.....	47
II.2. Définition des variables	48
II.3. Analyse statistique des données.....	49
III. TROISIEME PARTIE : RÉSULTATS	50
III.1. Description de la population à l'inclusion.....	50
III.2. Evolution de l'élasticité hépatique, mesurée par Fibroscan, chez les participants en fonction de l'abstinence à distance du sevrage	51
III.3. En fonction d'abstinence et non abstinence (abstinence partielle, ou rechute) à chaque temps après le sevrage :	52
III.3.1. A M2.....	52
III.3.2. A M4.....	55
III.3.3. A M6.....	58
III.4. Recherche de lien entre fibrose et GGT et CDT	62
III.5. Différence d'élasticité en fonction du traitement	62



IV. QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION	65
IV.1. Résultats principaux	65
IV.2. Limites de l'étude.....	67
IV.3. Recommandations aux médecins généralistes	68
Conclusion	70
Références bibliographiques	72
Annexes	80
Serment d'Hippocrate.....	86



Table des illustrations

Figure 1 : Métabolisme de l'alcool [21]	30
Figure 2 : ADH et ALDH[11]	30
Figure 3 : Fibrose hépatique [47]	33
Figure 4 : Schéma de mesure de l'élasticité hépatique par Fibroscan [72].....	41
Figure 5 : Evolution du CAP™, de l'élasticité et des GGT chez les abstinents, non abstinents et groupe partiel à M2.....	53
Figure 6 : Evolution du CAP™, élasticité et GGT chez les abstinents, abstinents partiels et groupe rechute à M2	54
Figure 7 : Evolution du CAP™, de l'élasticité et des GGT chez les abstinents, non abstinents et non abstinents partiels à M4	56
Figure 8 : Evolution du CAP™, de l'élasticité et des GGT chez les abstinents, les non abstinents partiels et groupe rechute à M4	57
Figure 9 : Evolution CAP™, élasticité et GGT chez les abstinents, non abstinents et non abstinents partiels à M6.....	58
Figure 10 : Evolution du CAP™, de l'élasticité et des GGT chez les abstinents, non abstinents partiels et groupe rechute à M6	59



Table des tableaux

Tableau 1 : Contre-indications des PBH transpariétales et transjugulaires[67]	35
Tableau 2 : Classification des preuves utilisées pour les lignes directrices EASL-ALEH (adaptées à partir du système de grade). [77]	37
Tableau 3 : Les biomarqueurs de sérum actuellement disponibles pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique dans une maladie chronique du foie[77]	38
Tableau 4 : Performance des marqueurs biologiques non invasifs pour le diagnostic de fibrose significative[72]	39
Tableau 5 : Performance des marqueurs biologiques non invasifs pour le diagnostic de cirrhose [82].....	40
Tableau 6 : Performances du Fibroscan pour le diagnostic de la fibrose significative et sévère (aires sous la courbe ROC)[72]	42
Tableau 7 : Performances du Fibroscan pour le diagnostic de cirrhose (aires sous la courbe ROC) [72].....	43
Tableau 8 : Description générale de l'échantillon.....	50
Tableau 9 : Profil au premier fibroscan	51
Tableau 10 :Variation des variables à M2 M4 M6	52
Tableau 11 : Evolution des variables entre Abstinents, non abstinents, et groupe partiel à M2	53
Tableau 12 : Evolution des variables entre Abstinents, groupe rechute et groupe partiel à M2	54
Tableau 13 : Evolution des CDT chez les abstinents, non abstinents, les abstinents partiels et les non Abstinents rechute à M2.....	55
Tableau 14 : Evolution des variables chez les abstinents, non abstinents, et les abstinents partiels à M4.....	55
Tableau 15 : Evolution des variables chez les abstinents, les abstinents partiels et les non Abstinents rechute à M4.....	56
Tableau 16 : Evolution des CDT chez les abstinents, non abstinents, les abstinents partiels et les non Abstinents rechute à M4.....	57
Tableau 17 : Evolution des variables chez les abstinents et non abstinents partiels à M6	58
Tableau 18 : Evolution des variables chez les abstinents, non abstinents partiels et rechute à M6	59
Tableau 19 : Evolution des CDT chez les abstinents, les abstinents partiels et les non Abstinents rechute à M4	60
Tableau 20 : Rapport entre présence ou absence de fibrose et la consommation d'alcool à l'inclusion.....	60
Tableau 21 : Evolution de la fibrose en fonction de la consommation d'alcool à M2	61



Tableau 22 : Rapport entre fibrose et consommation d'alcool à M4.....	61
Tableau 23 : Rapport entre consommation d'alcool et fibrose à M6.....	61
Tableau 24 : Rapport entre fibrose et GGT.....	62
Tableau 25 : Rapport entre fibrose et CDT	62
Tableau 26 : Evolution de l'élasticité en fonction de l'introduction ou non d'un nouveau traitement	62
Tableau 27 : Evolution de l'élasticité selon l'introduction ou non d'un nouvel antidépresseur	63
Tableau 28 : Evolution de l'élasticité en fonction de l'introduction ou non d'un nouveau neuroleptique	63



Liste des abréviations

ALAT : Alanine Amino Transférase

ASAT : Aspartate Amino Transférase

ATP : Adénosine Triphosphate

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

CDA : Consommation Déclarée d'Alcool

CDT: Carbohydre Deficient Transferrin

CPAM: Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CH: Centre Hospitalier

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CIM 10: Classification Internationale des Maladies 10eme révision

CPG: Clinical Practice Guidelines

Cyt p 450 : cytochrome p 450

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

EASL-ALEH: European Association for the Study of the Liver -Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado

FRPsyL : Fédération de la Recherche en Psychiatrie du Limousin

IHC : Insuffisance Hépatocellulaire

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

ISRSN : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

GGT : Gamma Glutamyl Transférase

HAA : Hépatite Alcoolique aigue

HTP : Hypertension portale

LS : Liver Stiffness ; raideur hépatique

MAF : Maladie Alcoolique du Foie

MEOS = Microsomal Ethanol Oxidizing System

NAD: Nicotinamide adenine dinucleotide

OH: Alcool

PHB : Ponction Biopsie Hépatique

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PUAL : Pôle Universitaire d'Addictologie en Limousin

TNF : Facteur de Nécrose Tumorale

PTX : pentoxifylline



TUA : Trouble de l'Usage de l'Alcool

VLDL : Very Low Density Lipoprotein ou lipoprotéine de très basse densité



INTRODUCTION

A dose excessive, la consommation d'alcool contribue de façon directe ou indirecte à 13% des décès masculins et à 3% des décès féminins[1]. Il s'agit de la deuxième cause de mortalité prématurée en France. En 2009 par exemple, 49 000 décès étaient imputables à l'alcool en France, dont 22% des décès des 15-34 ans, 18% des décès des 35-64 ans et 7% des décès après 65 ans[2]. Il s'agissait surtout de cancers (15 000 décès)[3], de maladies cardio-vasculaires (12 000 décès), de maladies digestives (8 000 morts dues à des cirrhoses) d'accidents et suicides (8 000 morts). Les autres décès relevaient d'autres maladies dont des troubles mentaux liés à l'alcool[4].

Plusieurs maladies hépatiques peuvent être provoquées par la consommation excessive d'alcool : stéatose, hépatite alcoolique, cirrhose. Une étude française effectuée auprès de 2 000 consommateurs excessifs hospitalisés[5] a montré que seulement 11% d'entre eux avaient un foie normal[4] : 34% présentaient une cirrhose alcoolique, 46% une stéatose associée ou non à une fibrose et 9% une hépatite alcoolique aiguë. Il s'agit de pathologies graves : en cas de cirrhose et/ou d'hépatite alcoolique sévère, la survie à 5 ans varie de 20% à 60%[4].

Les autorités de santé recommandent de ne pas consommer plus de trois verres de boisson alcoolisée par jour lorsqu'on est un homme, deux verres lorsqu'on est une femme, réserver un jour par semaine sans alcool, ne jamais dépasser quatre verres par occasion[6].

Ces repères sont valables uniquement pour les adultes; aucun repère de consommation n'est validé pour les jeunes chez lesquels toute consommation peut être nocive en raison de la vulnérabilité accrue du cerveau en développement[7].

En deçà de ces seuils, le risque d'atteinte toxique liée à l'alcool est largement diminué mais n'est pas nul, en particulier en ce qui concerne le risque de cancer. Même consommé en quantité quotidienne faible, équivalente à 13 grammes (soit 1,3 verres), l'alcool serait responsable de 1 100 morts par an. C'est pourquoi ces seuils sont discutés et pourraient être abaissés à l'avenir[8][9].

Pour rappel, un verre de bière (250-300 ml), un verre de vin (150 ml) et une mesure de spiritueux (30-50 ml) contiennent une quantité voisine d'alcool (environ 10 g d'éthanol)[4]. La concentration d'éthanol (c'est-à-dire d'alcool) dans le sang est maximale au bout de 45 minutes si l'alcool est consommé à jeun, au bout de 90 minutes s'il l'est au cours d'un repas. L'élimination se fait au rythme d'environ 0,15 g/l/h en cas de concentration supérieure à 0,50 g/l, avec d'importantes variations d'une personne à l'autre[10]. Pour une même quantité ingérée, la concentration plasmatique en éthanol est plus élevée chez les femmes que chez les hommes[11]. De plus, les femmes métabolisent plus lentement l'alcool. Elles sont donc plus vulnérables aux effets toxiques de l'alcool. Il existe une vulnérabilité individuelle à la dépendance dans laquelle interviennent plusieurs facteurs : des facteurs génétiques[12][13], comportementaux (impulsivité, recherche de sensations et la prise de risque, consommation précoce) et environnementaux.

La maladie alcoolique du foie a pris de l'ampleur et le diagnostic précoce est indispensable. Le Fibroscan est un moyen non invasif de mesure de la fibrose hépatique couramment utilisé dans les hépatites virales. Des études déjà menées ont montré que le Fibroscan mesurait avec précision la fibrose et la cirrhose chez des patients alcooliques[14] et que l'élasticité hépatique diminuait avec le sevrage à quelques jours d'abstinence mais qu'en est-il de



l'évolution à distance du sevrage ? Les traitements psychoactifs influent-ils sur les résultats du fibroscan ? Les médecins ont pour habitude de surveiller leurs patients ayant un trouble de l'usage de l'alcool par les mesures des transaminases ; y a-t-il un lien entre les variations des transaminases et les résultats du Fibroscan ? Autant de questions qui justifient l'étude. Le but de cette étude est de suivre l'évolution de l'atteinte hépatique chez des patients hospitalisés pour sevrage éthylique. Après une première partie consacrée à la littérature, nous émettrons l'hypothèse que les personnes abstinentes après un sevrage ont une récupération hépatique meilleure (que les non abstinents) par rapport aux résultats du Fibroscan.

L'objectif principal de cette étude est de comparer l'évolution hépatique à travers l'élasticité en fonction de l'abstinence (abstinents/non abstinents) à distance du sevrage par Fibroscan.

Les objectifs secondaires sont de :

-comparer l'évolution hépatique mesurée par Fibroscan chez les abstinents et non abstinents partiels ;

-rechercher un lien entre la fibrose et un certain nombre de variables d'intérêt dans les TUA (Consommation Déclarée d'Alcool ou CDA, GGT, CDT), stéatose et traitement.

Nous pourrions à terme faire des recommandations pour les médecins généralistes quant à l'intérêt du Fibroscan dans le suivi des patients avec un trouble de l'usage de l'alcool.



I. PREMIERE PARTIE : GÉNÉRALITÉS

I.1. Alcoolodépendance

I.1.1. Définition

Le mot "alcoolisme fut créé en 1849 par Magnus HUSS, un médecin suédois, après qu'il ait constaté la fréquence des altérations hépatiques, cardiaques et neurologiques touchant la population hospitalière de Stockholm[15].

M. HUSS forgea alors le terme synthétique d'alcoolisme qui se substitua à celui alors en vigueur d'ivrognerie. La définition universellement reconnue pendant une centaine d'années fut la suivante : "ensemble des conséquences pathologiques d'une consommation excessive de boissons alcooliques".

En 1951 le Dr FOUQUET donna la définition suivante : "perte de la liberté de s'abstenir".

I.1.1.1 Critères diagnostiques de l'Organisation Mondiale de la Santé - CIM-10

Selon la classification internationale des maladies, la dépendance se définit par la présence d'au moins trois des manifestations suivantes qui ont persisté conjointement pendant au moins un mois ou, quand elles ont persisté pendant moins d'un mois, sont survenues ensemble de façon répétée au cours d'une période de 12 mois :

- le désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive ;
- l'altération de la capacité à contrôler l'utilisation de la substance, caractérisée par des difficultés à s'abstenir initialement d'une substance, à interrompre sa consommation ou à contrôler son utilisation, comme en témoigne le fait que la substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que ce que le sujet avait envisagé, ou par un ou plusieurs efforts infructueux pour réduire ou contrôler son utilisation ;
- la survenue d'un syndrome de sevrage physiologique quand le sujet réduit ou arrête l'utilisation de la substance, comme en témoigne la présence de symptômes de sevrage caractéristiques de la substance, ou l'utilisation de la substance (ou d'une substance similaire) dans le but de diminuer ou d'éviter les symptômes de sevrage ;
- la mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance, caractérisée par un besoin de quantités nettement majorées pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré, ou un effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même dose ;
- la préoccupation par l'utilisation de la substance, comme en témoigne le fait que d'autres plaisirs ou intérêts importants sont abandonnés ou réduits en raison de l'utilisation de la substance, ou qu'un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets ;
- la poursuite de la consommation de la substance psychoactive malgré la présence manifeste de conséquences nocives, comme en témoigne la poursuite de la consommation malgré le fait que le sujet est effectivement conscient de la nature et de la gravité des effets nocifs, ou qu'il devrait l'être.



I.1.1.2 Critères de dépendance à une substance – DSM-IV-TR [16]

Selon le DSM-IV, la dépendance à une substance est un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

- la tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - le besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
 - l'effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance ;
- le sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ;
 - la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ;
- la substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu ;
- il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance ;
- beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (par exemple, consultation de nombreux médecins ou déplacement sur de longues distances), à utiliser le produit (par exemple, fumer sans discontinuer), ou à récupérer de ses effets ;
- des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importants sont abandonnés ou réduits à cause de l'utilisation de la substance ;
- l'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance (par exemple, poursuite de la prise de cocaïne bien que la personne admette une dépression liée à la cocaïne, ou poursuite de la prise de boissons alcoolisées bien que le sujet reconnaisse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool).

I.1.1.3 Définition DSM 5

Pour le DSM 5, la dépendance est un mode d'utilisation inadapté d'un produit conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

1. Le produit est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.
2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation du produit.
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir le produit, utiliser le produit ou récupérer de leurs effets.
4. Existence d'un craving ou une envie intense de consommer le produit.
5. L'utilisation répétée du produit conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.
6. L'utilisation du produit malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du produit.



7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation du produit.
8. L'utilisation répétée du produit dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
9. L'utilisation du produit est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance.
10. La tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - a. besoin de quantités notablement plus fortes du produit pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
 - b. effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité du produit.
11. Le sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. syndrome de sevrage du produit caractérisé ;
 - b. le produit (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

La présence de 2 à 3 critères décrit une addiction légère ; de 4 à 5 critères on est dans une addiction modérée et à 6 critères ou plus l'addiction est considérée sévère.

I.1.2. Les marqueurs biologiques

De très nombreux tests ont été proposés mais on se focalisera ici sur les trois paramètres biologiques les plus couramment utilisés : gamma-GT, volume globulaire moyen (VGM), transferrine désialylée (CDT). On soulignera que ce sont des indicateurs de mésusage qui n'autorisent en aucune manière l'affirmation d'un diagnostic de catégorie d'usage.

- La gamma-GT (dosage sérique de la gamma-glutamyl-transférase) est un examen simple et peu coûteux[17]. Son taux s'élève en 2 à 3 semaines de consommation régulière d'alcool supérieure à au moins 4 verres par jour ; en cas de retour à l'usage ou à un non-usage durable, il diminue de façon constante, le retour à la normale se faisant le plus souvent, selon le taux de départ et en l'absence d'hépatopathie grave, en 15 jours à un mois, davantage pour des taux initiaux très élevés. La sensibilité, en l'absence d'atteinte hépatique, est médiocre, de l'ordre de 50 %. Elle s'améliore, atteignant les 80 %, dès que l'alcoolisation excessive s'accompagne d'une atteinte hépatique. Ses performances diagnostiques sont donc d'autant meilleures que le diagnostic est plus évident et que la consommation a des effets pathogènes sur un organe cible. Sa spécificité est selon les séries, de 60 à 80 %. L'ensemble des causes « parasites » d'élévation de la gamma-GT contribue à compliquer l'interprétation du test dont le résultat, normal ou anormal, peut en alcoologie prendre de multiples significations.
- Le VGM (volume globulaire moyen)[18] est un examen également simple, fiable et peu coûteux. La macrocytose est particulièrement suggestive d'une consommation excessive d'alcool lorsqu'elle ne s'accompagne pas d'anémie. Il faut au moins 2 à 3 mois d'alcoolisation régulière et excessive avant de constater une augmentation de ce volume (généralement considérée comme significative pour une valeur supérieure à $98 \mu\text{m}^3$). Après sevrage, il faut un délai d'au moins 2 mois pour observer une



décroissance significative. La sensibilité est très moyenne :60 % ; la spécificité est limitée par les autres causes de macrocytose (« faux-positifs »).

- La CDT (transferrine désialylée) est un indicateur de surconsommation. Sa demi-vie est de l'ordre de 17 jours ; on considère qu'une consommation de 50 à 80 grammes d'alcool pur par jour pendant 8 jours augmente le taux de CDT ; après arrêt de l'alcool, la CDT diminue et se normalise en 2 à 3 semaines[17]. Sa sensibilité semble actuellement n'être pas très supérieure à celle de la gamma-GT, aux alentours de 55 % pour une consommation de 40 à 70 g par jour, mais de 90 % pour une consommation de 70 à 500 g/jour d'alcool ; sa spécificité est meilleure et serait de l'ordre de 90%[19]. L'avantage de la CDT par rapport à la gamma-GT réside dans sa meilleure spécificité. A l'exception de la grossesse, de la maladie des glycoprotéines, des variants génétiques (mutations génétiques de la transferrine et Carbohydate Deficit Prottiens Syndrom), ainsi que de la cirrhose biliaire primitive et de l'insuffisance hépatique grave, la plupart des maladies hépatiques non alcooliques n'ont pas d'influence et peu de pathologies autres que le mésusage d'alcool semble capable d'augmenter la CDT.

I.2. La maladie alcoolique du foie (MAF)

La consommation excessive d'alcool entraîne une atteinte alcoolique du foie et peut conduire à d'autres maladies concomitantes. L'alcool peut détériorer le fonctionnement des organes du corps et peut être la cause de cancer. Les lésions hépatiques, en raison de la consommation excessive d'alcool, se présentent généralement sous la forme de stéatose hépatique (accumulation de graisses dans le foie), de stéatohépatite (inflammation du foie associée à une accumulation de graisses dans le foie), de fibrose (dégénérescence fibreuse), de cirrhose alcoolique (fibrose cicatricielle du foie) et de carcinome hépatocellulaire (forme la plus fréquente de cancer du foie). La cirrhose alcoolique est l'aboutissement de la progression d'une fibrose du foie[20].

I.2.1. Le métabolisme de l'alcool

I.2.1.1 Schéma général



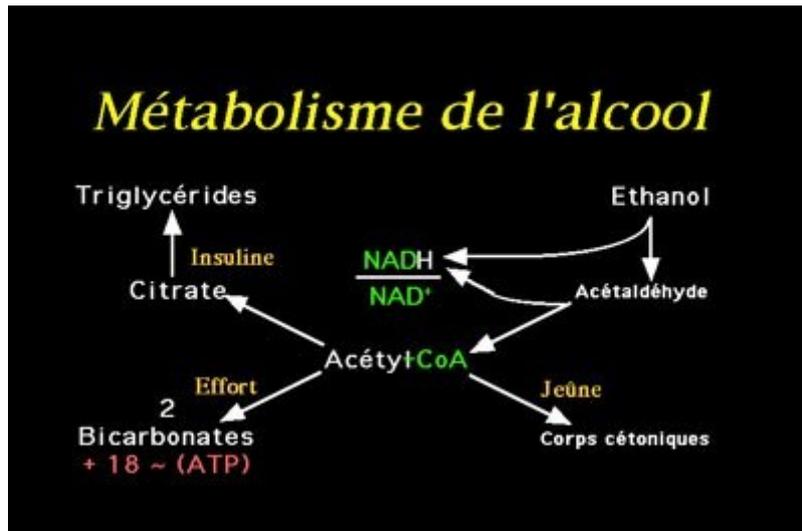


Figure 1 : Métabolisme de l'alcool [21]

L'alcool éthylique, produit de la distillation des végétaux fermentés, est le xénobiotique le plus courant. Le bilan de son oxydation montre que la molécule d'alcool produit 18 liaisons riches en énergie, ce qui en fait un excellent aliment énergétique. Mais ce métabolisme, principalement hépatique, ne possède pas de régulation spécifique, et il se traduit par une élévation du rapport NADH/NAD⁺ qui perturbe toutes les autres voies métaboliques en équilibre avec ce coenzyme[22]. Ainsi l'ingestion massive aiguë ou chronique d'alcool se manifeste par une toxicité élevée. Les voies métaboliques concernées par les effets métaboliques de l'alcool sont nombreuses[23][24] :

- ralentissement de la β -oxydation et du cycle de Krebs ;
- activation de la lipogenèse ;
- activation de la synthèse du cholestérol ;
- ralentissement de la gluconéogenèse.

I.2.1.2 Alcool déshydrogénase et aldéhyde déshydrogénase

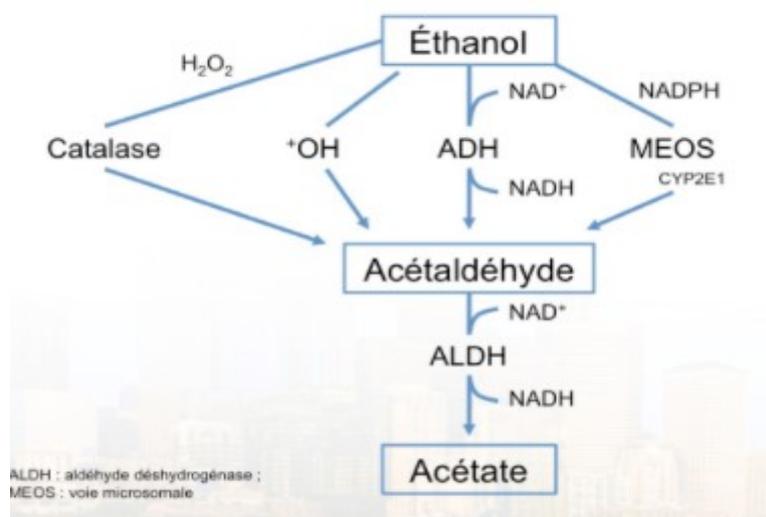


Figure 2 : ADH et ALDH[11]

L'alcool déshydrogénase (ADH) est une enzyme du cytoplasme des hépatocytes, métalloprotéine à Zinc, constituée de deux sous-unités. Ces sous-unités sont codées par des gènes à plusieurs allèles ce qui donne des isoenzymes (ADH α , β et γ)[25]. Il existe des variantes rares plus actives que les normales. L'enzyme est aussi présente dans le rein et le tube digestif. L'ADH catalyse l'oxydation d'un alcool en aldéhyde en transportant les hydrogènes sur le coenzyme NAD⁺. L'enzyme est spécifique des alcools primaires de préférence et parmi ceux-ci montre une spécificité particulière pour l'alcool éthylique[26]. Le foie peut aussi oxyder partiellement l'alcool par des hydroxylases à cyt p450 (CYP 2E1) inductibles[11] (MEOS = Microsomal Ethanol Oxidizing System). Il existe aussi une très faible oxydation par des catalases. Le rein réabsorbe l'alcool, si bien que l'élimination urinaire directe de l'alcool ne dépasse pas 2 % de la dose ingérée[27].

L'aldéhyde déshydrogénase est une enzyme polymorphe responsable de l'oxydation des aldéhydes en acides carboxyliques, qui quittent le foie et sont métabolisés par les muscles et le cœur[28].

La voie principale du métabolisme de l'éthanol implique donc sa conversion en acétaldéhyde, réaction qui est médiée par l'alcool déshydrogénases (ADH). Dans une seconde réaction catalysée par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH), l'acétaldéhyde est oxydé en acétate. En présence d'inhibiteurs de l'ALDH, la concentration des aldéhydes très toxiques augmente et on peut observer l'effet antabuse[29].

I.2.2. Stéatose hépatique

L'alcool éthylique serait un excellent nutriment s'il n'était pas toxique. Cette toxicité résulte de trois propriétés :

- Il n'existe pas de régulation de la voie de captation et d'oxydation de l'alcool éthylique par les cellules, hépatiques en particulier. En conséquence, le rapport [NADH]/[NAD⁺] s'élèvera au cours de cette oxydation, tant qu'il y aura une concentration de NAD⁺ suffisante[30] ;
- L'acétyl-CoA produit s'il n'est pas brûlé par le cycle de Krebs, conduira à la lipogénèse et inhibera l'oxydation des acides gras, à moins qu'il ne soit cétoène[31] ;
- L'inhibition de la captation des acides gras, de la β -oxydation, l'augmentation du rapport insuline/glucagon + cortisol et la diminution de la synthèse des VLDL vont aboutir à l'activation de la voie de synthèse des triglycérides (voie de Kennedy, enzyme-clé = phosphatidate phosphatase) et à l'accumulation de graisse dans le foie : foie gras (stéatose hépatique)[32].

Cette stéatose hépatique précède la cirrhose induite par l'apoptose et la régénération des hépatocytes[33].

En histologie, la stéatose est la présence de vacuoles graisseuses dans le cytoplasme des hépatocytes sans nécrose ni inflammation associée.

La stéatose régresse sans séquelle après arrêt de l'intoxication alcoolique et ne constitue pas une lésion cirrhogène[34].

La stéatose est presque toujours asymptomatique. Il existe une hépatomégalie, sans signes d'hypertension portale ni d'insuffisance hépato-cellulaire. Les tests hépatiques sont le plus



souvent normaux, sauf l'augmentation des GGT qui est un marqueur de l'intoxication alcoolique. L'échographie montre souvent un foie hyper-brillant[35].

Il existe deux types de stéatoses : stéatose macro vacuolaire et stéatose micro vésiculaire. La stéatose d'origine alcoolique est dans la grande majorité des cas macro vacuolaire et n'est que très rarement micro vésiculaire[36].

I.2.3. Hépatite Alcoolique Aigue (HAA)

L'hépatite alcoolique aiguë est une des formes les plus sévères de la maladie alcoolique du foie. Elle se manifeste habituellement par un ictère d'apparition récente chez un patient ayant une cirrhose alcoolique non sevrée[37]. Sa gravité peut être évaluée à l'aide du score de Maddrey qui, lorsqu'il dépasse 32, prédit un risque de décès supérieur à 50 % à six mois[38]. L'indice de Maddrey est calculé en utilisant le taux de bilirubine et le temps de Quick selon la formule suivante : score de Maddrey = $4,6 \times (\text{temps de Quick du malade en secondes} - 12,5) + (\text{bilirubine en } \mu\text{mol}) / 17$. Les corticoïdes permettent de diminuer la mortalité de ces formes les plus sévères[39][40]. Une étude a suggéré du bénéfice d'un traitement par la pentoxifylline (PTX), un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF), dans l'hépatite alcoolique aiguë sévère. Le traitement par PTX améliorerait la survie à court terme chez les patients atteints d'hépatite alcoolique sévère. Le bénéfice semble être lié à une diminution significative du risque de développer un syndrome hépatorénal[41].

Quelle que soit la prise en charge initiale, le pronostic à long terme reposera avant tout sur le maintien de l'abstinence vis-à-vis de l'alcool.

L'hépatite alcoolique aigue associe trois critères histologiques principaux qui sont : lésions hépatocytaires, corps hyalins de Mallory, et infiltrats inflammatoires à prédominance de leucocytes polynucléaires[42].

L'hépatite alcoolique aiguë survient chez environ 20% des personnes ayant une cirrhose due à l'alcool. C'est une atteinte hépatique très sévère. A la différence d'une décompensation "habituelle" de la cirrhose, en cas d'hépatite alcoolique aiguë, l'inflammation se poursuit souvent malgré l'arrêt de l'alcool[43].

L'identification précoce des malades résistants au traitement par corticoïdes constitue une étape importante dans la prise en charge thérapeutique des formes sévères d'hépatite alcoolique. Des études ont montré qu'une réponse biologique précoce, définie par une bilirubinémie à J7 inférieure à celle de J0, était un critère prédictif positif de survie des patients traités par corticoïdes[44].

La plupart des centres français et internationaux ont retenu une durée minimale d'abstinence de six mois avant l'inscription sur une liste de transplantation. Il faut cependant noter que la validité de cette durée de six mois d'abstinence reste largement discutée. Par ailleurs, le délai habituel de six mois d'abstinence sélectionne les patients à moindre risque de récurrence de leur alcoolisation après transplantation hépatique. Dans le contexte de l'évaluation accélérée de patients résistants, on peut craindre un risque plus élevé de récurrence d'alcoolisation après la transplantation[45].

I.2.4. Fibrose et Cirrhose

Chez un patient atteint d'une maladie du foie, un tissu cicatriciel remplace les cellules hépatiques endommagées : c'est la fibrose hépatique. Le tissu cicatriciel entoure des amas de cellules hépatiques qui se régénèrent ; ces amas constituent des nodules de



régénération[46]. Selon l'ampleur des dommages subis par le foie, la fibrose peut-être plus ou moins importante, et l'on distingue plusieurs stades[47].

La mesure de l'importance de la fibrose est donnée par sa classification en stade. Il y a cinq stades (F0 : pas de fibrose ; F1 : fibrose minimale ; F2 : fibrose significative [s'étendant hors du parenchyme hépatique] ; F3 : fibrose sévère [s'étendant en pont avec d'autres aires de parenchyme hépatique] ; F4 : cirrhose ou fibrose avancée). Des valeurs seuils pourraient permettre de distinguer les différents stades de fibrose, mais chez les personnes ayant une maladie alcoolique du foie, les meilleures valeurs seuil n'ont pas encore été déterminées[48].

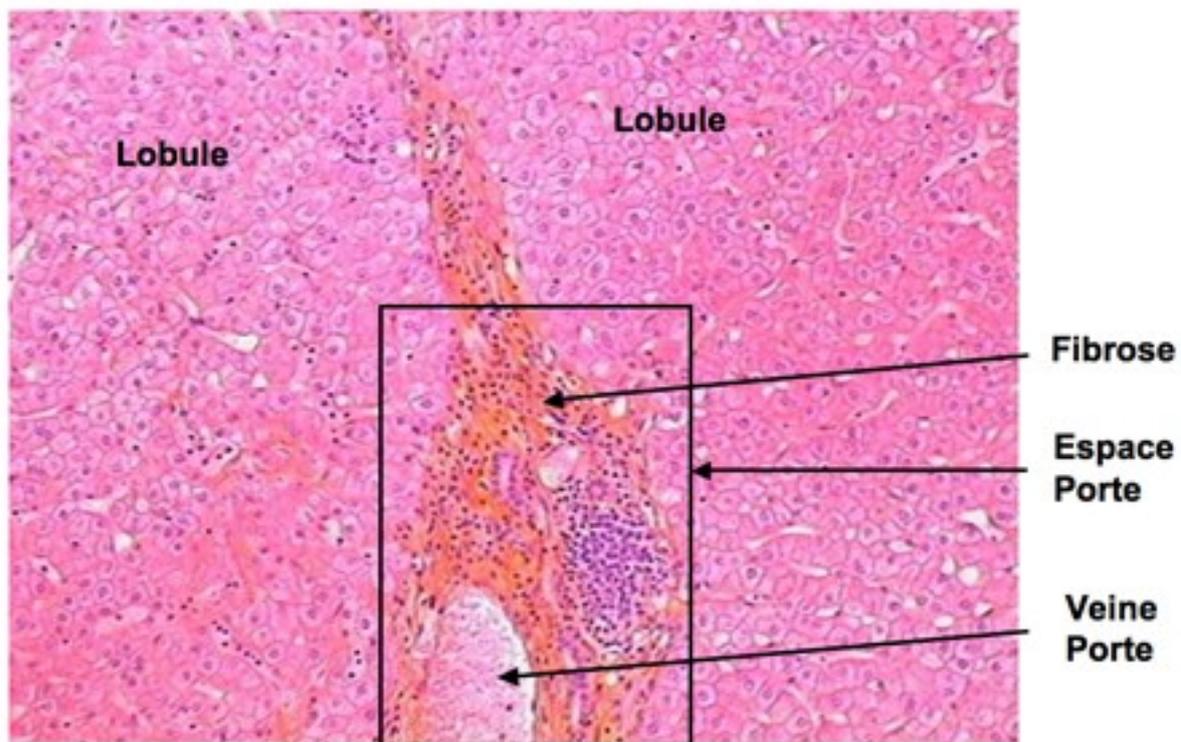


Figure 3 : Fibrose hépatique [47]

Les conséquences de ces modifications de l'architecture du foie sont: une insuffisance hépato-cellulaire (IHC) et une hypertension portale (HTP)[49]. La gravité de la cirrhose peut être calculée par le score de Child-Pugh. Les complications de la cirrhose résultent de l'HTP et/ou de l'IHC et/ou du développement d'un carcinome hépato-cellulaire. La cirrhose est dite décompensée quand surviennent ces complications. Toutes les complications de la cirrhose sont associées à une mortalité élevée. Les principales complications de la cirrhose sont: l'hémorragie digestive (le plus souvent par rupture de varice œsophagienne), l'ascite et ses propres complications, l'encéphalopathie hépatique, le carcinome hépatocellulaire (CHC), le syndrome néphrosique, les infections et les manifestations pleuropulmonaires[50].

I.2.5. Les médicaments psychotropes et le foie

La majorité des médicaments psychiatriques sont métabolisés par le foie.

La classification des substances psychoactives qui est généralement adoptée est celle de J. Delay et P. Deniker[51]:

- les psycholeptiques ou sédatifs psychiques : anxiolytiques, hypnotiques, neuroleptiques (ou antipsychotiques), régulateurs de l'humeur (thymorégulateurs ou normothymiques) ;
- les psychoanaleptiques ou stimulants psychiques : antidépresseurs, psychostimulants ;
- les psychodysleptiques ou perturbateurs de l'activité mentale[52]: hallucinogènes, stupéfiants.

Les benzodiazépines sont considérées comme une cause rare des maladies du foie. Les études suggèrent que le potentiel hépatotoxique est faible, sauf pour le clorzépate de potassium qui est associé à un risque modéré[53]. Les antidépresseurs comme l'imipramine, l'amitriptyline et la clomipramine semblent être plus souvent liés à la toxicité hépatique[54]. Une éventuelle toxicité croisée entre les antidépresseurs tricycliques et la phénothiazine est possible[55]. Les antidépresseurs de nouvelle génération, comme les ISRS et les IRSN, sont rarement toxiques ; ils peuvent induire une hépatite cytolytique. Les ISRS les plus impliqués dans l'apparition de l'hépatite sont la paroxétine, la fluoxétine, la sertraline et le citalopram [56]. L'IRSN couramment utilisé, décrit comme hépatotoxique est la venlafaxine[57].

Les neuroleptiques sont fréquemment associés au développement de la stéatose[58]. L'olanzapine et la clozapine entraînent une rare augmentation des enzymes hépatiques ou cytolysse aiguë rare[59]. La quétiapine peut être rarement associée à l'hépatite cholestatique et à l'hépatite fulminante[60].

Les thymorégulateurs comme l'acide valproïque donnent classiquement une stéatose ou de rares insuffisances hépatiques[61].

La carbamazépine donne surtout une cytolysse et moins souvent une cholestase[62].

La Lamotrigine est réputée pour donner une hépatite fulminante rare[63].

Le lithium n'est pas considéré comme hépatotoxique en raison de son élimination rénale. Néanmoins, des ascites, une élévation des enzymes hépatiques et une hyperbilirubinémie ont été rapportées.

I.3. La ponction biopsie du foie et ses limites

La ponction-biopsie hépatique (PBH) est actuellement l'examen de référence pour apprécier d'une part la présence et l'étendue de la fibrose, et d'autre part pour faire le diagnostic de lésions hépatocytaires, vasculaires et biliaires[64]. Le score METAVIR quantifie deux paramètres : l'activité de l'hépatite (inflammation et nécrose), qui est représentée par la lettre A et est échelonnée de 0 à 3, et la fibrose, représentée par la lettre F, qui est gradée de 0 à 4 (absence de fibrose à présence d'une cirrhose)[65].

D'après le prélèvement, on peut considérer la cirrhose comme :

- certaine en présence d'au moins un nodule régénératif entouré de fibrose ;



- probable en présence d'au moins deux des critères suivants : fragmentation du spécimen, fibrose entourant la plus grande partie du fragment, distorsion du réseau de réticuline, signes de régénération ;
- possible en présence d'une architecture remaniée ou d'une fibrose intra-lobulaire[66].

La PBH par voie percutanée est un geste invasif, grevée d'une morbidité de 1/100 et d'une mortalité de 1/10 000. C'est une procédure diagnostique qui n'est pas toujours bien acceptée par les patients et que l'on peut ainsi difficilement appliquer de façon systématique pour le suivi d'une hépatopathie. Sa fiabilité est soumise à de possibles erreurs d'échantillonnage (une biopsie du foie n'examinant que 1/50 000 de la masse hépatique), à un certain degré de variabilité inter-observateur et à la taille du prélèvement. Les lésions histologiques peuvent effectivement varier d'une région à l'autre dans des maladies hétérogènes du foie comme typiquement dans les maladies biliaires. La taille de la biopsie importe également et on estime qu'un échantillon est interprétable à partir d'une taille de 20-25 mm avec au minimum onze espaces portes[65].

Tableau 1 : Contre-indications des PBH transpariétales et transjugulaires[67]

PBH transpariétale	PBH transjugulaire
Contre-indications absolues : absence de coopération du patient, anomalies de l'hémostase, nécessité de maintenir un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, lésion vasculaire sur le trajet de ponction, foie non percutable ou non repérable, kyste hydatique, suspicion d'amylose.	Kyste hydatique Angiocholite Dilatation des voies biliaires Déficits de l'hémostase non corrigés
Contre-indications relatives : obésité morbide ascite, infections de la cavité pleurale droite	

I.4. Diagnostic non invasif de la fibrose hépatique

Jusqu'à la fin du XXe siècle, les outils diagnostiques pour l'hépatologue ont été l'examen clinique à la recherche d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie ou de signes d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale, les bilans sanguins, l'échographie abdominale, l'endoscopie digestive et la ponction-biopsie hépatique(PBH)[14]. Ces outils permettaient le diagnostic de la fibrose hépatique, de la cirrhose, et l'appréciation de la gravité de la maladie hépatique (score de Child-Pugh, présence de varices œsophagiennes, carcinome hépatocellulaire). Les principales indications de la PBH étaient une suspicion de cirrhose (quel que soit l'étiologie de l'hépatopathie chronique) ou le bilan pré thérapeutique d'une hépatite chronique virale[68]. Ainsi, le diagnostic de la fibrose hépatique n'était effectué que chez une minorité de malades. Au début du XXIe siècle, sont apparus les scores non invasifs sanguins de fibrose hépatique et le Fibroscan[69] qui ont permis de révolutionner la prise en charge des malades atteints d'hépatopathie chronique. De plus, ces méthodes non invasives permettent d'envisager le dépistage à grande échelle des maladies hépatiques[70]. En 2007, dans la prise en charge initiale d'une hépatite virale C sans comorbidité, la Haute Autorité de santé a recommandé soit la PBH, soit le Fibrotest[71], soit le Fibroscan[72]. Les marqueurs non invasifs de fibrose sont donc de nouveaux outils



diagnostiques qu'il convient de connaître et de savoir interpréter sans pour autant toujours les comparer à la PBH.

La fibrose du foie fait partie des altérations structurelles et fonctionnelles de la plupart des maladies chroniques du foie. C'est l'un des principaux facteurs de pronostic car la quantité de fibrose est corrélée avec le risque de développement de la cirrhose et les complications liées au foie dans le cas des maladies chroniques virales et non virales du foie[73]. La biopsie du foie a traditionnellement été considérée comme la méthode de référence pour l'évaluation des dommages tissulaires comme la fibrose hépatique chez les patients atteints d'une maladie chronique du foie[74]. Les pathologistes proposent un système de notation robuste pour la mise en évidence de la fibrose hépatique telle que le score semi-quantitatif METAVIR[75].

Les méthodes non-invasives s'appuient sur deux approches différentes : une "biologique" basée sur la quantification des biomarqueurs dans les échantillons de sérum ou une approche "physique" basée sur la mesure de raideur du foie (LS=Liver Stiffness)[76].

Des lignes directrices sur la pratique clinique (CPG) ont été développées par un panel [77] d'experts choisis par EASL et ALEH. Les recommandations ont été examinées par des pairs examinateurs experts et approuvées par EASL et ALEH. Les CPG ont été établis en utilisant les données recueillies à partir de la recherche de la base de données PubMed et Cochrane. Les CPG ont été en fonction, dans la mesure du possible, des preuves provenant des publications existantes, et, si les éléments de preuve n'étaient pas disponibles, les experts fournissaient des renseignements personnels des expériences et opinions. Dans la mesure du possible, le niveau de preuve et la recommandation sont cités. Les preuves et les recommandations dans ces lignes directrices ont été classées selon le classement des recommandations, évaluation, développement et système d'évaluation (GRADE). La force des recommandations reflète donc la qualité des preuves sous-jacentes. La qualité de la preuve dans le CPG a été classée dans l'un des trois niveaux : élevé (A), modéré (B) ou faible (C). Le système GRADE offre deux notes de recommandation : forte (1) ou faible (2). Plus la qualité de la preuve est élevée, plus une recommandation forte est probable ; plus on a une variabilité des valeurs et des préférences, ou plus l'incertitude est grande, plus une recommandation plus faible est justifiée.



Tableau 2 : Classification des preuves utilisées pour les lignes directrices EASL-ALEH (adaptées à partir du système de grade). [77]

Qualité des preuves	Commentaire	Note
Haute	D'autres recherches sont très peu susceptibles de changer la confiance dans l'évaluation	A
Moyenne	D'autres recherches sont susceptibles d'avoir un impact dans l'évaluation et peuvent changer l'estimation	B
Basse	D'autres recherches sont très susceptibles d'avoir une impaction dans l'évaluation et sont susceptibles de changer l'estimation	C
Recommandation	Commentaire	Note
Forte	Les facteurs influant sur la force de la recommandation comprennent la qualité de la preuve présumée, les résultats importants pour le patient et le coût.	1
Faible	Variabilité dans les préférences et les valeurs ou plus d'incertitude. La recommandation est faite avec moins de certitude ; coût élevé ou consommation de plus de ressources.	2

I.4.1. Les biomarqueurs sériques du foie

Beaucoup de biomarqueurs sériques ont été proposés pour mettre en évidence la fibrose hépatique, principalement chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Les marqueurs sériques sont le résultat d'une formule mathématique plus ou moins complexe intégrant plusieurs paramètres cliniques et/ou biologiques. Le résultat final est une valeur qui, par analyse statistique, a été corrélée aux stades histologiques de fibrose définie par la PBH selon le score Metavir[72].

Pour le diagnostic de fibrose significative (fibrose F2, F3, F4 selon le score Metavir), c'est certainement le Fibrotest et le Fibromètre[78] les plus performants. La performance diagnostique du Fibromètre est voisine de celle du Fibrotest. Même si ces deux tests sanguins sont les plus performants, la limite à leur utilisation en pratique clinique à grande échelle est leur coût. Pour des valeurs inférieures à 0,1, la performance diagnostique du Fibrotest est excellente. En revanche, il faut rester prudent dans l'interprétation de celui-ci lorsque les valeurs sont comprises entre 0,1 et 0,6. Ainsi, on peut plutôt conclure que le Fibrotest permet d'éliminer une fibrose significative (plutôt que de la diagnostiquer).

En 2008, les tests les plus performants pour le diagnostic de la fibrose significative et de la cirrhose au cours de l'hépatite C sont le Fibromètre, le Fibrotest et l'Hépascore[79].



La plupart de ces marqueurs sériques ont été étudiés au cours de l'hépatite chronique virale C. Cependant, peu à peu, ces marqueurs sont étudiés dans d'autres indications[79]. Le Fibromètre a été étudié au cours de l'hépatite C mais aussi au cours de la maladie alcoolique, avec une excellente performance diagnostique.

Les avantages pratiques de l'analyse des biomarqueurs sériques à la fibrose mesurée comprend leur grande applicabilité (> 95%)[80], leur bonne reproductibilité inter-laboratoire[81], et leur potentiel disponibilité généralisée. Cependant, aucun n'est spécifique au foie et leurs résultats peuvent être influencés par plusieurs paramètres.

Tableau 3 : Les biomarqueurs de sérum actuellement disponibles pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique dans une maladie chronique du foie[77]

VHC
<p>Fibrotest® (Biopredictive, Paris, France) patented formula combining α-2-macroglobulin, γGT, apolipoprotein A1, haptoglobin, total bilirubin, age and gender Forns Index = $7.811 - 3.131 \times \ln(\text{platelet count}) + 0.781 \times \ln(\text{GGT}) + 3.467 \times \ln(\text{age}) - 0.014 \times (\text{cholesterol})$ AST to Platelet Ratio (APRI) = $\text{AST} (\text{IULN}) / \text{platelet} (109 / \text{L}) \times 100$ FibroSpectrl® (Prometheus Laboratory Inc, San Diego, USA) patented formula combining α-2-macroglobulin, hyaluronate and TIMP-1 MP3 = $0.5903 \times \log(\text{PIIINP} [\text{ng/ml}]) - 0.1749 \times \log(\text{MMP-1} [\text{ng/ml}])$ Enhanced Liver Fibrosis score® (ELF) (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) patented formula combining age, hyaluronate, MMP-3 and TIMP-1 Fibrosis Probability Index (FPI) = $10.929 + (1.827 \times \ln[\text{AST}]) + (0.081 \times \text{age}) + (0.768 \times \text{past alcohol use}^*) + (0.385 \times \text{HOMA-IR}) - (0.447 \times \text{cholesterol})$ Hepascore® (PathWest, University of Western Australia, Australia) patented formula combining bilirubin, γGT, hyaluronate, α-2- macroglobulin, age and gender Fibrometer® (Echosens, Paris, France) patented formula combining platelet count, prothrombin index, AST, α-2-macroglobulin, hyaluronate, urea and age Lok index = $-5.56 - 0.0089 \times \text{platelet} (103 / \text{mm}^3) + 1.26 \times \text{AST/ALT ratio} = 5.27 \times \text{INR}$ Goteborg University Cirrhosis Index (GUCl) = $\text{AST} \times \text{prothrombin} - \text{INR} \times 100 / \text{platelet}$ Virahep-C model = $-5.17 + 0.20 \times \text{race} + 0.07 \times \text{age} (\text{yr}) + 1.19 \ln(\text{AST} [\text{IU/L}]) - 1.76 \ln(\text{platelet count} [103 / \text{ml}]) + 1.38 \ln(\text{alkaline phosphatase} [\text{IU/L}])$ Fibroindex = $1.738 - 0.064 \times (\text{platelets} [104 / \text{mm}^3]) + 0.005 \times (\text{AST} [\text{IU/L}]) + 0.463 \times (\text{gamma globulin} [\text{g/dl}])$ HALT-C model = $-3.66 - 0.00995 \times \text{platelets} (103 / \text{ml}) + 0.008 \times \text{serum TIMP-1} + 1.42 \times \log(\text{hyaluronate})$</p>
HBV
<p>Hui score = $3.148 + 0.167 \times \text{BMI} + 0.088 \times \text{bilirubin} - 0.151 \times \text{albumin} - 0.019 \times \text{platelet}$ Zeng score = $-13.995 + 3.220 \log(\alpha\text{-2-macroglobulin}) + 3.096 \log(\text{âge}) + 2.254 \log(\text{GGT}) + 2.437 \log(\text{hyaluronate})$</p>
HIV-VHC
<p>FIB-4 = $\text{age} (\text{yr}) \times \text{AST} [\text{U/L}] / (\text{platelets} [109 / \text{L}] \times (\text{ALT} [\text{U/L}])^{1/2})$ SHASTA index = $-3.84 + 1.70 (1 \text{ if HA } 41\text{-}85 \text{ ng/ml}, 0 \text{ otherwise}) + 3.28 (1 \text{ if HA } >85 \text{ ng/ml}, 0 \text{ otherwise}) + 1.58 (\text{albumin } 60 \text{ IU/L}, 0 \text{ otherwise})$</p>
NAFLD
<p>NAFLD Fibrosis Score (NFS) = $(-1.675 + 0.037 \times \text{age} (\text{yr}) + 0.094 \times \text{BMI} (\text{kg/m}^2) + 1.13 \times \text{IFG/diabetes} (\text{yes} = 1, \text{no} = 0) + 0.99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \times \text{platelet count} (\times 109 / \text{L}) - 0.66 \times \text{albumin} [\text{g/dl}])$ BARD score (BMI $\geq 28 = 1$; AST/ALT ratio $\geq 0.8 = 2$; diabetes = 1; score ≥ 2, odds ratio for advanced fibrosis = 17)</p>



Tableau 4 : Performance des marqueurs biologiques non invasifs pour le diagnostic de fibrose significative[72]

Auteurs	Variables	Pathologie	AUROC	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Fibrotest	Gamma GT, bilirubine totale, alpha2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1	VHC	0,83	75	85
Forns et al	Gamma GT, âge, cholestérol total, plaquettes, taux de prothrombine	VHC	-	94	51
APRI	ASAT/plaquettes	VHC	0,82	89	75
EPI	Âge, ASAT, Cholestérol total, insulino-résistance (insuline x glucose/22,5), antécédent de consommation excessive d'alcool	VHC	0,77	85	48
FSII	Acide hyaluronique, TIMP-1, alpha2-macroglobuline	VHC	0,83	77	73
ELF	Âge, acide hyaluronique, TIMP-1, procollagène de type III	Toutes hépatopathies	0,78	90	30
MP3	Procollagène de type III, MMP-1	VHC	0,82	60	92
FibroMetre	Âge, sexe, plaquettes, INR, ASAT, acide hyaluronique, alpha2-macroglobuline	VHC	0,88	80	84
HepaScore	Âge, sexe, bilirubine, gamma GT, acide hyaluronique, alpha2-macroglobuline	VHC	0,85	92	67
Fib-a	Âge, plaquettes, ALAT, ASAT	VHC-VIH	0,71	92	23
Fibroindex	Plaquettes, ASAT, gamma GT	VHC	0,83	35	97
SHASTA		VHC-VIH	0,87	-	-



Pour calculer ces tests, les principaux paramètres sanguins utilisés sont les suivants : plaquettes, aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), gamma-glutamyltransférase (GGT), bilirubine totale, apolipoprotéine A1, alpha2-macroglobuline et haptoglobine. Certains prennent en compte d'autres paramètres comme l'âge ou le sexe. Ensuite, soit la formule mathématique du score est connue et publiée et peut être utilisée gratuitement (APRI, PIB-4...), soit la formule mathématique est brevetée et le calcul doit se faire par voie électronique (Fibrotest, Fibromètre) avec un coût pour le malade.

Tableau 5 : Performance des marqueurs biologiques non invasifs pour le diagnostic de cirrhose [82]

Auteurs	Variables	Pathologie	AUROC	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Fibrotest	Gamma GT, bilirubine totale, alpha2-macroglobuline, haptoglobine, Apolipoprotéine A1	VHC	0,92	-	-
Luo et al	Plaquettes, globulines/albumine, ASAT/ALAT	VHC	-	100	23-36
Kaul et al	Plaquettes, angiomes stellaires, ASAT, sexe	VHC	0,93	-	-
Baunacini et al	INR, ALAT/ASAT, plaquettes	VHC	-	46	98
APRI	ASAT/plaquettes	VHC	0,94	-	-
ELF	Age, acide hyaluronique, TIMP-1, procollagène de type III	Toutes les hépatopathies	0,89	91	69
Callewaert et al	Glycomique	Toutes les hépatopathies	-	79	86
Lok et al	Plaquettes, INR, ASAT/ALAT	VHC	0,78	37	92

I.4.2. Le Fibroscan

I.4.2.1 Généralités

Le Fibroscan, ou élastométrie impulsionnelle, est une technique qui mesure l'élasticité des tissus[83]. Il engendre par vibration des ondes élastiques dans le foie et en suit la propagation à l'aide d'ultrasons. La vitesse de propagation des ondes élastiques est mesurée à l'aide d'ultrasons. Cette vitesse de propagation dépend de l'élasticité des tissus. L'élasticité du tissu mou traversé est donc estimée à partir de la mesure de la vitesse de propagation de l'onde. Après pression sur un bouton, un piston transmet une impulsion à la



surface de la peau, ce qui entraîne la propagation d'une onde mécanique à travers le parenchyme. Cette impulsion est indolore[84]. Le Fibroscan calcule une estimation de l'élasticité du tissu à partir de la mesure de la vitesse de l'onde. Cette estimation, exprimée en kilopascal (kPa)[85] est faite à partir d'un cylindre de 4 cm de long et 1 cm de diamètre situé de 25 à 65 mm sous la peau. Ainsi le Fibroscan évalue l'élasticité hépatique d'environ 1/500e du foie alors que la PBH évalue la fibrose d'environ 1/50 000e du foie. La durée totale de l'examen n'excède pas cinq minutes puisque l'examen consiste à prendre dix mesures d'élasticité hépatique. Le résultat final est la médiane des dix mesures. Les valeurs obtenues sont comprises entre 2 et 75 kPa. L'appareil affiche aussi l'interquartile range (IQR), le taux de réussite (nombre de mesures obtenues par rapport au nombre de tirs effectués). Cet examen peut être fait par un médecin ou du personnel paramédical préalablement formé. La sonde est placée au contact de la peau sur une zone intercostale en regard du lobe hépatique droit. La zone habituellement choisie pour réaliser une PBH peut convenir. Dix mesures sont nécessaires pour évaluer au mieux l'élasticité. Le logiciel calcule l'élasticité à partir de la valeur médiane de toutes les acquisitions[72].

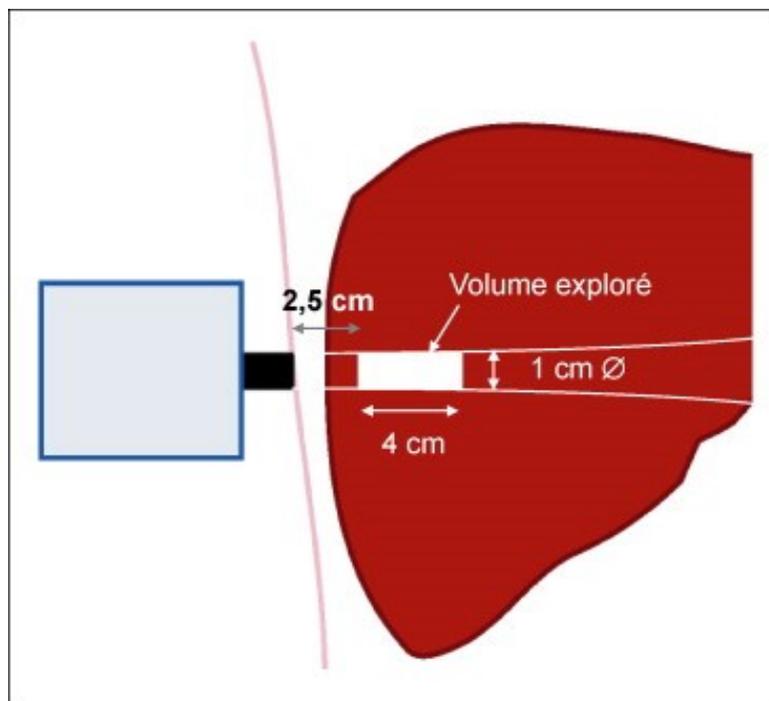


Figure 4 : Schéma de mesure de l'élasticité hépatique par Fibroscan [72]

Même si le résultat de cet examen n'est pas dépendant de l'opérateur, l'interprétation du résultat est médicale et doit prendre en compte tous les éléments cliniques, biologiques et morphologiques de la maladie. La reproductibilité intra- et inter-opérateur est excellente avec un coefficient de corrélation intra classe de 0,98[86]. L'apprentissage de la technique est très rapide puisqu'une centaine d'examens sont suffisants [87]. Dans certains cas, aucune valeur n'est obtenue malgré dix tirs. Les facteurs associés à une absence de valeur sont l'ascite, et l'épaisseur de la paroi thoracique [88]. La validité d'une mesure d'élasticité hépatique dépend de l'IQR, reflétant la disparité des mesures effectuées, qui doit être inférieur à 20-30 % de la médiane d'élasticité.

Les valeurs normales d'élasticité hépatique sont mal connues. La valeur moyenne d'élasticité hépatique chez les sujets « normaux » est de $5,5 \pm 1,6$ kPa [11][87]. Les valeurs



d'élasticité hépatique sont plus importantes chez les hommes que chez les femmes, chez les sujets obèses et chez les sujets avec syndrome métabolique[89].

I.4.2.2 Performance diagnostique du fibroscan

Tableau 6 : Performances du Fibroscan pour le diagnostic de la fibrose significative et sévère (aires sous la courbe ROC)[72]

Auteurs	Nombres de malades	Pathologie	Fibrose significative	Fibrose sévère
Ziol et al	251	VHC	0,79	0,91
Castéra et al	183	VHC	0,83	0,90
Vergara et al	169	VHC-VIH	0,83	0,89
Carrion et al	124	Transplantation VHC	0,90	0,93
Rigamonti et al	90	Transplantation VHC	0,78	0,85
Marcellin et al	173	VHB	0,81	0,93
Corpechot et al	95	Maladies cholestatiques	0,92	0,95
Gomez-Dominguez et al	94	Cirrhose biliaire primitive	0,89	-
Foucher et al	354	Toutes hépatopathies	0,80	0,90
Gomez-Dominguez et al	94	Toutes hépatopathies	0,74	0,72
Fraquelli et al	200	Toutes hépatopathies	0,86	0,87
Wong et al	133	Toutes hépatopathies	-	0,87
Talwalkar et al	a	Toutes hépatopathies	0,87	-
Friedrich-Rust et al	a	Toutes hépatopathies	0,84	0,89

a : méta analyse



Tableau 7 : Performances du Fibroscan pour le diagnostic de cirrhose (aires sous la courbe ROC) [72]

Auteur	Nombres de patients	Pathologie	Cirrhose
Ziol et al	251	VHC	0,97
Castéra et al	183	VHC	0,95
De Lédinghen et al	72	VHC-VIH	0,97
Vergara et al	169	VHC-VIH	0,94
Carrion et al	124	Transplantation VHC	0,98
Rigamonti et al	90	Transplantation VHC	0,90
Marcellin et al	173	VHB	0,93
Corpechot et al	95	Maladie cholestatiques chroniques	0,96
Gomez-Dominguez et al	94	Cirrhose biliaires primitives	0,94
Foucher et al	354	Toutes Hépatopathies	0,96
Gomez-Dominguez et al	94	Toutes Hépatopathies	0,94
Fraquelli et al	200	Toutes hépatopathies	0,90
Ganne-Carrié et al.	775	Toutes hépatopathies	0,95
Talwalkar et al	a	Toutes hépatopathies	0,96
Wong et al	133	Toutes hépatopathies	0,89
Friedrich-Rust et al	a	Toutes hépatopathies	0,94

a : méta-analyse

I.4.3. Fibroscan, fibrose et abstinence

Quelques études ont été menées sur l'évolution de l'élasticité hépatique mesurée par fibroscan au cours du sevrage.

Dans l'étude intitulée «Utilisation de l'élastométrie hépatique comme outil de dépistage de la fibrose hépatique dans un service d'addictologie»[90], l'élastométrie hépatique a pu être effectuée chez 208 patients(92 %). Parmi ces 208 patients, 61 avaient une dureté hépatique ≥ 8 kPa (soit une prévalence de la fibrose de 29 %), 25 avaient une dureté hépatique ≥ 13 kPa, et la fibrose n'était pas connue pour 46 (75 %) d'entre eux. La présence d'une fibrose était indépendamment associée aux variables suivantes : délai depuis la dernière alcoolisation et la réalisation de l'élastométrie < 8 jours, GGT > 65 UI/L et concentration sérique des plaquettes $< 150 \times 10^9/L$. Trente patients ont eu une deuxième élastométrie hépatique dans un délai médian de 21 jours après la première mesure. La diminution de la dureté hépatique au cours du sevrage était significative uniquement pour les patients dont l'alcoolisation était récente.

L'étude « Evaluation de la fibrose hépatique en utilisant l'élastographie transitoire chez les patients avec une maladie du foie alcoolique »[91] dont le but était d'évaluer la précision de la mesure de la rigidité hépatique(LMS) pour le diagnostic de fibrose étendue et de cirrhose chez les patients atteints de maladie alcoolique du foie (MAF) a montré que LSM évalue avec précision la fibrose étendue et la cirrhose chez les patients alcooliques. Cent soixante-



quatorze patients atteints de MAF ont été inclus dans quatre unités d'hépatologie et ont subi une biopsie du foie et une LSM. La fibrose a été évaluée à l'aide des mesures de Brunt et al., Chevallier et al. Les résultats montrent que vingt-sept patients avaient une biopsie ou une LSM anormales.

Selon l'étude publiée en Aout 2012 «Déclin rapide de la rigidité hépatique »[92] chez des patients hospitalisés pour sevrage de l'alcool dans une unité Foie et Addiction entre 2007 et 2010 avec une rigidité élastique (LS) déterminée à l'entrée (J0) et 7 jours après le retrait d'alcool (J7) mesurée par Fibroscan ; la LS diminue significativement chez près de la moitié des gros buveurs après seulement 7 jours d'abstinence. 137 patients ont été inclus dans l'étude avec une consommation médiane d'alcool de 150 g/j. En considérant tous les patients, la valeur médiane LS a diminué de 7,2 à 6,1 kPa entre J0 et J7 ($p = 0,00001$, test de Wilcoxon apparié). Il n'y avait, cependant, aucune corrélation entre la variation de LS et la modification des résultats des tests sanguins.

L'étude rétrospective intitulée « l'effet de la consommation alcoolique sur la rigidité hépatique mesurée par fibroscan »[93] avait pour but de déterminer l'évolution de l'élasticité hépatique chez les patients atteints de maladie hépatique alcoolique selon l'arrêt ou la poursuite de la consommation. Sur les 37 patients répondants aux critères, ayant eu deux examens au Fibroscan à au moins deux semaines d'intervalle 35% étaient abstinents et 65% ont rechuté. La rigidité hépatique a diminué de 85% chez les abstinents mais il n'a pas été retrouvé de différence significative entre deux mesures chez les personnes qui ont rechuté. L'étude a conclu que la rigidité hépatique diminuait avec l'abstinence et est corrélée à ASAT et GGT, suggérant que la fibrose pourrait être surestimée plus probablement chez les patients avec des perturbations biologiques élevées.

Dans l'étude de Mueller et al.[94], il a été effectué une analyse de la rigidité hépatique avant et après la normalisation des transaminases sériques dans une cohorte de 50 patients souffrant de MAF admis pour un sevrage alcoolique. La rigidité a diminué chez presque tous les patients dans un intervalle moyen de 5,3 jours. L'élasticité a diminué en-dessous des seuils critiques de 8 et 12,5 kPa après la normalisation des transaminases.

Dans l'étude de Gelsi et al. en 2011[95], réalisée chez Vingt-trois grands buveurs consécutifs (20 hommes et 3 femmes, d'âge moyen de 47,2 ans) admis pour une hospitalisation de 7 jours pour la désintoxication de l'alcool, les résultats montrent d'une part qu'après une semaine de détoxification, la variation en pourcentage de la rigidité était - 21,67 ($\pm -27,6\%$). La variation médiane de l'élasticité entre J8 et J60 était de 20% dans le groupe abstinents et de 32% dans le groupe rechute ($p = 0,007$). D'autre part, une augmentation de la proportion de patients avec une diminution significative en rigidité a été observée avec une durée d'abstinence accrue : 41,7% à J8 et 66,7% à J60. Les valeurs de l'élasticité étaient significativement corrélées avec ASAT, GGT et CDT à J0 et J8, et avec ASAT et GGT à J60.

Dans l'étude de Gianni et al.[96] concernant l'évaluation prospective de la rigidité du foie à l'aide de l'élastographie transitoire chez les patients alcooliques suivant l'abstinence, une évolution prospective de la rigidité du foie par Fibroscan chez les patients présentant une maladie hépatique liée à l'alcool au départ et après l'abstinence a été faite. Après un mois d'abstinence, la rigidité est considérablement réduite, en particulier lorsque les valeurs sont supérieures à 7 kPa et que les transaminases sont élevées au départ.

Une étude menée sur 70 patients hospitalisés pour sevrage alcoolique entre Juin 2014 et Mai 2015 à l'hôpital de Nepean[97] a montré que la rigidité hépatique mesurée par



Fibroscan diminue chez les patients atteints de MAF, d'hépatite C et de cirrhose en abstinence. Une diminution du stade de la fibrose est cliniquement significative. Le petit nombre de patients se présentant pour un troisième Fibroscan à la sortie a rendu difficile l'évaluation de l'effet de la rechute de la consommation d'alcool. Pour obtenir un résultat précis, l'analyse doit être effectuée au moins 3-5 jours après l'abstinence totale d'alcool.

Synthèse :

Au total, la revue de la littérature permet de souligner que :

- l'élasticité hépatique diminue à seulement sept jours d'abstinence ;
- la proportion de patients abstinents avec une meilleure évolution de l'élasticité augmente avec le temps d'abstinence ;
- l'évolution de l'élasticité hépatique est meilleure chez les patients abstinents que chez les patients qui ont rechuté ;
- les valeurs de l'élasticité sont corrélées avec ASAT, GGT et CDT à quelques jours d'abstinence et corrélées avec ASAT et GGT à distance du sevrage.



II. DEUXIEME PARTIE : L'ÉTUDE CLINIQUE

II.1. Description de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de comparer l'évolution hépatique à travers l'élasticité mesurée par Fibroscan chez les patients en fonction de l'abstinence (abstinents / non abstinents) à distance du sevrage éthylique.

L'hypothèse principale est que les personnes abstinentes après un sevrage ont une récupération hépatique meilleure (que les non abstinents) par rapport aux résultats du Fibroscan.

Les objectifs secondaires sont de :

- comparer l'évolution hépatique chez les abstinents et non abstinents partiels ;
- rechercher un lien entre fibrose et un certain nombre de variables d'intérêt dans les TUA (Consommation Déclarée d'Alcool ou CDA, GGT, CDT), stéatose et traitement.

II.1.1. Critères d'inclusion

Nous avons exploité la base de données issue d'une étude ancillaire « alcool et Fibroscan » du PHRC Interrégional « Alcool et BDNF » du PUAL et de la FRPsyL du centre hospitalier Esquirol de Limoges.

Le critère spécifique à l'étude est la participation en cours à l'étude principale.

Nous retenons comme critères de l'étude principale tout patient ayant eu un diagnostic de dépendance alcoolique selon les critères DSM-IV-TR, et en demande de sevrage auprès d'un des investigateurs associés à la recherche.

II.1.2. Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion sont les suivants :

- l'âge < 18 ans ;
- le diagnostic d'une comorbidité neurologique caractérisée (Korsakoff) ;
- la présence d'une pathologie somatique évolutive grave (pancréatite, gastrite, hépatite chronique) et/ou à évolution fatale proche attendue dans l'année (cancer, cirrhose...);
- l'incapacité à répondre aux questionnaires (non francophone, détérioration cognitive et intellectuelle, ...);
- la grossesse ;
- la prise de traitement antirétroviral ;
- le non consentement de participation ;
- la protection juridique (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice) ;
- l'hospitalisation sous contrainte (hospitalisation d'office ou à la demande d'un tiers) ;
- l'absence d'assurance sociale ;
- une résidence à plus de 80 km d'un centre investigateur ;



- la participation à une autre recherche biomédicale n'interférant pas avec l'objet de l'étude durant les 6 mois de l'étude ;
- l'existence de dispositif implantable actif (pace maker...).

II.1.3. Déroulement et procédure de la recherche

II.1.3.1 Inclusion à l'étude

Est incluse dans l'étude toute personne, incluse à l'étude principale et dont les suivis sont en cours ; qui a pu participer après proposition par le médecin investigateur qui a validé les critères de participation.

Lors du J0 de l'étude principale, la proposition de participer est réalisée en même temps que celle de participation à l'étude principale, avec un délai de réflexion jusqu'à la rencontre suivante avec les professionnels dédiés à la recherche (24 heures minimum).

Lors d'un suivi (J14, J28, M2, M4 ou M6) de l'étude principale (participant déjà inclus) :

- si le participant est hospitalisé, l'examen est proposé par le médecin référent validant les critères, un délai de réflexion pourra être laissé jusqu'à 24 heures ;
- si le participant vient exprès au CH Esquirol pour la recherche, le médecin investigateur valide les critères et propose de participer.

Le consentement de participation est signé avant la réalisation de tout acte imposé par la recherche.

II.1.3.2 Suivis de l'étude

Pour le suivi de l'étude, un temps minimal de deux mois est prévu entre deux examens. L'examen est réalisé aux suivis M2, M4 et M6 pour les personnes ne sortant pas de l'étude et incluses à J0 de l'étude principale. L'examen est répété à M4 et M6 si la personne est incluse à J14 ou J28 ou M2 de l'étude principale, à M6 si le participant entre dans l'étude à M4 de l'étude principale, et uniquement à M6 si le participant entre dans l'étude à M6 de l'étude principale. L'examen est réalisé autant que possible le jour même du suivi lié à l'étude principale, ou bien dans les deux jours suivants. Si toutefois un suivi était manquant dans le cadre de l'étude principale, l'examen est réalisé lors du suivi suivant.

Les procédures à l'étude sont comme suites :

1. Mesure par Fibroscan® (Echosens, Paris) : l'examen par Fibroscan est réalisé par un personnel formé à l'utilisation de l'appareil (formation spécifique validant effectuée par le fabricant de l'appareil) et dure 15 minutes maximum. Les résultats sont analysés par un médecin hépatologue spécialiste (obligatoire) utilisant ce système régulièrement pour le suivi de ses patients. Dix mesures valides au même point de mesure doivent être réalisées, avec un taux de succès de plus de 60% et un rapport intervalle interquartile / médiane ≤ 30 . Les valeurs de CAP™ ont été calculées par la firme Echosens a posteriori après transmission des mesures collectées lors de l'examen.
2. Recueil de données :



- le temps de prise en charge en psychiatrie, le nombre de sevrages antérieurs, nombres de verres moyen et total durant les deux derniers mois, nombre de jours de consommation, nombre de verres par jour de consommation ;
- l'évaluation par échelles psychométriques :
 - de l'intensité de dépression : Montgomery-Åsberg depression rating scale(MADRS) et Beck Depression Inventory (BDI) ;
 - de l'envie de boire : Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS) ;
 - de l'anxiété : Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) ;
 - de la dépendance à l'alcool : Alcohol use disorders test (AUDIT) ;
- le bilan biologique complémentaire : la mesure de transaminase glutamo pyruvique (TGP), la transaminase glutamo oxaloacétique (TGO), la transferrine carboxy déficiente (CDT) et le gamma glutamyl-transférases (GGT).

Les résultats d'analyses sanguines sont collectés dans le dossier patient informatisé du centre investigateur ou bien auprès du patient si datant de moins de 4 semaines. En l'absence de données, un tube supplémentaire est prélevé pour cette recherche lors du prélèvement prévu à l'étude principale : un tube vert héparinate de lithium 7 ml. La nature des résultats de ces examens détermine la nécessité ou non d'examens complémentaires, intégrés à une prise en charge hors de la recherche. L'annonce est faite au participant par le même médecin responsable de l'analyse des résultats, ou bien l'addictologue ou médecin psychiatre qui le suit. L'interprétation des résultats est transmise au médecin référent investigateur ayant réalisé l'inclusion. Le médecin traitant ou un médecin de son choix est informé selon le souhait du participant.

II.2. Définition des variables

Abstinence : l'abstinence est établie lors du suivi considéré par l'affirmation d'aucune prise d'alcool depuis le dernier suivi.

La mesure de l'élasticité hépatique constitue un marqueur précoce prédictif de complication hépatique plus grave, et permet de définir des niveaux de fibrose :

≤ 7.8 kPa : absence de fibrose

7,8 kPa < stade F2 – F3 (modérée) < 19,5

> 19,5 kPa : stade F4 (sévère).

La mesure de l'atténuation ultrasonique du foie CAP™ permet d'identifier les cas de stéatose :

-valeurs de CAP = [250–300] dB/m (score de stéatose S2, entre 34 et 67% des hépatocytes, pour stéatose significative ;

-ou CAP >300 dB/m (> S3 = 67% des hépatocytes ; pour stéatose sévère).



Non abstinent partiel : consommation d'alcool irrégulière et intermittente (inférieure à 5 jours consécutifs) depuis le dernier suivi. Ou consommation occasionnelle inférieure à 4/5 (femmes/hommes) verres à chaque épisode de prise d'alcool.

Non abstinent rechute : sujet en rechute avec consommation d'alcool répétée au moins 5 jours consécutifs depuis le dernier suivi. Ou consommation de 4/5 verres (femmes/hommes) ou plus lors d'un épisode aigu d'alcoolisation (« binge drinking »).

Binge drinking[98]: pratique consistant à atteindre l'ivresse le plus rapidement possible. Les seuils sont de quatre verres ou plus d'alcool en moins de deux heures pour une fille et cinq pour un garçon[9].

II.3. Analyse statistique des données

Une analyse descriptive de l'échantillon global et des groupes en fonction de l'abstinence, à chacun des suivis, est réalisée.

Les variables quantitatives sont décrites selon la moyenne \pm écart type, et les variables qualitatives sont décrites en pourcentage et effectifs.

Deux ou plusieurs groupes sont comparés en utilisant les tests non paramétriques de Mann Whitney pour les variables quantitatives et le test de Chi2 pour les variables qualitatives ou le test de Fischer en cas d'effectifs faibles.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SPSS.

Une probabilité < 0.05 est considérée comme significative.



III. TROISIEME PARTIE : RÉSULTATS

III.1. Description de la population à l'inclusion

129 patients ont été inclus dans l'étude Fibroscan : 104 hommes (80,6%) et 25 femmes (19,4%). L'âge moyen est de 45.8(± 9.7) années.

115 patients (89,1%) avaient un antécédent de sevrage et 113 (87,6%) avaient une comorbidité psychiatrique.

Un temps minimum de 5,19(±3,54) les séparait de la dernière consommation.

Sur 80 patients (62%), un nouveau traitement avait été instauré (antidépresseur ou neuroleptique, dans les trois semaines précédentes). 11 patients (8,5%) souffraient de schizophrénie et 66 patients (51,2%) d'un épisode dépressif diagnostiqué.

La consommation d'alcool moyenne était de 16,62(±11,68) verres par jour de consommation et la consommation moyenne est de 13,68 (±11,91) verres ces deux derniers mois.

Le temps de consommation d'alcool était d'environ 49,14(±16,76) jours au cours des deux derniers mois.

C'est une population assez dépendante dont le stade de dépression est léger.

Tableau 8 : Description générale de l'échantillon

	Effectif N	Moyenne +/- Ecart type	Min-Max
Temps depuis la dernière consommation (jours)	105	5,19 ±3,54	1-19
Temps depuis la 1ere prise en charge en psychiatrie (ans)	129	8,56±10,00	0-45
Nombre de sevrages antérieurs	129	3,27±4,27	0-20,80
Antécédent de sevrage	129	5,20±5,80	0-34
Nombre de verres totaux depuis les deux derniers mois	129	837,44±730,94	12-4176
Nombres de verres moyens (2 derniers mois)	129	13,68±11,91	0-67
Nombre de jours de consommation d'alcool	129	49,14±16,76	4,00-62
Nombre moyen de verres consommés par jour de consommation	120	16,62±11,68	2-72
MADRS/60	129	16,30±8,03	1-37
BDI/40	129	11,60±7,35	0-34
AUDIT/40	129	28,79±6,28	10-40
OCDS/40	129	10,97±2,75	2-16
HAM-A/56	129	12,51±5,57	2-37



La technique de dosage des CDT et les valeurs seuils ont été modifiées au cours de l'étude, ce qui interdit de faire des moyennes et comparer les valeurs de CDT entre différents temps (avant et après les modifications du dosage).

Nous prendrons en compte le dépassement du seuil considéré comme normal.

48 personnes dépassent le seuil de CDT.

Tableau 9 : Profil au premier fibroscan

	N	M±ET	Min-Max
Age	106	45,24±9,31	25-68
Durée de prise en charge en psychiatrie	106	8,32±9,95	25-68
Antécédent de sevrage	106	5,48±9,95	0-34
Nombre total de verres durant les 2 derniers mois	106	851,34±711,33	32-4176
Nombre moyen de verres durant les 2 derniers mois	106	13,92±11,59	1-67
Nombre de jours de consommation	106	50,02±15,77	4-62
Nombre de verres par jour de consommation	106	16,08±11,43	4-62
IMC (kg/m²)	106	24,51 ± 4.54	17-40.9
GGT(UI/L)	106	151,18±233,46	0-1361
Elasticité(kPa)	106	7,14±8,71	2,40-56,30
CAPJ0 (dB/m)	103	247,5±159,24	100-375
Temps J0 examen	106	3,59-4,17	0-17

Lors du premier fibroscan, chaque patient avait eu au moins 5 antécédents de sevrage ; la consommation était en moyenne de 16 verres par jour de consommation.

ON a un IMC moyen de 24,51(±4,54) ; donc une population de corpulence à la limite normale.

La moyenne des GGT était de 151,18(±233,46), (cela correspond à plus de 3 fois la moyenne normale) avec un maximal de 1361 UI/l (±233,46). La moyenne d'élasticité de 7,14(±8,71) correspondait à un stade F1 de fibrose.

L'atténuation ultrasonore moyen (CAP) était de 247,51 (± 59,24), soit en dessous des valeurs désignant une stéatose S2.

III.2. Evolution de l'élasticité hépatique, mesurée par Fibroscan, chez les participants en fonction de l'abstinence à distance du sevrage



Tableau 10 :Variation des variables à M2 M4 M6

	M2			M4			M6		
	N	M±ET	Min-Max	N	M±ET	Min-Max	N	M±ET	Min-Max
Temps M0Mx	96	62,67±3,85	51-75	99	118,45±6,19	100-145	89	189,92±6,00	165-199
Temps depuis dernière consommation(jours)		28,98±29,32	1-104	81	41,76±50,09	1-129	89	58,55±72,38	0-180
Verres totaux	96	72,89±144,61	0-980	99	162,91±311,03	0-1920	89	251,74±648,92	0-498
Verres moyens	96	1,77±3,21	0-18	99	2,54±4,50	0-21	90	2,96±5,24	0-30
Jours de consommation	97	8,35±13,12	0-56	99	16,43±22,44	0-92	90	22,63±31,49	0-166
Verres/Jours de consommation	96	4,59±7,32	0-40	99	5,62±7,46	0-32	91	5,20±6,83	0-30
GGT(UI/L)	96	69,60±115,00	9-869	98	93,60±231,31	10-2030	89	141,35±393,21	11-348
Elasticité(kPa)	66	5,61±3,01	2,3-19,4	81	7,00±7,18	0-48,8	87	7,67±7,56	2,7-48
CAP(dB/m)	59	241,66±61,75	60,5-376,50	70	238,89±86,56	15,75-40	87	241,85±77,40	9,75-40

On a une augmentation progressive de l'élasticité, des GGT, du nombre moyen et total de verres de M2 à M4 sans que cela soit significatif d'un suivi à un autre.

Le CAP™ diminue de M2 à M4 puis réaugmente à M6.

III.3. En fonction d'abstinence et non abstinence (abstinence partielle, ou rechute) à chaque temps après le sevrage :

III.3.1. A M2



Tableau 11 : Evolution des variables entre Abstinent, non abstinent, et groupe partiel à M2

	Abstinent		Non abstinent		Non abstinent Partiel		p	
	N	M±ET	N	M±ET	N	M±ET	Entre abstinent et non abstinent partiels	Entre abstinent et non abstinent
CAP™(dB/m)	23	247,43±62,84	34	247,98±46,68	18	236,17±30,73	0,618	0,833
Elasticité(kPa)	28	5,27±2,73	36	6,01±3,24	19	5,37±2,70	0,328	0,080
GGT(UI/L)	32	47,90±65,66	44	78,27±98,67	24	91,87±61,95	0,01	0,024
Nombre total de verres	32	0,00±0,00	44	127,79±98,67	24	33,00±37,29	<0,001	<0,001
Nombre moyen de verres	32	0,00±0,00	44	3,25±3,39	24	0,83±1,04	<0,001	<0,001
Nombre de jours de consommation	33	0,00±0,00	44	15,36±13,02	24	9,29±11,81	<0,001	<0,001
Nombre de verres par jour de consommation	32	0,00±0,00	44	8,72±8,35	24	5,25±6,05	<0,001	<0,001

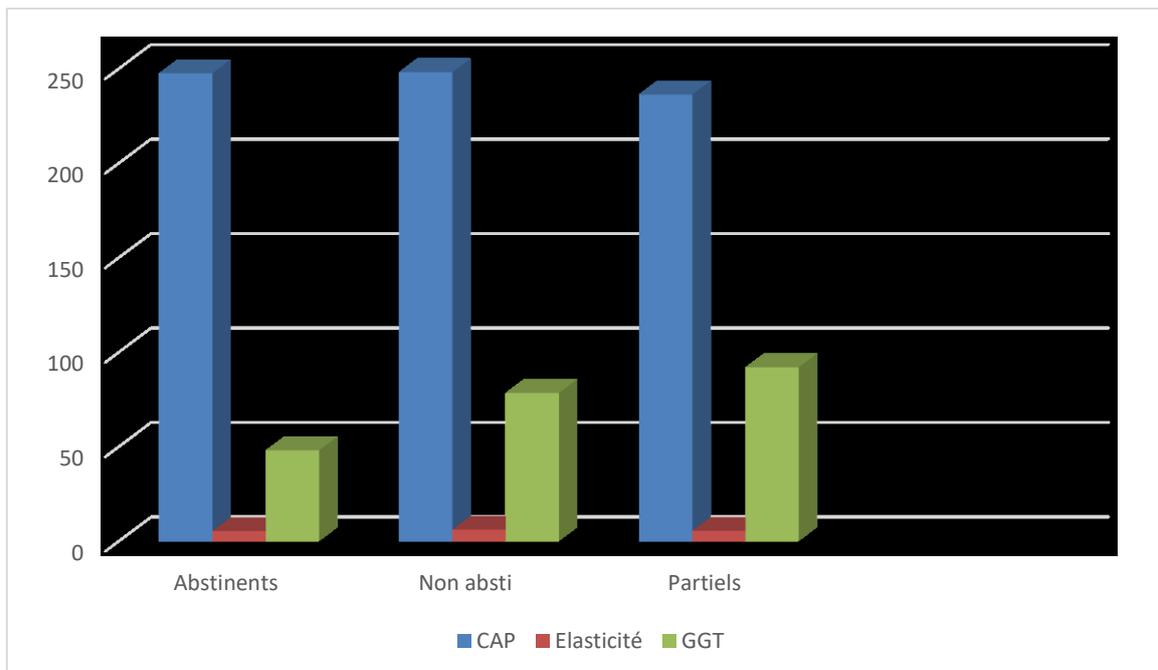


Figure 5 : Evolution du CAP™, de l'élasticité et des GGT chez les abstinent, non abstinent et groupe partiel à M2



Tableau 12 : Evolution des variables entre Abstinent, groupe rechute et groupe partiel à M2

	Abstinent		Non abstinent Rechute		Non abstinent Partiel		p	
	N	M±ET	N	M±ET	N	M±ET	Entre abstinent rechute et	Entre abstinent partiels rechute et
CAP™(dB/m)	23	247,43±62,84	16	261,25±58,04	18	236,17±30,73	0,221	0.095
Elasticité(kPa)	28	5,27±2,73	17	6,73±3,70	19	5,37±2,70	0,037	0.121
GGT(UI/L)	32	47,90±65,66	20	61,95±59,28	24	91,87±61,95	0,069	0.278
Nombre total de verres	32	0,00±0,00	20	241,55±117,10	24	33,00±37,29	<0,001	<0.001
Nombre moyen de verres	32	0,00±0,00	20	6,15±2,66	24	0,83±1,04	<0,001	<0.001
Nombre de jours de consommation	33	0,00±0,00	20	22,65±10,61	24	9,29±11,81	<0,001	<0.001
Nombre de verres par jour de consommation	32	0,00±0,00	20	12,90±8,94	24	5,25±6,05	<0,001	<0.001

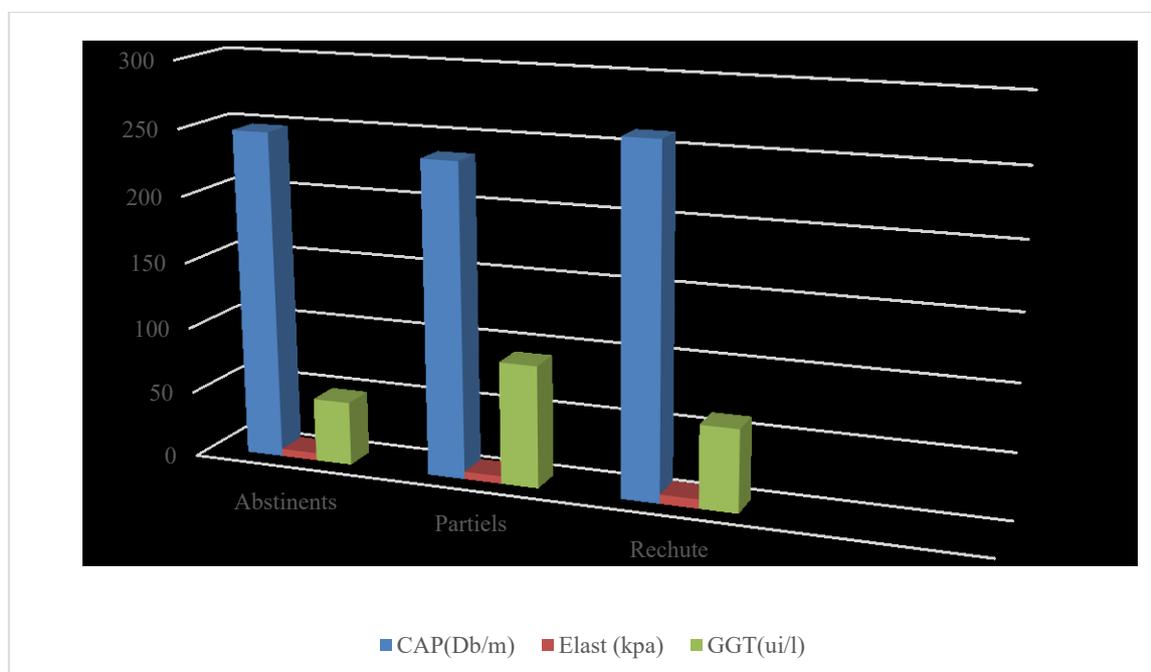


Figure 6 : Evolution du CAP™, élasticité et GGT chez les abstinent, abstinent partiels et groupe rechute à M2



Tableau 13 : Evolution des CDT chez les abstinent, non abstinent, les abstinent partiels et les non Abstinent rechute à M2

		Abstinent		Rechute		Partiel	
		Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui
CDT>seuil	Non	24	31	18	6	18	31
	Oui	20	1	6	14	6	1
p		<0,001		<0,001		0,035	

- Abstinent/non abstinent : pas de différence significative de l'élasticité ni du CAP™. Les GGT sont plus importants chez les non abstinent. Le taux de CDT supérieur à la normal est significativement plus importants chez les non abstinent.
- Abstinent/non abstinent partiels : la variation d'élasticité n'est pas significative ; par contre les GGT et les CDT sont significativement plus importants chez les non abstinent partiels.
- Non abstinent partiels /rechute : on ne note pas de différence significative.
- Abstinent /rechute : l'élasticité est différente selon la rechute, ce qui renforce l'idée qu'elle dépend de la quantité d'alcool consommée, et non de l'arrêt définitif.

III.3.2. A M4

Tableau 14 : Evolution des variables chez les abstinent, non abstinent, et les abstinent partiels à M4

	Abstinent		Non abstinent		Non abstinent partiels		p	
	N	M±ET	N	M±ET	N	M±ET	Entre abstinent et non abstinent	Entre Abstinent et abstinent partiels
CAP™(dB/m)	18	251,47±59,04	44	250,64±73,42	24	234,40±66,86	0,889	0,402
Elasticité(kPa)	23	6,64±6,01	50	6,74±7,37	28	5,23±3,28	0,991	0,678
GGT(UI/L)	23	77,17±169,51	54	77,19±110,56	31	54,94±54,78	0,009	0,026
Nombre total de verres	23	0,00±0,00	54	229,88±357,88	31	37,93±48,05	<0,001	<0,001
Nombre moyen de verres	23	0,00±0,00	54	3,41±4,58	31	0,58±0,88	<0,001	<0,001
Nombre de jours de consommation	23	0,00±0,00	54	22,46±23,23	31	9,38±11,84	<0,001	<0,001
Nombre de verres par jour de consommation	23	0,00±0,00	54	8,72±7,95	31	5,77±6,74	<0,001	<0,001



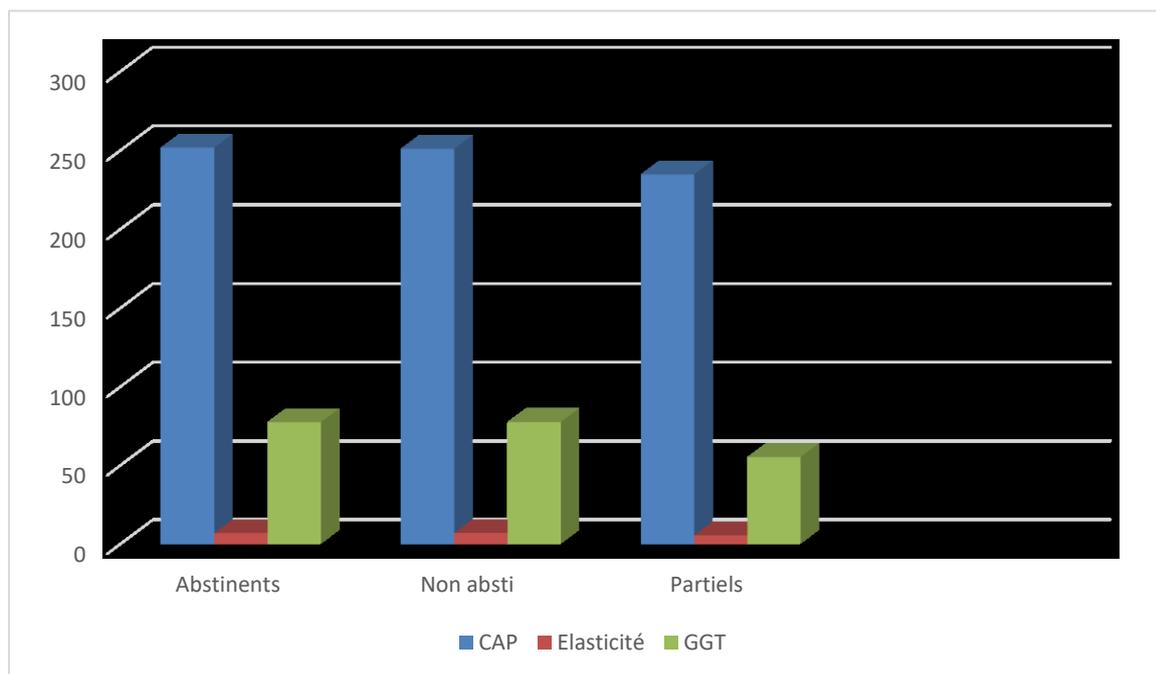


Figure 7 : Evolution du CAP™, de l'élasticité et des GGT chez les abstinentes, non abstinentes et non abstinentes partiels à M4

Tableau 15 : Evolution des variables chez les abstinentes, les abstinentes partiels et les non Abstinentes rechute à M4

	Abstinentes		Non abstinentes partiels		Non abstinentes rechutes		p	
	N	M±ET	N	M±ET	N	M±ET	Entre abstinentes et rechute	Entre partiel et rechute
CAP™(dB/m)	18	251,47±59,04	24	234,40±66,86	20	270,13±77,80	0,264	0.031
Elasticité(kPa)	23	6,64±6,01	28	5,23±3,28	22	8,65±10,29	0,413	0.142
GGT(UI/L)	23	77,17±169,51	31	54,94±54,78	23	107,17±154,0	0.003	0.098
Nombre total de verres	23	0,00±0,00	31	37,93±48,05	23	488,60±428,38	<0,001	<0.001
Nombre moyen de verres	23	0,00±0,00	31	0,58±0,88	23	7,22±4,80	<0,001	<0.001
Nombre de jours de consommation	23	0,00±0,00	31	9,38±11,84	23	40,08±23,32	<0,001	<0.001
Nombre de verres par jour de consommation	23	0,00±0,00	31	5,77±6,74	23	12,69±7,85	<0,001	<0.001



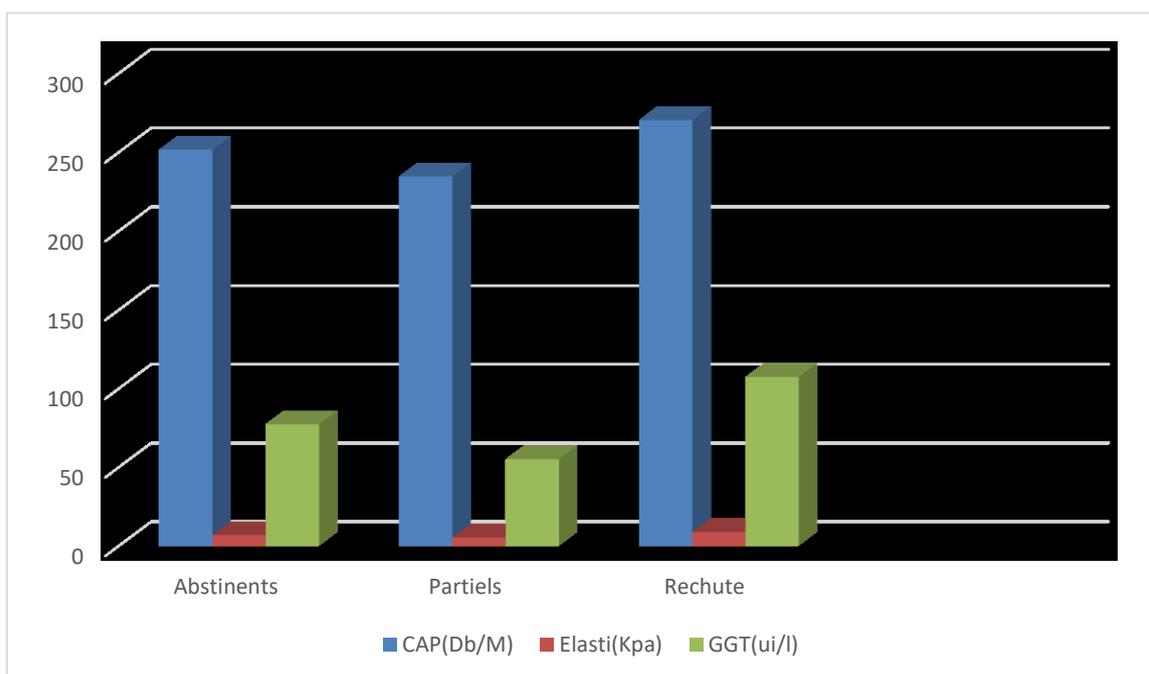


Figure 8 : Evolution du CAP™, de l'élasticité et des GGT chez les abstinent, les non abstinent partiels et groupe rechute à M4

Tableau 16 : Evolution des CDT chez les abstinent, non abstinent, les abstinent partiels et les non Abstinent rechute à M4

		Abstinent		Rechute		Partiel	
		Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui
CDT > seuil	Non	31	22	21	10	29	14
	Oui	23	1	10	13	4	7
p		<0,001		0,001		0,085	

A M4 : La variation d'élasticité ou de CAP™ n'est pas significative entre abstinent et non abstinent, par contre le taux de GGT est significativement plus élevé chez les non abstinent par rapport aux abstinent ; on observe le même résultat entre abstinent et abstinent partiels. Il existe significativement un taux de CDT supérieur au seuil pathologique chez les non abstinent ($p < 0,001$). La différence d'élasticité n'est pas significative entre les groupes partiels et rechute ; on note cependant un CAP™ plus élevé chez les patients qui ont rechuté. La différence du nombre de personnes avec des CDT supérieures au seuil de normalité n'est pas significative entre partiels et abstinent ($p = 0,085$). Une différence significative est observée pour le taux de CDT dans la répartition entre groupes de rechute ou non à M4 ($p = 0,001$).

Entre abstinent et rechute, on observe une disparition de la différence d'élasticité, alors que les GGT sont différentes et ne présentaient qu'une tendance à la différence à M2.



III.3.3. A M6

Tableau 17 : Evolution des variables chez les abstinents et non abstinents partiels à M6

	Abstinentes		Non abstinents		Non abstinents partiels		p	
	N	M±ET	N	M±ET	N	M±ET	Entre abstinents et non abstinents	Entre abstinents et abstinents partiels
CAP™(dB/m)	22	237,02±68,82	43	254,64±66,30	42	236,36±73,04	0,225	0,948
Elasticité(kPa)	22	7,07±7,34	43	7,72±7,86	42	7,50±8,48	0,506	0,574
GGT(UI/L)	24	51,66±89,14	44	195,26±534,29	45	83,73±139,12	0,009	0,071
Nombre total de verres	24	0,00±0,00	44	391,75±848,08	45	28,82±77,47	<0,001	<0,001
Nombre moyen de verres	24	0,00±0,00	45	4,20±5,60	46	0,43±1,29	<0,001	<0,001
Nombre de jours de consommation	24	0,00±0,00	45	34,15±35,34	46	7,08±14,31	<0,001	<0,001
Nombre de verres par jour de consommation	24	0,00±0,00	46	8,10±7,31	47	2,40±5,14	<0,001	0,002

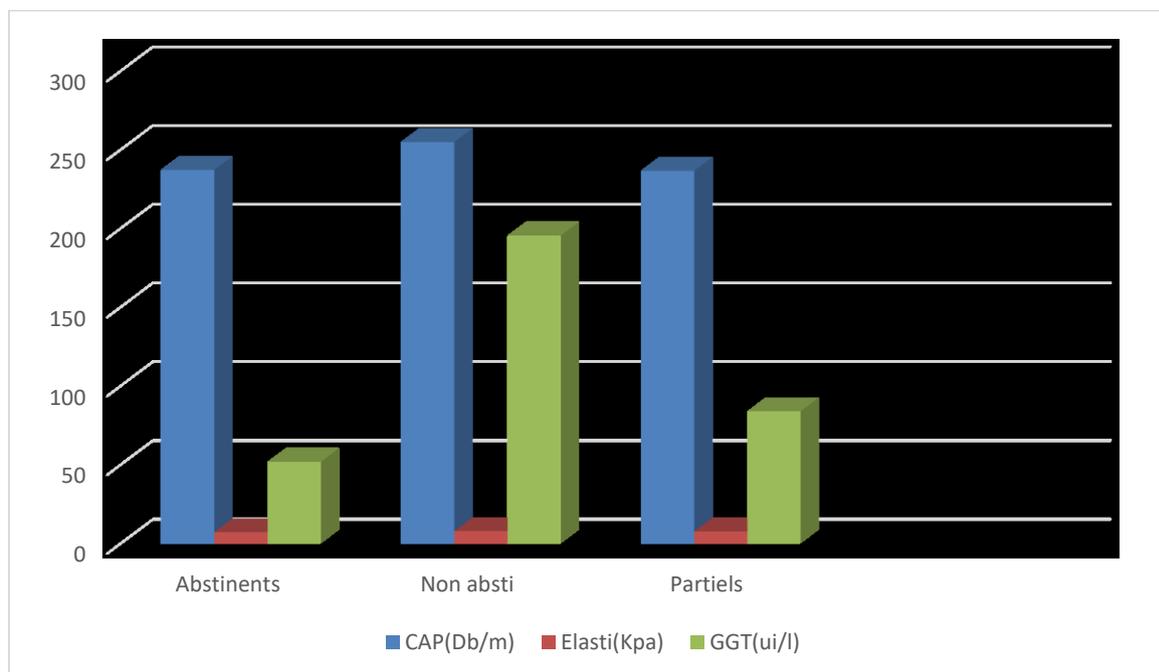


Figure 9 : Evolution CAP™, élasticité et GGT chez les abstinents, non abstinents et non abstinents partiels à M6

Tableau 18 : Evolution des variables chez les abstinents, non abstinents partiels et rechute à M6

	Abstinentes		Non abstinents partiels		Non rechute abstinents		p	
	N	M±ET	N	M±ET	N	M±ET	Entre abstinents et rechute	Entre partiel et rechute
CAP™(dB/m)	22	237,02±68,82	42	236,36±73,04	23	271,17±48,54	0.049	0.167
Elasticité(kPa)	22	7,07±7,34	42	7,50±8,48	23	7,50±7,64	0.296	0.951
GGT(Ui/L)	24	51,66±89,14	45	83,73±139,12	23	263,69±720,92	0.004	0.472
Nombre total de verres	24	0,00±0,00	45	28,82±77,47	23	693,04±1094,01	<0,001	<0.001
Nombre moyen de verres	24	0,00±0,00	46	0,43±1,29	23	7,34±6,21	<0,001	<0.001
Nombre de jours de consommation	24	0,00±0,00	46	7,08±14,31	23	52,65±38,24	<0,001	<0.001
Nombre de verres par jour de consommation	24	0,00±0,00	47	2,40±5,14	23	11,30±6,75	<0,001	0.002

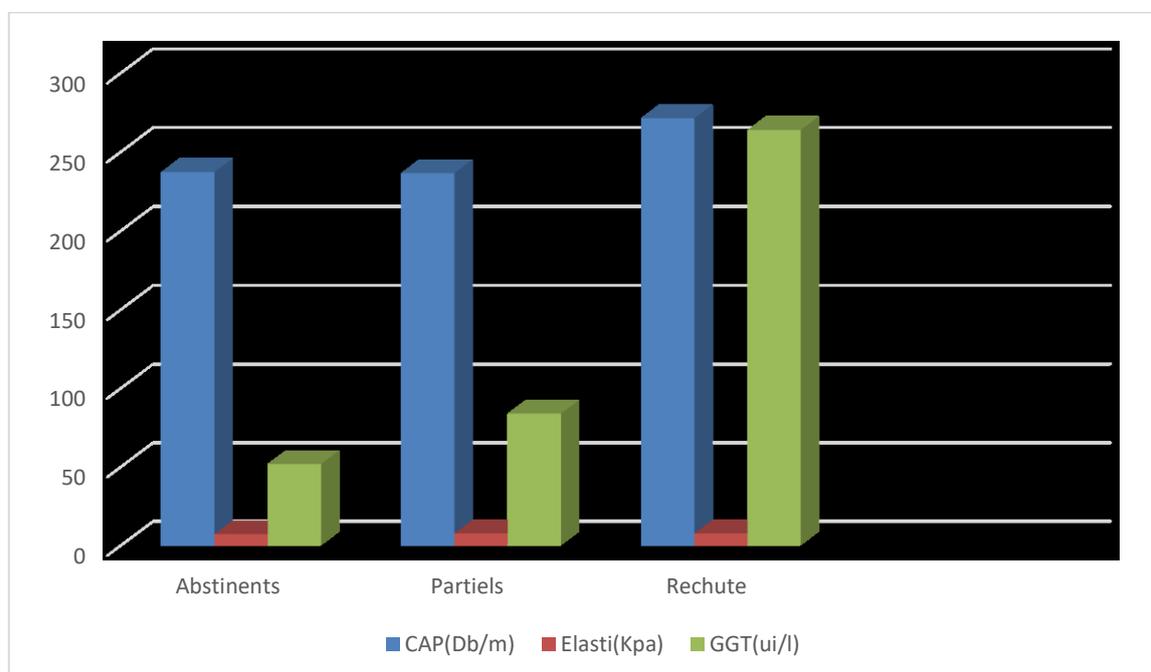


Figure 10 : Evolution du CAP™, de l'élasticité et des GGT chez les abstinents, non abstinents partiels et groupe rechute à M6



Tableau 19 : Evolution des CDT chez les abstinents, les abstinents partiels et les non Abstinents rechute à M4

		Abstinents		Rechute		Partiel	
		Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui
CDT>seuil	Non	23	24	35	12	24	10
	Oui	21	0	10	11	0	10
p		<0,001		0,051		<0,001	

Le taux de GGT est plus important chez les non abstinents.

Une différence significative est observée pour le taux de CDT dans la répartition entre groupes d'abstinents ou non à M6 ($p < 0,001$). On ne retrouve aucune différence significative entre les abstinents partiels et les non abstinents rechute dans tous les paramètres. Le nombre de personnes ayant un taux de CDT supérieur au seuil normal est significativement plus grand chez les abstinents partiels. Cette différence n'est pas significative entre groupe rechute ou non ($p = 0,051$).

Synthèse : l'abstinence en tant que telle n'est pas indicative. Il faut regarder en fonction de la consommation d'alcool, et cela fait partie des objectifs secondaires, c'est-à-dire rechercher un lien entre fibrose et un certain nombre de variables d'intérêt dans le TUA (Consommation déclarée d'alcool ou CDA, GGT, CDT, stéatose et traitements psychotropes)

Tableau 20 : Rapport entre présence ou absence de fibrose et la consommation d'alcool à l'inclusion

	Nombre total de verres	Nombre moyen de verres	Nombre de jours de consommation	Nombre de verres par jour de consommation
Pas de fibrose	856,04±727,90	14,01±11,87	49,39±15,70	16,29±11,74
Fibrose	814,58±590,57	13,25±9,48	55,00±16,10	14,42±8,93
p	0,877	0,877	0,063	0,638



Tableau 21 : Evolution de la fibrose en fonction de la consommation d'alcool à M2

	Nombre total de verres	Nombre moyen de verres	Nombre de jours de consommation	Nombre de verres par jour de consommation
Pas de fibrose	74,98±129,20	1,89±3,18	8,50±12,30	4,70±7,64
Fibrose	80,28±112,52	2,14±3,07	10,71±15,58	4,85±7,28
p	0,916	0,833	0,883	0,933

Tableau 22 : Rapport entre fibrose et consommation d'alcool à M4

	Nombre total de verres	Nombre moyen de verres	Nombre de jours de consommation	Nombre de verres par jour de consommation
Pas de fibrose	149,37±261,26	2,30±3,73	15,98±22,59	6,16±7,76
Fibrose	239,41±552,33	3,25±6,29	15,91±22,36	6,33±8,93
p	0,970	0,783	0,946	0,904

Tableau 23 : Rapport entre consommation d'alcool et fibrose à M6

	Nombre total de verres	Nombre moyen de verres	Nombre de jours de consommation	Nombre de verres par jour de consommation
Pas de fibrose	182,41±434,79	2,27±3,60	20,66±29,31	4,88±6,28
Fibrose	564,21±1303,03	5,21±8,22	33,71±45,30	8,64±9,55
p	0,166	0,272	0,317	0,151

Même si le nombre de jours à tendance à être plus importants chez ceux avec une fibrose, on ne retrouve pas de différence significative entre le nombre de verre totaux, le nombre moyen de verres, les jours de consommation et le nombre de verres par jour de consommation et ceux qui ont une fibrose et ceux qui en sont exempts en début de sevrage, à M2, M4 ou M6. Il n'existe pas de lien général entre l'existence d'une fibrose (élasticité > 8.7kPa) et les caractéristiques de consommation d'alcool.



III.4. Recherche de lien entre fibrose et GGT et CDT

Tableau 24 : Rapport entre fibrose et GGT

	M0	M2	M4	M6
	GGT	GGT	GGT	GGT
Pas de fibrose	110,28±159,77	53,43±57,41	40,05±32,97	43,01±34,58
Fibrose	471,58±422,11	199,85±198,20	264,67±247,80	525,57±882,51
p	<0.001	<0.001	0,1	<0.001

Le taux de GGT est significativement plus important chez les patients avec une fibrose sauf à M4.

Tableau 25 : Rapport entre fibrose et CDT

Nbre avec CDT anormale	M0	M2	M4	M6
Fibrose	8	4	4	6
Sans fibrose	57	15	20	15
p	0.763	0.182	1.000	0.353

Aucun lien n'est retrouvé entre les catégories de fibrose ou les valeurs d'élasticité et le marqueur de consommation alcoolique CDT.

III.5. Différence d'élasticité en fonction du traitement

Tableau 26 : Evolution de l'élasticité en fonction de l'introduction ou non d'un nouveau traitement

	Elasticité inclusion	Elasticité M2	Elasticité M4	Elasticité M6
Nouveau traitement (n)	7,30±10,50 (42)	5,77± 3,22 (21)	6,01±4,95 (34)	7,10±6,78 (25)
Pas de nouveau traitement dans les 2 mois précédents (n)	7,03± 7,39 (64)	5,64± 2,97 (43)	7,31±8,30 (39)	7,67±8,12 (41)
Total	7,14± 8,71	5,69±3,03	6,71± 6,93	7,45± 7,59
p	0,032	0,678	0,503	0,583



L'élasticité à M0 est significativement plus élevée chez les patients qui ont reçu un nouveau traitement dans les deux derniers mois précédant le sevrage. On ne retrouve pas cette différence à M2, M4 ou M6.

Tableau 27 : Evolution de l'élasticité selon l'introduction ou non d'un nouvel antidépresseur

	Elasticité	Elasticité M2	Elasticité M4	Elasticité M6
Pas de nouvel Antidépresseur (n)	6,97±7,29 (66)	5,59± 2,96 (44)	7,19±8,11 (41)	7,56±8,05 (42)
Nouvel Antidépresseur (n)	7,41± 10,75 (40)	5,90± 3,24 (20)	6,09±5,09 (32)	7,25±6,88 (24)
Total	7,14± 8,71	5,69±3,03	6,71± 6,93	7,45± 7,59
p	0,034	0,971	0,544	0,841

L'élasticité est plus élevée chez les patients avec un nouvel antidépresseur en début de sevrage. On ne retrouve pas cette augmentation à M2, M4 et M6.

Tableau 28 : Evolution de l'élasticité en fonction de l'introduction ou non d'un nouveau neuroleptique

	Elasticité	Elasticité M2	Elasticité M4	Elasticité M6
Pas de nouveau NL (n)	7,21±8,87 (102)	5,73± 3,04 (63)	6,76±7,01 (71)	7,51±7,63 (65)
Nouveau NL (n)	5,22± 1,31 (4)	3,20 (1)	4,70±1,69 (2)	3,40 (1)
Total	7,14± 8,71	5,69±3,03	6,71± 6,93	7,45± 7,59
p	0,921	0,188	0,854	0,212

Seule une personne avec un nouveau neuroleptique est retrouvée dans les analyses à M2 et M6. Les effectifs étant faibles, nous ne pouvons conclure à la signification des valeurs de probabilité, et concluons qu'il n'y a pas de différence d'élasticité selon l'introduction d'un nouveau neuroleptique.

L'élasticité ne varie pas de façon significative avec l'introduction d'un nouveau neuroleptique.



Synthèse des principaux résultats

L'abstinence en tant que telle n'est pas indicative pour l'évolution de l'élasticité hépatique après sevrage à l'alcool dans notre échantillon. En regardant cette évolution en fonction d'un certain nombre de variables d'intérêt dans le TUA (Consommation déclarée d'alcool ou CDA, GGT, CDT, stéatose et traitement psychotropes), il n'est pas non plus retrouvé de lien général entre l'existence d'une fibrose (élasticité > 8.7kPa) et les caractéristiques de consommation d'alcool (nombre de verre totaux, le nombre moyen de verres, les jours de consommation et le nombre de verres par jour de consommation) que ce soit à M2, M4 ou M6, même si le nombre de jours à tendance à être plus importants chez ceux avec une fibrose. La CDT non plus ne semble pas varier significativement avec la fibrose.

L'élasticité à M0 est significativement plus élevée chez les patients qui ont reçu un nouveau traitement dans les deux derniers mois précédant le sevrage. On ne retrouve pas cette différence à M2, M4 ou M6.

L'élasticité est plus élevée chez les patients avec un nouvel antidépresseur en début de sevrage. On ne retrouve pas cette augmentation à M2, M4 et M6.

Les GGT sont supérieurs aux seuils normaux chez les patients porteurs de fibrose.

Sans considérer les liens avec la fibrose, le taux de GGT est significativement plus important chez les non abstinents et une différence significative est observée pour le taux de CDT dans la répartition entre groupes d'abstinents ou non à M6 ($p < 0,001$).



IV. QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION

IV.1. Résultats principaux

L'âge moyen de la population (45,24) est représentatif de la population générale selon les rapports de l'INSEE[99]. C'est une population jeune, suivie en psychiatrie depuis plus de 8 ans et qui a déjà eu au moins trois sevrages ce qui implique trois échecs de tentative d'abstinence. Il est comparable à celui de la population de Gelsi et al. (47,2)[95] ; c'est une population plus jeune que celle de Mueller et al. (55.8 ± 10.8)[94].

Dans cet échantillon il est observé une surreprésentation d'hommes par rapport aux femmes ; ces résultats sont en accord avec l'étude menée par Nubukpo et al[100] qui ont démontré qu'il y'avait plus d'hommes que de femmes présentant un TUA. Cette surreprésentation d'homme est également retrouvée chez Gelsi et al[95] ainsi que chez Mueller et al[94].

Les résultats des échelles psychométriques sont en faveur d'une dépression et d'une anxiété légères avec MADRS[101] et HAM-A. Les symptômes dépressifs sont régulièrement associés à la dépendance à l'alcool et disparaissent le plus souvent après le sevrage (Dano et al, 2014)[102] ; la dépendance est confirmée par un AUDIT de plus de 28 .

C'est une population jeune, avec un IMC moyen normal (24,51) ; ceci est un avantage car les risques de comorbidités somatiques sont moins élevés (HTA, diabète...) limitant les risques de stéatohépatite qui peut influencer la valeur de l'élasticité. En comparaison, la population de Trabut et al[92] avait une population avec un IMC à 23,7 à l'inclusion, celle de Gelsi et al. 22,1[95].

A l'inclusion, notre population consommait en moyenne 136,8g/l d'alcool ; une consommation plus importante que la moyenne de la population de Gelsi et al. (100g/l) mais moins importante que Mueller et al. (144,1g/l) et Trabut et al. (150g/l). Cette consommation journalière moyenne est près de cinq fois les doses recommandées selon les repères de l'HAS[6].

Nous avons choisi comme critère d'inclusion, la dépendance à l'alcool selon le DSM-IV ; c'est également le cas de Gelsi et al[95].

Nous avons choisi de considérer comme abstinent tout patient ayant déclaré n'avoir consommé aucun verre d'alcool dans l'intervalle de temps entre deux examens. C'est une définition assez stricte que d'autres études n'ont pas exigée. Les patients ont été considérés comme abstinents s'ils étaient totalement sobres au moins 90% du temps entre les deux Fibroscan dans l'étude menée par Edouard Bardou-Jacquet et al[93].

L'élasticité moyenne au premier Fibroscan était de 7,14($\pm 8,74$), elle était de 5,61($\pm 3,01$) à M2, 7($\pm 7,18$) à M4 et 7,67($\pm 7,56$) à M6 ; soit en dessous des valeurs de fibrose sévère.

A M2 et M6, le CAP™ montrait un stade de stéatose inférieur à S2 chez les abstinents et les non abstinents alors qu'à M4, on est dans une stéatose S2 chez les abstinents et les non abstinents.

A M4 on a une augmentation significative du CAP™ chez les patients qui ont rechuté sans une augmentation associée de l'élasticité.

Dans notre étude le Fibroscan ne met pas en évidence une différence d'élasticité hépatique entre abstinents et non abstinents. Plus on s'éloigne du sevrage, plus l'élasticité augmente.



Selon la probabilité choisie ($p < 0,05$) nous ne pouvons pas conclure que l'élasticité est meilleure chez les non abstinents, mais à M6, l'élasticité a tendance à augmenter progressivement d'abstinents, abstinents partiels à non abstinents.

Le statut de consommation d'alcool (abstinents/non abstinents) ne rend pas bien compte des différences d'élasticité.

Le Fibroscan dans notre échantillon ne met pas en évidence de différence d'élasticité hépatique entre abstinents et non abstinents partiels ou entre les non abstinents partiels et ceux qui ont rechuté.

Par contre il met en évidence la différence entre abstinents et groupe rechute, dont les consommations sont bien plus marquées que pour le groupe rechute partielle. Le Fibroscan a un intérêt dans le suivi proche du sevrage (≤ 2 mois) ; il pourrait être un indice supplémentaire pour savoir si le patient est abstinents ou s'il a repris des consommations importantes.

La présence de fibrose n'est pas significativement liée au nombre de verres moyens consommés, au nombre total de verres ou au nombre de verres par jour de consommation en début de sevrage ou à distance ; cependant la fibrose tend à varier en fonction du nombre de jours de consommation d'alcool.

Nous ne retrouvons pas comme dans la littérature une baisse significative de l'élasticité chez les abstinents par rapport aux non abstinents. Cela peut s'expliquer par le fait qu'à distance du sevrage on a un effectif de patients non abstinents plus important que les abstinents alors qu'à quelques jours du sevrage on a une plus grande proportion de patients qui n'ont pas encore repris les consommations d'alcool. Gelsi et al[95] font une comparaison entre abstinents et non abstinents à J8 30 et 60 ; Bardou-jacquet et al[93] ont pris entre une et quatre semaines d'intervalle entre deux examens ; les autres études avaient un intervalle de moins de 15 jours entre deux examens.

On pourrait aussi envisager une sous-estimation de l'élasticité lors du premier Fibroscan (seuil de détection de fibrose trop haute...) ce qui fait qu'on a peu d'évolution lors des Fibroscan suivants. Gianni et al[96] avaient montré dans leur étude que l'élasticité hépatique baissait de $-2.6 (\pm 5.5)$ kPa chez les abstinents à un mois de sevrage mais ils avaient utilisé 7kPa comme seuil de présence de fibrose ce qui est bas par rapport à notre seuil de 7,8kPa. Badou-jacquet et al ont considéré comme seuils $\geq 5,9$ kPa S1 et à 7,8kPa on était déjà au stade S2. Mueller et al ont considéré un stade F3 à 8kPa. Trabut et al[92] ont considéré 5,9kPa comme seuil de présence de fibrose.

Dans notre étude, nous retrouvons à M2, une augmentation de la moyenne d'élasticité dans le groupe rechute. Cette augmentation est significative ($p = 0,031$). Bardou-Jacquet et al[93] retrouvent dans leur étude une augmentation de l'élasticité chez 45% de ceux qui ont rechuté et une baisse chez 54% dans un intervalle de quatre semaines.

Il est donc suggéré par cette étude, qu'une consommation non excessive et occasionnelle d'alcool n'est pas un facteur d'aggravation de la fibrose. On ne note pas une augmentation de l'élasticité hépatique chez les abstinents partiels. De nombreux patients font le souhait de juste diminuer leurs consommations. De nombreux addictologues travaillent dans ce sens avec eux car la rechute est fréquente chez les patients abstinents ; travailler sur une réduction des consommations pourrait être une solution pour lutter contre la MAF.



Dans cette population sans comorbidité somatique, les GGT et les CDT diminuent avec l'abstinence. On a une diminution des GGT chez les abstinents à M2, M4, M6 par rapport aux non abstinents ; à M2, M4 par rapport aux abstinents partiels et à M4, M6 par rapport au groupe rechute.

Il existe un lien entre fibrose et taux de GGT ; les GGT sont supérieurs aux seuils normaux chez les patients porteurs de fibrose. Cependant on ne retrouve pas ce lien à M4. Cela s'explique peut-être par l'existence d'un patient cirrhotique dans le groupe des abstinents. Nos résultats sont en accord avec l'étude de Bardou et al[93] qui suggère que la rigidité hépatique est corrélée aux GGT. Gelsi et al[95] ont également montré que les résultats de la rigidité hépatique sont corrélées à GGT à distance du sevrage.

On ne retrouve pas de lien entre fibrose et taux de CDT. Dans l'étude de Gelsi et al, l'élasticité était corrélée au CDT à J8 et J30 mais pas à J60.

L'introduction d'un nouveau traitement a une influence sur l'élasticité en début de sevrage. Cette influence n'est pas retrouvée à distance du sevrage. Les antidépresseurs font partie des traitements qui influencent la fibrose en début de sevrage. Les lésions hépatiques induites par les médicaments sont la quatrième cause de dommages hépatiques dans les pays industrialisés occidentaux [103]. Les lésions hépatiques induites par les antidépresseurs sont rares mais peuvent être sévères et irréversibles[104]. Une étude menée a montré qu'un test hépatique est rarement effectué par des psychiatres chez des patients déprimés nécessitant un médicament antidépresseur. L'évaluation et les observations des test hépatiques de base au cours des six premiers mois d'un traitement antidépresseur peuvent être utiles pour la détection des patients souffrant d'une maladie hépatique préexistante et l'identification précoce des cas de lésions hépatiques induites par les antidépresseurs[105].

IV.2. Limites de l'étude

Les faiblesses de l'étude relèvent de variables dont nous n'avons pas toujours la maîtrise : patient ne se rendant pas au rendez-vous, prises d'autres substances psychoactives, CDA non fiable.

Cette étude comporte quelques biais :

1. Nous avons retenu le seuil de moins de 7,8kPa comme seuil d'absence de fibrose ; cependant dans plusieurs études, on retrouve déjà une fibrose F1 à partir de 7 kPa. L'absence de recommandations en matière de seuils d'élasticité dans la MAF peut générer un biais dans la sélection des patients avec une fibrose.
2. Les résultats obtenus dans le cadre de cette étude ont été recueillis pour une population spécifique ; des consommateurs chroniques d'alcool ayant contacté le service psychiatrique de l'hôpital.
3. La sélection géographique : l'étude a été faite dans un seul centre ; à Limoges ; c'est une population spécifique d'une région donnée. Il est difficile d'extrapoler les résultats à toute la France. Le limousin fait partie des régions où l'on consomme le plus d'alcool[106].
4. Nous n'avons pas tenu compte de plusieurs comorbidités addictives qu'on peut retrouver chez les patients avec un TUA : tabac, cannabis, autres drogues. Ces substances peuvent influencer l'élasticité hépatique. Le cannabis, et dans une moindre mesure, la fumée du tabac ou l'utilisation de la méthadone et de la



buprénorphine sont des facteurs aggravants connus de la fibrose chez les patients atteints d'hépatite C[107]. L'injection de drogues est un problème de santé mondial concernant environ 16 millions personnes et est une cause principale de la transmission de l'hépatite C et B[108]. L'ecstasy (MDMA:3,4-méthylènedioxyméthamphétamine) est un inducteur potentiel de défaillance hépatique aiguë bien connue[109]. Plus rarement, l'ecstasy seule, ou en association avec la consommation de cocaïne, peut provoquer une hépatite chronique et une cirrhose[110].

5. Les perdus de vue : sur les 129 patients inclus, l'élasticité est mesurée chez 64 patients à M2, 73 à M4 et 65 à M6. Au final on a peu de patients au cours du suivi, la population finale est donc peu représentative.
6. La déclaration de non consommation d'alcool comme seul facteur d'abstinence : on ne peut pas être sûre de la véracité des déclarations. Il nous aurait fallu un outil plus fiable de détection de l'abstinence comme un test urinaire ou sanguin.

Notre étude même si elle comporte des biais permet de mieux appréhender l'utilité du Fibroscan en addictologie.

IV.3. Recommandations aux médecins généralistes

Des études ont déjà montré l'intérêt du Fibroscan en médecine générale dans le dépistage d'une fibrose hépatique chez des patients avec un trouble de l'usage de l'alcool[111].

Avec le virage ambulatoire des sevrages alcool, de plus en plus de médecins généralistes vont être confrontés aux TUA et à leurs conséquences somatiques. Il est indispensable pour nous médecins généralistes, d'avoir des conduites à tenir lors d'un sevrage ainsi que sur les suivis en consultation de ville.

Aux médecins généralistes, nous recommandons l'utilisation du Fibroscan comme outil de surveillance de l'évolution hépatique dans la MAF dans certaines conditions :

1. Il est recommandé de prescrire le Fibroscan chez des patients qui ont une consommation éthylique ancienne. Plus la consommation est ancienne plus le risque de fibrose est important. La rigidité hépatique s'installe avec les années de consommations. Il n'est pas nécessaire de réaliser le fibroscan dans un trouble de l'usage de l'alcool récent.
2. L'usage du Fibroscan s'il n'est pas intéressant sur le long terme peut l'être sur le plus court terme (M2). Les patients qui rechutent après un sevrage présente un risque accru de fibrose par rapport aux abstinents à court terme (≤ 2 mois). En cas de rechute il est intéressant de refaire le Fibroscan dans un délai de deux mois.
3. L'intérêt du Fibroscan se voit également dans la surveillance d'une fibrose dans le cadre d'une consommation contrôlée. La consommation contrôlée a pour objectif de permettre le retour à une consommation non dommageable pour la santé, les niveaux de risque étant définis par les seuils de consommation. La réduction ou l'arrêt de la consommation sont bénéfiques pour la santé en permettant une amélioration relativement rapide de l'état de santé somatique et des comorbidités psychiatriques. Le passage de 14 à 11 verres par jour diminue la mortalité de plus de 10 fois par rapport à la diminution de 3 à 0 verres[112].



4. Le Fibroscan correspond à un élément motivationnel pour les patients. A travers notre expérience personnelle et à travers la littérature, on note que le fait d'expliquer aux patients qu'ils ont une fibrose hépatique à travers les résultats du Fibroscan et de leur expliquer l'implication est un moyen concret qui motive leur abstinence.
5. La dépression liée à l'alcool à long terme est connue ; la plupart des patients avec un TUA présente un syndrome dépressif et nous leur prescrivons le plus souvent un traitement antidépresseur ; il est conseillé de réaliser le Fibroscan chez ces patients car les antidépresseurs ont tendance à générer une fibrose hépatique surtout avec une comorbidité addictive. L'humeur dépressive est très fréquente immédiatement après le sevrage de l'alcool. En France, les recommandations sont d'attendre 2-4 semaines après le sevrage de l'alcool avant d'introduire un traitement antidépresseur, à moins que les symptômes soient aigus et intenses avec un risque de comportement suicidaire[100].
6. Les GGT peuvent être utilisés pour le suivi des patients abstinents ; c'est un examen simple peu coûteux. L'augmentation des GGT en cas de reprise des consommations d'alcool est un moyen simple de suivre la consommation de nos patients s'ils n'ont pas d'autres comorbidités somatiques.



Conclusion

Notre étude porte sur l'utilité du Fibroscan dans la prise en charge des patients avec un trouble de l'usage de l'alcool. Le Fibroscan est un moyen assez performant et non invasif de diagnostic de fibrose qui est largement utilisé dans les hépatites virales et qui n'est pas encore assez utilisé dans la MAF.

Tous les patients qui boivent de manière excessive ne développent pas une cirrhose. Seuls, en effet 20%, des patients alcooliques développent une cirrhose au cours du temps. Or, dans un certain nombre de cas, ni la clinique, ni la biologie ne laissent suspecter l'existence de celle-ci. La fibrose évolue inévitablement vers la cirrhose si elle n'est pas prise en charge rapidement d'où la nécessité de vulgariser les moyens de sa détection rapide.

Le Fibroscan permet de poser un diagnostic de cirrhose avec une valeur prédictive positive de 97.6% et ce, dès la première consultation d'alcoologie[113]. Il est nécessaire d'étudier l'intérêt du Fibroscan après sevrage.

L'objectif principal de notre étude était de comparer l'évolution hépatique entre abstinents et non abstinents à distance du sevrage par Fibroscan.

Nos objectifs secondaires étaient d'analyser l'évolution hépatique entre abstinents et non abstinents partiels et voir le lien qui existe entre fibrose hépatique et consommation d'alcool.

Notre étude n'a pas permis de démontrer que les personnes abstinentes après un sevrage ont une récupération hépatique meilleure par rapport aux résultats du Fibroscan. Cependant nous avons trouvé une meilleure récupération hépatique chez les abstinents par rapport au groupe rechute à deux mois du sevrage. Nous avons aussi mis en évidence le fait que l'élasticité hépatique n'est pas plus importante chez les abstinents partiels par rapport aux abstinents d'où l'intérêt d'une consommation contrôlée. Une réduction conséquente de la consommation comme objectif intermédiaire dans le cadre d'un soin personnalisé selon le désir du patient demeure tout à fait appropriée.

Notre étude montre que la baisse de GGT est un bon indicateur de non consommation d'alcool.

La plupart des études déjà menées s'attachaient à l'évolution de l'élasticité hépatique à quelques jours du sevrage. Notre étude permet une exploration plus large ; nous partons du début du sevrage jusqu'à 6 mois, ce qui permet de mieux apprécier l'évolution dans le temps.

A partir de nos résultats, nous recommandons l'utilisation du Fibroscan dans le suivi de la MAF chez les patients avec un TUA au cas par cas.

Actuellement, le Fibroscan est pris en charge par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie(CPAM) uniquement chez les malades suivis pour une hépatite C, et il n'est donc pas remboursé dans les autres indications, ce qui peut limiter son utilisation en alcoologie.

Il est nécessaire de poursuivre son développement dans d'autres pathologies, telles que la MAF pour que la CPAM puisse rembourser l'examen dans ces indications.

L'élaboration de recommandations pour l'utilisation du Fibroscan dans le diagnostic précoce et le suivi de la MAF par l'HAS, répondrait à un réel besoin des professionnels et permettrait



une meilleure reconnaissance de cette pathologie. Pour arriver à cela, les études menées peuvent être d'une grande aide.

Le Fibroscan est un examen complémentaire récent. Mêmes si des recherches antérieures ont été faites, d'autres sont à poursuivre. La recherche menée par le CH Esquirol a permis de récolter des données scientifiques non négligeables dans la prise en charge et le suivi des pathologies hépatiques dans les TUA.



Références bibliographiques

- [1] S. Guérin, A. Laplanche, A. Dunant, et C. Hill, « Alcohol-attributable mortality in France », *Eur J Public Health*, vol. 23, n° 4, p. 588-593, août 2013.
- [2] « Alcool - Synthèse des connaissances - OFDT ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/alcool/>. [Consulté le: 22-nov-2017].
- [3] WORLD HEALTH ORGANIZATION et INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, « Attributable Causes of Cancer in France in the year 2000 ». IARC Working Group Reports Volume 3, 2007.
- [4] INSERM, « Alcool et santé », *INSERM*, mars-2016. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alcool-et-sante>.
- [5] F. Saint-Maurice et L. Møller, « Numéro thématique—L'alcool, toujours un facteur de risque majeur pour la santé en France Special issue—Alcohol remains a major risk factor for health in France », n° BEH 16-17-18 / 7 mai 2013.
- [6] HAS, « Outil d'aide au repérage précoce et intervention brève : alcool, cannabis, tabac chez l'adulte. Rapport d'élaboration ». HAS, déc-2014.
- [7] « COMITÉ OMS D'EXPERTS DES PROBLÈMES LIÉS À LA CONSOMMATION D'ALCOOL », Genève, OMS Série de rapports techniques ; no. 944, Octobre 2006.
- [8] S. P. France et Institut National du Cancer, « Avis d'experts relatif à l'évolution du discours public en matière de consommation d'alcool en France ». 04-mai-2017.
- [9] S. Belgherbi, C. Mutatayi, et C. Palle, « Les repères de consommation d'alcool: les standards mis en question », *Saint-Denis, OFDT*, 2015.
- [10] Fondation pour la recherche en alcoologie – synthèse « Seuils de consommation », « Les seuils de consommation d'alcool ». 06-janv-2017.
- [11] C. Berr *et al.*, « Alcool: effets sur la santé », Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), 2001.
- [12] N. Hiroi et S. Agatsuma, « Genetic susceptibility to substance dependence », *Molecular Psychiatry*, vol. 10, n° 4, p. 336, avr. 2005.
- [13] A. Lingford-Hughes et D. Nutt, « Neurobiology of addiction and implications for treatment », *The British Journal of Psychiatry*, vol. 182, n° 2, p. 97-100, févr. 2003.
- [14] Y. Lurie, M. Webb, R. Cytter-Kuint, S. Shteingart, et G. Z. Lederkremer, « Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis », *World J Gastroenterol*, vol. 21, n° 41, p. 11567-11583, nov. 2015.
- [15] par E. Faure, « L'alcoolisme », *CADUCEE.NET*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.caducee.net/DossierSpecialises/toxicologie/alcoolisme.asp>.
- [16] P. H.-J. Aubin, C. Gillet, et A. Rigaud, « Mésusage de l'alcool dépistage, diagnostic et traitement », *Alcoologie et Addictologie*, vol. 37, n° 1, p. 5–84, 2015.
- [17] R. F. Anton, « Carbohydrate-deficient transferrin for detection and monitoring of sustained heavy drinking: What have we learned? Where do we go from here? », *Alcohol*, vol. 25, n° 3, p. 185-188, nov. 2001.



- [18] ANAES/Service des Références Médicales, « Lecture critique de l'hémogramme : valeurs seuils à reconnaître comme probablement pathologiques et principales variations non pathologiques ». sept-1997.
- [19] M. Salaspuro, « Carbohydrate-deficient transferrin as compared to other markers of alcoholism: a systematic review », *Alcohol*, vol. 19, n° 3, p. 261–271, 1999.
- [20] Pavlov CS, Casazza G, Semenistaia M, Nikolova D, Tsochatzis E, Liusina E, Ivashkin VT, Gluud C, « L'échographie pour le diagnostic de cirrhose alcoolique chez les personnes atteintes d'une maladie alcoolique du foie | Cochrane ». 02-mars-2016.
- [21] Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, « FMPMC-PS - Objectifs en Hépatogastro-Entérologie - Niveau DCEM1 et internat », *Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/gastro/POLY.Chp.6.7.html>.
- [22] N. Dali-Youcef, J.-L. Schlienger, « Métabolisme de l'alcool ». 03-févr-2012.
- [23] C. Silvain, C. Chagneau-Derrode, « Métabolisme de l'éthanol ». Masson, 01-janv-2006.
- [24] F. Teixeira-Clerc, « Effets hépatiques de l'alcool », *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, vol. 50, n° 2, p. 94-102, avr. 2015.
- [25] V. A. Ramchandani, W. F. Bosron, et T. K. Li, « Research advances in ethanol metabolism », *Pathologie Biologie*, vol. 49, n° 9, p. 676-682, janv. 2001.
- [26] B. V. Plapp, K. G. Leidal, B. P. Murch, et D. W. Green, « Contribution of Liver Alcohol Dehydrogenase to Metabolism of Alcohols in Rats », *Chem Biol Interact*, vol. 234, p. 85-95, juin 2015.
- [27] A. I. Cederbaum, « ALCOHOL METABOLISM », *Clin Liver Dis*, vol. 16, n° 4, p. 667-685, nov. 2012.
- [28] V. Koppaka *et al.*, « Aldehyde Dehydrogenase Inhibitors: a Comprehensive Review of the Pharmacology, Mechanism of Action, Substrate Specificity, and Clinical Application », *Pharmacol Rev*, vol. 64, n° 3, p. 520-539, juill. 2012.
- [29] H. J. Edenberg, « The Genetics of Alcohol Metabolism: Role of Alcohol Dehydrogenase and Aldehyde Dehydrogenase Variants », *Alcohol Res Health*, vol. 30, n° 1, p. 5-13, 2007.
- [30] I. Rusyn et R. Bataller, « ALCOHOL AND TOXICITY », *J Hepatol*, vol. 59, n° 2, p. 387-388, août 2013.
- [31] E. Baraona et C. S. Lieber, « Effects of ethanol on lipid metabolism », *J. Lipid Res.*, vol. 20, n° 3, p. 289-315, mars 1979.
- [32] S. A. Hannou, « Rôle du régulateur du cycle cellulaire p16INK4a dans le développement du diabète de type 2 et dans les maladies métaboliques du foie gras ou NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease): rôle de p16INK4a dans le contrôle de la néoglucogenèse hépatique et dans le développement de la stéatose hépatique non alcoolique. », Université du Droit et de la Santé-Lille II, 2014.
- [33] F. Lainé, P. Brssot, Y. Deugnier, « Hépatopathies stéatosiques dysmétaboliques ou foie métabolique ». Masson, nov-2011.
- [34] N. Goossens *et al.*, « Stéatohépatite alcoolique : nouveautés 2012 », *Revue Médicale Suisse*, Rev Med Suisse 2012.



- [35] « Hépatopathie alcoolique (hors cirrhose) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.snfge.org/content/hepatopathie-alcoolique-hors-cirrhose>. [Consulté le: 16-août-2017].
- [36] A. Pariente, « Stéatoses hépatiques ». *Encycl Méd Chir(Elsevier, Paris).AKOS Encyclopedie Pratique de Médecine*, 4-0364, 1998, 1p.
- [37] L. Sabbah, Éd., « 274 - Maladie alcoolique du foie », in *Méga Guide STAGES IFSI (2e édition)*, Paris: Elsevier Masson, 2015, p. 878-880.
- [38] P. Mathurin, A. Louvet, et S. Dharancy, « Prise en charge de l'hépatite alcoolique sévère », *Post'U*, p. 185–190, 2012.
- [39] J.-B. Trabut, V. Thépot, P. Sogni, et S. Pol, « Hépatite alcoolique aiguë », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 33, n° 6, p. 311-317, juin 2012.
- [40] M.-J. Ramond *et al.*, « A Randomized Trial of Prednisolone in Patients with Severe Alcoholic Hepatitis », *New England Journal of Medicine*, vol. 326, n° 8, p. 507-512, févr. 1992.
- [41] E. Akriviadis, R. Botla, W. Briggs, S. Han, T. Reynolds, et O. Shakil, « Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial », *Gastroenterology*, vol. 119, n° 6, p. 1637-1648, déc. 2000.
- [42] P. Mathurin, S. Dharancy, M. Malapel, P. Deltenre, F. Texier, et J.-C. Paris, « Hépatite alcoolique : données physiopathologiques et perspectives thérapeutiques », *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, vol. 28, n° 5, Supplement 1, p. 103-111, mai 2004.
- [43] Dr. Rodolphe Sobesky, Claire Mony, « Alcool et foie », *Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse*, 06-oct-2014. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/alcool-et-foie.HTML>. [Consulté le: 11-sept-2017].
- [44] S. Dharancy, « Facteurs pronostiques - Hépatite alcoolique », *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, vol. 30, n° 4, p. 559, avr. 2006.
- [45] P. Mathurin, A. Louvet, et S. Dharancy, « Hépatite alcoolique aiguë : quelle prise en charge en 2007 ? », *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, vol. 32, n° 5, Part 2, p. S179-S181, mai 2008.
- [46] M. BOURLIÈRE, « Comment évaluer la fibrose hépatique en dehors de la PBH ? » FMPC, POST'U – Paris-2005.
- [47] « Fibrose et Cirrhose Hépatique », *Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse*, 14-août-2014. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/cirrhose.html>. [Consulté le: 21-sept-2017].
- [48] Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Burroughs AK, Ivashkin VT, Glud C, « L'élastométrie impulsionnelle pour mesurer la fibrose et la cirrhose hépatique chez des personnes ayant une maladie alcoolique du foie », *Cochrane*, 22-janv-2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.cochrane.org/fr/CD010542/l elastometrie-impulsionnelle-pour-mesurer-la-fibrose-et-la-cirrhose-hepatique-chez-des-personnes-ayant-une-maladie-alcoolique-du-foie>. [Consulté le: 21-sept-2017].



- [49] P. Hallouët, « FICHE 173 - Insuffisance hépatique (cirrhose) », in *Méga Mémo IFSI (2e édition)*, Paris: Elsevier Masson, 2016, p. 1208-1213.
- [50] NASRALLAH Daniel Frédéric, « Evaluation de l'état nutritionnel chez les patients ayant une pathologie en rapport avec une consommation alcoolique chronique », UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7, 2014.
- [51] D. Muster, J. Valfrey, et H. Kuntzmann, « Médicaments psychotropes en stomatologie et en odontologie », *EMC - Stomatologie*, vol. 1, n° 3, p. 175-192, sept. 2005.
- [52] « Médicaments psychotropes - Synthèse des connaissances - OFDT ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/medicaments-psychotropes/>. [Consulté le: 19-nov-2017].
- [53] M. Sabaté *et al.*, « Risk of acute liver injury associated with the use of drugs: a multicentre population survey », *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 25, n° 12, p. 1401-1409, juin 2007.
- [54] G. Danan, J. Bernuau, X. Moullot, C. Degott, et D. Pessayre, « Amitriptyline-Induced Fulminant Hepatitis », *DIG*, vol. 30, n° 3, p. 179-184, 1984.
- [55] A. J. Remy, D. Larrey, G. P. Pageaux, J. Ribstein, J. Ramos, et H. Michel, « Cross hepatotoxicity between tricyclic antidepressants and phenothiazines », *Eur J Gastroenterol Hepatol*, vol. 7, n° 4, p. 373-376, avr. 1995.
- [56] K. Sedky, R. Nazir, A. Joshi, G. Kaur, et S. Lippmann, « Which psychotropic medications induce hepatotoxicity? », *General Hospital Psychiatry*, vol. 34, n° 1, p. 53-61, janv. 2012.
- [57] S. G. Kornstein, R. S. McIntyre, M. E. Thase, et M. Boucher, « Desvenlafaxine for the treatment of major depressive disorder », *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol. 15, n° 10, p. 1449-1463, juill. 2014.
- [58] H. M. Soliman, H. M. Wagih, S. A. Algaidi, et A. H. Hafiz, « Histological evaluation of the role of atypical antipsychotic drugs in inducing non-alcoholic fatty liver disease in adult male albino rats (light and electron microscopic study) », *Folia biologica*, vol. 59, n° 5, p. 173, 2013.
- [59] M. Hummer, M. Kurz, I. Kurzthaler, H. Oberbauer, C. Miller, et W. W. Fleischhacker, « Hepatotoxicity of Clozapine », *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 17, n° 4, p. 314-317, août 1997.
- [60] I. E. Hajj, A. I. Sharara, et D. C. Rockey, « Subfulminant liver failure associated with quetiapine », *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, vol. 16, n° 12, p. 1415, déc. 2004.
- [61] A. E. Bryant et F. E. Dreifuss, « Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986 », *Neurology*, vol. 46, n° 2, p. 465-469, janv. 1996.
- [62] S. Higuchi *et al.*, « Metabolic Activation and Inflammation Reactions Involved in Carbamazepine-Induced Liver Injury », *Toxicol Sci*, vol. 130, n° 1, p. 4-16, nov. 2012.
- [63] A. J. Makin, S. Fitt, R. Williams, et J. S. Duncan, « Fulminant hepatic failure induced by lamotrigine. », *BMJ*, vol. 311, n° 7000, p. 292, juill. 1995.
- [64] D. C. Rockey, S. H. Caldwell, Z. D. Goodman, R. C. Nelson, et A. D. Smith, « Liver biopsy », *Hepatology*, vol. 49, n° 3, p. 1017-1044, mars 2009.



- [65] S. Restellini, L. Spahr, et Netgen, « Les tests non invasifs de fibrose vont-ils remplacer la biopsie hépatique ? » *Revue Médicale Suisse*, juin-2012.
- [66] Christophe Pilette, Vincent Croquet, Eric Vuillemin, Frédéric Oberti, Paul Calès, « Diagnostic précoce et non invasif de la cirrhose du foie ». juin-1999.
- [67] J.-F. Cadranel, « Que reste-t-il des indications de la ponction biopsie hépatique? », *Post'U FMC-HGE*, p. 231–237, 2011.
- [68] « Ponction biopsie hépatique (PBH) – Réalisation pratique et indications – FMC-HGE ». .
- [69] par les Drs Jonas SCHREIBER* et Christophe MORENO, « L'élastographie par FIBROSCAN® : un outil simple et pratique pour évaluer la fibrose hépatique », *La Revue de la Médecine Générale n°338*, déc. 2016.
- [70] J.-B. Trabut, V. Thépot, B. Terris, P. Sogni, B. Nalpas, et S. Pol, « Évaluation pronostique de la maladie alcoolique du foie : comment et pourquoi ? », *La Presse Médicale*, vol. 43, n° 2, p. 124-134, févr. 2014.
- [71] T. Poynard *et al.*, « Validation of liver fibrosis biomarker (FibroTest) for assessing liver fibrosis progression: Proof of concept and first application in a large population », *Journal of Hepatology*, vol. 57, n° 3, p. 541-548, sept. 2012.
- [72] J. Vergniol et V. de Ledinghen, « Diagnostic non invasif de la fibrose hépatique : modalités pratiques d'utilisation des marqueurs sanguins et du FibroScan », *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, vol. 33, n° 4, p. 334-344, avr. 2009.
- [73] E. Chanteloup, « Diagnostic de la cirrhose et évaluation de sa gravité par FibroScan® », Thèse d'exercice, Université de Bordeaux II, 1970-2013, France, 2005.
- [74] J.-Y. Scoazec, « La ponction-biopsie hépatique : quelle place aujourd'hui dans la prise en charge du patient ? », *Annales de Pathologie*, vol. 30, n° 6, p. 464-469, déc. 2010.
- [75] P. Bedossa et T. Poynard, « An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group », *Hepatology*, vol. 24, n° 2, p. 289-293, août 1996.
- [76] C. Bureau, « évaluer la fibrose: Pourquoi? Comment? Pour qui? », *Post'U FMC-HGE*, p. 245–257, 2010.
- [77] « EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis », *Journal of Hepatology 2015 vol. 63 j 237–264*.
- [78] P. Calès *et al.*, « A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis », *Hepatology*, vol. 42, n° 6, p. 1373-1381, déc. 2005.
- [79] P. Halfon *et al.*, « Comparison of test performance profile for blood tests of liver fibrosis in chronic hepatitis C », *Journal of Hepatology*, vol. 46, n° 3, p. 395-402, mars 2007.
- [80] T. Poynard *et al.*, « Applicability and precautions of use of liver injury biomarker FibroTest. A reappraisal at 7 years of age », *BMC Gastroenterology*, vol. 11, p. 39, avr. 2011.
- [81] P. Calès *et al.*, « FibroMeters: A family of blood tests for liver fibrosis with high diagnostic performance and applicability in clinical practice », *Pathologie-biologie*, vol. 57, p. 459-62, sept. 2009.



- [82]L. Castera, « Le FibroScan: un nouvel outil pour l'évaluation non invasive de la fibrose au cours des maladies chroniques du foie », *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, vol. 14, n° 2, p. 90–98, 2007.
- [83]L. Taibi et J. Guéchet, « Évaluation non invasive de la fibrose hépatique », *Revue Francophone des Laboratoires*, vol. 2017, n° 491, p. 38–44, 2017.
- [84]E. Nguyen-Khac, « Résultats et place du Fibroscan® dans le diagnostic non invasif de la fibrose hépatique », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 28, n° 2, p. 94-102, févr. 2007.
- [85]P. Melin, M. Schoeny, A. Dacon, A. Gauchet, et M. Diebold, « Intérêt du FibroScan en consultation d'alcoologie », *Alcoologie et addictologie*, vol. 37, p. 191–196, 2005.
- [86]M. Fraquelli *et al.*, « Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease », *Gut*, vol. 56, n° 7, p. 968-973, juill. 2007.
- [87]P. D. Poggio et S. Colombo, « Is transient elastography a useful tool for screening liver disease? », *World J Gastroenterol*, vol. 15, n° 12, p. 1409-1414, mars 2009.
- [88]K. Arda, N. Ciledag, B. K. Aribas, E. Aktas, et K. Köse, « Quantitative assessment of the elasticity values of liver with shear wave ultrasonographic elastography », *Indian J Med Res*, vol. 137, n° 5, p. 911-915, mai 2013.
- [89]J. F. L. Cobbold et S. D. Taylor-Robinson, « Liver stiffness values in healthy subjects: Implications for clinical practice », *Journal of Hepatology*, vol. 48, n° 4, p. 529-531, avr. 2008.
- [90]P. Lahmek, N. Meunier, L. Michel, H.-J. Aubin, et S. Balester-Mouret, « Utilisation de l'élastométrie hépatique comme outil de dépistage de la fibrose hépatique dans un service d'addictologie », *La Presse Médicale*, vol. 43, mars 2014.
- [91]P. Nahon *et al.*, « Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease », *Journal of Hepatology*, vol. 49, n° 6, p. 1062-1068, déc. 2008.
- [92]J.-B. Trabut *et al.*, « Rapid Decline of Liver Stiffness Following Alcohol Withdrawal in Heavy Drinkers », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 36, n° 8, p. 1407-1411, août 2012.
- [93]L. L. Edouard Bardou-Jacquet et C. L. L. H, « Effect of alcohol consumption on liver stiffness measured by transient elastography », *World Journal of Gastroenterology*, vol. 19, n° 4, p. 516-522, janv. 2013.
- [94]S. Mueller *et al.*, « Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis », *World J. Gastroenterol.*, vol. 16, n° 8, p. 966-972, févr. 2010.
- [95]E. Gelsi *et al.*, « Effect of Detoxification on Liver Stiffness Assessed by Fibroscan® in Alcoholic Patients », *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, vol. 35, n° 3, p. 566-570, mars 2011.
- [96]E. Gianni, P. Forte, V. Galli, G. Razzolini, G. Bardazzi, et V. Annesse, « Prospective Evaluation of Liver Stiffness Using Transient Elastography in Alcoholic Patients Following Abstinence », *Alcohol Alcohol*, vol. 52, n° 1, p. 42-47, janv. 2017.



- [97] Izabella Pokorski , Yang Wu , Martin Weltman , Guy D. Eslick, « Effects of Alcohol and Abstinence on Liver Stiffness as measured by... by Assoc. Prof. Martin Weltman ». AASLD LiverLearning®. Weltman M., nov-2015.
- [98] « Alcool & Santé », *INSERM*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alcool-sante>.
- [99] « Âge moyen et âge médian de la population en 2017 | Insee ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381476>. [Consulté le: 04-déc-2017].
- [100] P. Nubukpo *et al.*, « A prospective hospital study of alcohol use disorders, comorbid psychiatric conditions and withdrawal prognosis », *Annals of General Psychiatry*, vol. 15, n° 1, déc. 2016.
- [101] J.-P. Olié, T. Gallarda, et E. Duaux, *Le livre de l'interne - Psychiatrie (2e ed.)*. Lavoisier, 2012.
- [102] C. Dano, F. Le Geay, et M. Brière, « Diagnostic et prise en charge des troubles de l'usage d'alcool : données récentes », *L'Encéphale*, vol. 40, n° 3, p. 276-285, juin 2014.
- [103] D. Schuster et C. L. and T. Langer, « Why Drugs Fail - A Study on Side Effects in New Chemical Entities », *Current Pharmaceutical Design*, 30-sept-2005. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.eurekaselect.com/61178/article>. [Consulté le: 27-déc-2017].
- [104] C. S. Voican, E. Corruble, S. Naveau, et G. Perlemuter, « Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians », *Am J Psychiatry*, vol. 171, n° 4, p. 404-415, avr. 2014.
- [105] C. S. Voican, S. Martin, C. Verstuyft, E. Corruble, G. Perlemuter, et R. Colle, « Liver Function Test Abnormalities in Depressed Patients Treated with Antidepressants: A Real-World Systematic Observational Study in Psychiatric Settings », *PLoS One*, vol. 11, n° 5, mai 2016.
- [106] F. Beck, S. Legleye, O. Le Nézet, et S. Spilka, « Atlas régional des consommations d'alcool 2005 », *Données Inpes/OFDI. Ed. Inpes*, 2008.
- [107] C. Hézode *et al.*, « Daily Cannabis Use: A Novel Risk Factor of Steatosis Severity in Patients With Chronic Hepatitis C », *Gastroenterology*, vol. 134, n° 2, p. 432-439, févr. 2008.
- [108] B. M. Mathers *et al.*, « Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review », *The Lancet*, vol. 372, n° 9651, p. 1733-1745, nov. 2008.
- [109] J. A. Henry, K. J. Jeffreys, et S. Dawling, « Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") », *The Lancet*, vol. 340, n° 8816, p. 384-387, août 1992.
- [110] A. Payancé, B. Scotto, J.-M. Perarnau, A. de Muret, et Y. Bacq, « Severe chronic hepatitis secondary to prolonged use of ecstasy and cocaine », *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, vol. 37, n° 5, p. e109-e113, nov. 2013.
- [111] D. Mennecier *et al.*, *Intérêt du FibroScan® en médecine générale dans le dépistage d'une fibrose hépatique chez des patients alcoolodépendants*. 2014.



- [112] J. Rehm et J. Patra, « Different guidelines for different countries? On the scientific basis of low-risk drinking guidelines and their implications », *Drug and Alcohol Review*, vol. 31, n° 2, p. 156-161, mars 2012.
- [113] A. Lamproye, J. Belaiche, et J. Delwaide, « Le Fibroscan: une nouvelle méthode d'évaluation non invasive de la fibrose hépatique », *Revue Médicale de Liège*, vol. 62, p. 68–72, 2007.
- [114] L. Nézet, « Les drogues à 17 ans: analyse de l'enquête ESCAPAD 2014 », 2015.



Annexes

Annexe 1. : Questionnaire AUDIT	81
Annexe 2. Questionnaire BDI.....	82
Annexe 3. Verre standard	83
Annexe 4. Pyramide de skinner	84
Annexe 5. Demande d'un examen de Fibroscan.....	85



Annexe 1. : Questionnaire AUDIT

	0	1	2	3	4	Score
1. Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?	jamais	<1 fois/mois	2 à 4 fois/mois	2 à 3 fois/semaine	> 4 fois/semaine	
2. Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 ou 8	10 ou plus	
3. Avec quelle fréquence buvez-vous six verres ou plus lors d'une occasion particulière ?	jamais	<1 fois/mois	1 fois/mois	1 fois/semaine	tous les jours ou presque	
4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?	jamais	<1 fois/mois	1 fois/mois	1 fois/semaine	tous les jours ou presque	
5. Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	jamais	<1 fois/mois	1 fois/mois	1 fois/semaine	tous les jours ou presque	
6. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu besoin d'un premier verre pour pouvoir démarrer après avoir beaucoup bu la veille ?	jamais	<1 fois/mois	1 fois/mois	1 fois/semaine	tous les jours ou presque	
7. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?	jamais	<1 fois/mois	1 fois/mois	1 fois/semaine	tous les jours ou presque	
8. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?	jamais	<1 fois/mois	1 fois/mois	1 fois/semaine	tous les jours ou presque	
9. Avez-vous été blessé par quelqu'un d'autre, ou quelqu'un d'autre a-t-il été blessé parce que vous aviez bu ?	jamais	<1 fois/mois	1 fois/mois	1 fois/semaine	tous les jours ou presque	
10. Un parent, un ami, un médecin ou un autre soignant s'est-il inquiété de votre consommation d'alcool ou a-t-il suggéré que vous la réduisiez ?	jamais	<1 fois/mois	1 fois/mois	1 fois/semaine	tous les jours ou presque	
Total						

Un total supérieur à 9 évoque une consommation nocive d'alcool.

Un total supérieur à 13 évoque une dépendance à l'alcool

Annexe 2. Questionnaire BDI

Beck's Depression Inventory

This depression inventory can be self-scored. The scoring scale is at the end of the questionnaire.

1.
 - 0 I do not feel sad.
 - 1 I feel sad
 - 2 I am sad all the time and I can't snap out of it.
 - 3 I am so sad and unhappy that I can't stand it.
2.
 - 0 I am not particularly discouraged about the future.
 - 1 I feel discouraged about the future.
 - 2 I feel I have nothing to look forward to.
 - 3 I feel the future is hopeless and that things cannot improve.
3.
 - 0 I do not feel like a failure.
 - 1 I feel I have failed more than the average person.
 - 2 As I look back on my life, all I can see is a lot of failures.
 - 3 I feel I am a complete failure as a person.
4.
 - 0 I get as much satisfaction out of things as I used to.
 - 1 I don't enjoy things the way I used to.
 - 2 I don't get real satisfaction out of anything anymore.
 - 3 I am dissatisfied or bored with everything.
5.
 - 0 I don't feel particularly guilty
 - 1 I feel guilty a good part of the time.
 - 2 I feel quite guilty most of the time.
 - 3 I feel guilty all of the time.
6.
 - 0 I don't feel I am being punished.
 - 1 I feel I may be punished.
 - 2 I expect to be punished.
 - 3 I feel I am being punished.
7.
 - 0 I don't feel disappointed in myself.
 - 1 I am disappointed in myself.
 - 2 I am disgusted with myself.
 - 3 I hate myself.
8.
 - 0 I don't feel I am any worse than anybody else.
 - 1 I am critical of myself for my weaknesses or mistakes.
 - 2 I blame myself all the time for my faults.
 - 3 I blame myself for everything bad that happens.
9.
 - 0 I don't have any thoughts of killing myself.
 - 1 I have thoughts of killing myself, but I would not carry them out.
 - 2 I would like to kill myself.
 - 3 I would kill myself if I had the chance.
10.
 - 0 I don't cry any more than usual.
 - 1 I cry more now than I used to.
 - 2 I cry all the time now.
 - 3 I used to be able to cry, but now I can't cry even though I want to.



Annexe 3. Verre standard

1 verre d'alcool
=
10 g d'alcool pur
=

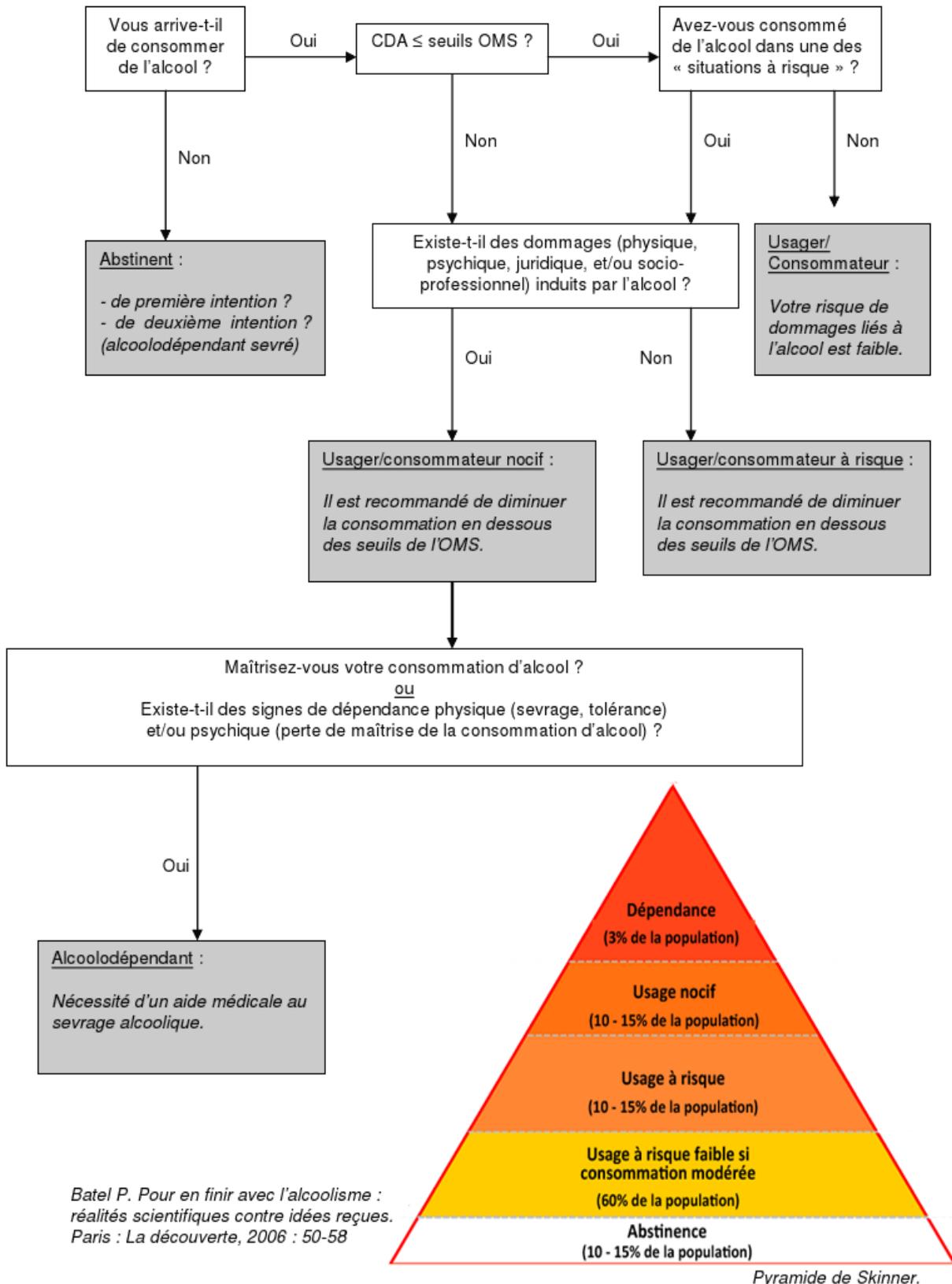


ballon de vin 12° (10 cl)	verre de pastis 45° (2,5 cl)	verre de whisky 40° (2,5 cl)	coupe de champagne 12° (10 cl)	verre d'apéritif 18° (7 cl)	1/2 de bière 5° (25 cl)
---------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------



Annexe 4. Pyramide de skinner

Savoir « placer » un patient sur la pyramide de Skinner



Annexe 5. Demande d'un examen de Fibroscan

DEMANDE D'EXAMEN PAR FIBROSCAN

Pôle d'addictologie en Limousin (P.A.L. du C.H. Esquirol)

PATIENT : NOM..... Prénom :.....
Date de naissance :...../...../..... Homme Femme
Poids :.....kg Taille :.....cm IMC :.....

Quel est le motif de l'examen ?

Hépatite Virale C Hépatite Virale B Hémochromatose
Consommation d'alcool Autre Précisez

Merci de préciser s'il existe des facteurs de risque de développement de fibrose hépatique ?

Consommation d'alcool ? OUI NON
Si oui la quantité est évaluée à : <20 g/j 20 à 40 g/j 40 à 60 g/j > 60 g/j

Consommation de tabac ? OUI NON *Si oui la quantité est évaluée à.....équivalent paquet / an*

Consommation de cannabis ? OUI NON

Consommation d'autres toxiques ? OUI NON

Si oui merci de préciser.....
.....

Traitement médicamenteux ? OUI NON

Si oui lequel (vous pouvez joindre une copie de l'ordonnance)
.....

Le patient a-t-il bénéficié d'un bilan hépatique OUI NON

Si oui vous pouvez joindre une copie du bilan ou nous indiquer les valeurs des

- Transaminases ASAT-TGO.....UI/l date du bilan...../...../.....

- Transaminases ASAT-TGO.....UI/l date du bilan...../...../.....

- γ GT.....UI/l plaquettes..... TP.....

Le patient a-t-il eu un fibrotest ou un fibromètre ? OUI NON

Si oui : date :/...../..... Résultat du score Metavir : A=..... F=.....

La demande : Médecin traitant U.F. du C.H. Esquirol Numéro d'UF :.....

Nom du demandeur : Docteur..... Nom d'UF :.....

ADRESSE
.....

Date de la demande/...../.....

Signature

Version 5 du 16 février 2010 secrétariat

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Utilité du Fibroscan chez les patients avec un trouble de l'usage de l'alcool

Objectif : comparer l'évolution hépatique à travers l'élasticité en fonction de l'abstinence (abstinents/non abstinents) à distance du sevrage par Fibroscan.

Méthode : les variables quantitatives seront décrites selon moyenne \pm écart type, et les variables qualitatives seront décrites en pourcentage et effectifs. Deux ou plusieurs groupes sont comparés en utilisant les tests non paramétriques de Mann Whitney pour les variables quantitatives et le test de Chi2 pour les variables qualitatives ou le test de Fischer en cas d'effectifs faibles. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SPSS. Une probabilité < 0.05 est considérée comme significative. Un temps minimal de deux mois est prévu entre deux examens. L'examen est réalisé aux suivis M2, M4 et M6.

Résultats : 129 patients ont été inclus dans l'étude Fibroscan : 104 hommes (80,6%) et 25 femmes (19,4%). L'âge moyen est de 45.8 (\pm 9.7) années. La consommation moyenne d'alcool est de 136,8g/l.

Il n'y a pas de différence significative de la moyenne élastique entre abstinents et non abstinents ou entre abstinents et non abstinents partiels à M2, M4, M6.

On note une augmentation significative de l'élasticité dans le groupe rechute à M2. Les GGT diminuent entre abstinents et non abstinents/abstinents partiels/rechute à M4.

Conclusion : on retrouve un intérêt du Fibroscan dans la surveillance hépatique chez les patients qui ont rechuté et dans la consommation contrôlée.

Mots-clés : Fibroscan, Trouble de l'usage de l'alcool, sevrage, abstinence, élasticité hépatique...

Usefulness of Fibroscan in patients with alcohol use disorder

Aim: to compare the liver evolution through stiffness according to abstinence (abstinent / non-abstinent) at a distance from weaning by Fibroscan.

Method: Quantitative variables will be described by mean \pm standard deviation, and qualitative variables will be described as percentages and numbers. Two or more groups are compared using Mann Whitney's non-parametric tests for quantitative variables and the CHI2 test for the qualitative variables or Fischer's test in the case of low numbers. The analyses were carried out with the SPSS software. A probability < 0.05 is considered significant. A minimum time of two months is expected between two exams. The examination is carried out at the M2, M4 and M6 follow-ups for those not leaving study and included in J0 of the main study.

Results: 129 patients were included in the study: 104 males (80.6%) and 25 women (19.4%). The average age is 45.8 (\pm 9.7) years. The average alcohol consumption is 136, 8 g/L. There is no significant difference in the stiffness mean between abstinent and non-abstinent or between abstinent and partial relapse group at M2, M4, M6. There is a significant increase in stiffness in the relapse group at M2.

GGT decrease between groups abstinent and non-abstinent/partial relapse/relapse at M4

Conclusion: the Fibroscan interest in hepatic surveillance was found in patients who relapsed and in controlled consumption.

Keywords: Fibroscan, Alcohol use disorder, Withdrawal, abstinence, Liver stiffness

