



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2019

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Facteurs de risque de maladie du foie liée à l'alcool :  
Étude monocentrique rétrospective française chez 1736 patients**

Présentée et soutenue publiquement le 15 Octobre 2019 à 18 heures  
au Pôle Recherche de la Faculté de Médecine de Lille

**Par Flavien Dautrecque**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Philippe Mathurin**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Sébastien Dharancy**

**Madame le Docteur Sylvie Deuffic-Burban**

**Monsieur le Docteur Olivier Ménard**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur Alexandre Louvet**

**Travail du Service des Maladies de l'Appareil Digestif, Hôpital Claude  
Huriez, Centre Hospitalier Universitaire de Lille**

---



## **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :

Celles-ci sont propres à leurs auteurs.



## Table des matières

<b>Table des matières</b>	1
<b>Abréviations</b>	3
<b>Résumé</b>	4
<b>Introduction</b>	6
1. Alcool & pathologies	6
2. Consommation d'alcool en France	6
3. Facteurs de risque	7
a. L'alcool	7
b. Le sexe	8
c. L'âge	9
d. L'indice de masse corporelle	9
e. Le tabac	10
f. Les autres substances	10
g. Les autres variables	11
4. Diagnostic	11
a. Paraclinique	11
b. Histologie	12
c. Marqueurs non invasifs	12
5. Pronostic	13
6. Objectifs de l'étude	13
<b>Matériels et méthodes</b>	15
1. Patients	15
2. Données recueillies	15
3. Critères de jugement	18

4. Analyse statistique	18
<b>Résultats</b>	20
1. Population d'étude	20
2. Facteurs de risque de maladie du foie liée à l'alcool	24
a. Facteurs de risque de cirrhose	24
b. Facteurs de risque d'hépatite alcoolique	26
3. Profil biologique	28
<b>Discussion</b>	32
<b>Conclusion</b>	37
<b>Bibliographie</b>	38

## Abréviations

ASAT : Aspartate Aminotransférase

ALAT : Alanine Aminotransférase

CAP : Controlled Attenuation Parameter

CRP : Protéine C-réactive

GGT : Gamma-Glutamyltransférase

HA : Hépatite alcoolique

IMC : Indice de Masse Corporelle

OR : Odds Ratio

PAL : Phosphatases Alcalines

RR : Risque Relatif

TP : Temps de prothrombine

VGM : Volume Globulaire Moyen

## Résumé

### Contexte

L'alcool est responsable de près de 50% des hépatopathies en France. Parmi les consommateurs excessifs, seuls 90% développent une stéatose et 10 à 20% développent une cirrhose, soulignant le rôle des cofacteurs de progression de la maladie.

L'hépatite alcoolique est une lésion particulièrement associée à la survenue de la cirrhose mais son diagnostic est difficile sans réaliser de biopsie.

### Objectifs

L'objectif principal de notre travail était l'étude des facteurs associés à la présence d'une cirrhose ou d'une hépatite alcoolique.

L'objectif secondaire était la comparaison des profils biologiques permettant d'évoquer le diagnostic d'hépatite alcoolique.

### Matériels et méthodes

Entre 1982 et 1997, tous les patients hospitalisés à l'hôpital Antoine Béclère (Clamart, France) et présentant une maladie du foie liée à l'alcool étaient inclus dans une cohorte prospective avec recueil des données sociodémographiques, cliniques et biologiques. Une biopsie hépatique était proposée à tous les patients.

### Résultats

L'analyse portait sur 1736 sujets. 72,58% des patients étaient des hommes et l'âge moyen était de  $49,98 \pm 11,83$  ans. La consommation moyenne quotidienne d'alcool était de  $139,78 \pm 100,41$  g/j.

34,85% des patients étaient cirrhotiques dont 58,68% avec une décompensation, 23,62%



étaient atteints d'hépatite alcoolique dont 67,32% étaient cirrhotiques.

En analyse multivariée, le sexe féminin (OR = 1,54 (1,11-2,14)), l'âge à la biopsie (OR = 1,03 (1,02-1,05)), la durée d'alcoolisation (OR = 1,02 (1,00-1,03)), l'indice de masse corporelle (OR = 1,08 (1,04-1,12)) et la présence d'une hépatite alcoolique (OR = 6,63 (4,93-8,97)) étaient associés au risque de cirrhose.

Le sexe féminin (OR = 1,82 (1,33-2,49)) et la présence d'une cirrhose (OR = 6,49 (4,85-8,74)) étaient associés à la présence de l'hépatite alcoolique à la biopsie.

D'un point de vue biologique, chez les patients présentant une cirrhose décompensée, le seul paramètre significativement associé à la présence d'une hépatite alcoolique était une bilirubinémie plus élevée :  $113,06 \pm 104,97$  contre  $92,27 \pm 92,12$  mg/L.

### Conclusion

Cette large étude basée sur les données histologiques confirme le lien très fort entre cirrhose et hépatite alcoolique à la biopsie ainsi que la susceptibilité plus importante des femmes à développer des lésions hépatiques liées à l'alcool.

Le diagnostic clinicobiologique d'hépatite alcoolique est difficile, ce qui souligne l'importance de la biopsie et la nécessité de développer des marqueurs diagnostiques non invasifs.

## Introduction

### 1. Alcool & pathologies

La maladie du foie liée à l'alcool regroupe l'ensemble des entités consécutives à la toxicité de l'alcool au niveau hépatique : stéatose, stéatohépatite, fibrose, cirrhose compensée puis décompensée, hépatite alcoolique aiguë. L'alcool est responsable d'environ 50% des cirrhoses et autres hépatopathies en France (1).

Le taux de décès lié à la cirrhose est de 16,4% chez les hommes (dont 73,1% secondaire à une cirrhose d'origine alcoolique) et 5,2% chez les femmes (dont 71,9% secondaire à une cirrhose d'origine alcoolique) (2).

Outre le risque de maladie du foie liée à l'alcool, sa toxicité est aussi responsable de 10% des décès par cancer dans notre pays, 8% des décès d'origine cardiovasculaire, 25% des décès liés à un accident vasculaire cérébral hémorragique et 22% des décès secondaires à des causes externes telles que des accidents, des homicides et des suicides (3).

### 2. Consommation d'alcool en France

En France, la consommation d'alcool pur par an et par personne est estimée à 12,2 litres d'alcool, soit 17,8 litres pour les hommes et 7,1 litres pour les femmes (2). Elle est en diminution constante depuis les années 1960 où elle dépassait les 25 litres d'alcool pur par an et par personne, principalement du fait de la baisse de la consommation de vin (2) alors que la consommation de bière et d'alcools forts reste stable.

Deux types de consommation d'alcool coexistent. La consommation quotidienne dont la prévalence augmente avec l'âge (jusqu'à 25% chez les 65-75 ans) et la consommation ponctuelle importante, aussi appelée binge drinking, correspondant à une consommation de

plus de six verres en une occasion et dont la prévalence est d'autant plus élevée chez les sujets jeunes (52% chez les 15-24 ans) (4).

Le type d'alcool consommé varie lui aussi selon la classe d'âge et le sexe. La consommation de vin augmente en proportion avec l'âge quand celle d'alcools forts diminue (5).

### 3. Facteurs de risque

Parmi les consommateurs excessifs d'alcool, 90 à 100% développent une stéatose quand seulement 20 à 40% développent une fibrose et 10 à 20% une cirrhose (6). Ces données laissent supposer une susceptibilité interindividuelle au développement de la maladie du foie liée à l'alcool et à sa progression vers les stades les plus sévères.

De nombreuses études se sont intéressées à la recherche de facteurs causals ou associés au développement des différents stades de cette maladie et de la morbi-mortalité associée. Celles-ci se sont principalement centrées sur la fibrose et moins sur l'hépatite alcoolique. Ainsi, à ce jour, certains facteurs de risque sont reconnus tandis que d'autres font encore l'objet de discussion dans la littérature.

#### a. L'alcool

Il est admis que la quantité d'alcool consommée quotidiennement est un facteur majeur de la maladie du foie liée à l'alcool (6–12).

Deux méta-analyses publiées par Corrao et collaborateurs en 1998 et Rehm et collaborateurs en 2010 confirmaient un risque dépendant de la quantité d'alcool ingérée (13,14). La première démontre ainsi un risque relatif de 2,4 (2,2-2,5) pour une consommation supérieure à 50g/j, de 5,6 (5,0-6,3) pour une consommation supérieure à 100g/j et de 31,4 (25,1-39,3) pour une consommation supérieure à 200g/j (13).

Dans l'étude Becker et collaborateurs publiés en 2002, une consommation de plus de 50%

de vin sur l'ensemble de l'alcool consommé diminuait de plus de deux fois le risque de développer une cirrhose (15). Cette consommation serait même protectrice pour une consommation inférieure à 21 verres par semaine (Risque relatif = 0,6 (0,3-1,0)).

En 2019, Whitfield et collaborateurs montraient de manière prospective que des sujets contrôles étaient significativement plus consommateurs de vin que les sujets atteints d'hépatopathie (16).

Le caractère « moins nocif » de la consommation de vin par rapport à celle d'autres boissons alcoolisées est néanmoins controversé. Une étude réalisée sur un faible nombre de sujets, montrerait à l'inverse une consommation de vin plus fréquente chez les patients cirrhotiques (57,7% contre 45,9%) avec une consommation de spiritueux moins élevée (21,1% contre 31,7%) (17). Klatsky et collaborateurs en 1992 ne montraient pas de lien entre risques d'hospitalisation et de décès liés à une cirrhose alcoolique et consommation préférentielle de liqueur, de vin ou de bière (10).

La durée de consommation excessive est également impliquée dans le risque d'hépatopathie alcoolique.

Dans l'étude de Naveau et collaborateurs publiée en 1997 basée sur la cohorte de l'Hôpital Antoine Béchère de Clamart, une large base de données dont l'objectif principal était l'étude de l'indice de masse corporelle comme facteur de risque de maladie du foie liée à l'alcool, la durée de consommation d'alcool était associée au risque de cirrhose. En revanche, la durée d'alcoolisation n'était pas associée au risque de stéatose et d'hépatite alcoolique (18).

#### b. Le sexe

Le sexe féminin est également un facteur de risque de fibrose liée à la consommation d'alcool (8–10,19–24).

A titre d'exemple, le risque relatif de cirrhose dans une population danoise consommant

entre 336 et 492 grammes d'alcool par semaine était chiffré à 7,0 (3,8-12,8) chez les hommes et à 17,0 (6,8-40,8) chez les femmes. Respectivement, le risque relatif de maladie du foie liée à l'alcool était de 3,7 (2,3-5,8) et 7,3 (3,1-16,9) (8). Aucune étude ne montre à l'inverse un sur-risque d'hépatopathie chez les hommes.

L'impact du sexe sur le risque d'hépatite alcoolique est moins clair : Hislop et collaborateurs montraient en 1983 un risque d'hépatite alcoolique plus élevé chez les femmes (25), quand Liangpunsakul et collaborateurs ne retrouvaient pas ce lien dans une étude publiée en 2016 (26).

### c. L'âge

L'âge est également associé à la progression de la fibrose (19) et la présence d'une cirrhose (15,18,24). Par exemple, Becker et collaborateurs trouvaient ainsi un risque relatif de cirrhose égal à 6,6 (2,0-21,4) pour un âge entre 50 et 59 ans en comparaison aux sujets âgés de 20 à 39 ans (15). Il est probable que l'influence négative de l'âge soit au moins en partie lié à la durée de consommation d'alcool. Inversement, l'âge ne semble pas avoir d'effet sur le développement d'une stéatose (18) ou d'une hépatite alcoolique (18,26).

### d. L'indice de masse corporelle et le diabète

Le lien entre surpoids ou obésité et maladie du foie liée à l'alcool est démontré pour les entités suivantes : stéatose (18), fibrose (19), cirrhose (15,18,27), hépatite alcoolique (18).

Par exemple, Naveau et collaborateurs observaient un risque majoré de stéatose (Risque relatif = 2,5 (1-6,6)), d'hépatite alcoolique (Risque relatif = 3,0 (1,0-9,0)) et de cirrhose (Risque relatif = 2,15 (1,5-3,0)) chez les patients en surpoids au cours de la décennie précédente (18). Une étude récente n'a cependant pas confirmé le lien entre IMC et hépatite alcoolique (26).

Le diabète augmenterait le risque de fibrose hépatique et de cirrhose (16,19,24). Tout

comme l'obésité, l'insulinorésistance périphérique serait à l'origine de l'augmentation des dommages hépatiques. L'étude Whitfield et collaborateurs montre que le diabète est un facteur de risque de cirrhose chez les patients âgés de plus de 40 ans.

e. Le tabac

Le tabagisme est considéré comme un facteur de risque de maladie du foie liée à l'alcool (10,12,20,28,29).

Klatsky et collaborateurs observent un risque d'hospitalisation et de mortalité liée à la cirrhose alcoolique, respectivement de 3,0 et 3,3 chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (10).

En 2013, Dam et collaborateurs concluaient que le tabac était un facteur de risque indépendant de cirrhose alcoolique, d'effet plus marqué chez les femmes et dose dépendant (20). A titre d'exemple, le hazard ratio était de 2,5 (1,1-5,9) pour une consommation de tabac inférieure ou égale à 10 g/j et de 3,3 (1,5-7,2) pour une consommation de tabac supérieure à 10 g/j chez des consommateurs dits modérés d'alcool.

L'étude spécifique du tabagisme sur le risque de maladie du foie liée à l'alcool reste difficile sans doute en raison de nombreuses covariables. L'étude récente de Whitfield et collaborateurs observe en effet que le tabac était un facteur protecteur sans qu'une explication claire ne puisse être donnée par les auteurs (16).

f. Les autres substances

Le café est identifié comme diminuant le risque de cirrhose alcoolique avec un bon niveau de preuve (10,16,30–32). Le risque relatif de cirrhose serait respectivement de 0,6 (0,4-0,8) et 0,2 (0,1-0,4) pour une consommation supérieure à 1 et 4 tasses par jour (33).

Le thé serait aussi protecteur, possiblement du fait de sa teneur en caféine (16,34), tout comme le cannabis (16,35).

Les investigations sont récentes sur l'impact possible de ces consommations et des études de confirmation sont encore nécessaires pour valider ces données.

#### g. Les autres variables

Peu d'études s'intéressent aux données familiales pour expliquer un risque accru de maladie du foie liée à l'alcool. Les antécédents familiaux de consommation excessive d'alcool seraient à risque de transmission à la descendance mais il n'existe pas de données sur le risque d'hépatopathie alcoolique (36). Vivre seul serait un facteur de risque de consommation excessive d'alcool, de maladie du foie liée à l'alcool et de mortalité relative à la consommation d'alcool (37,38).

Les catégories socio-professionnelles les plus basses (notamment les travailleurs manuels des secteurs agricoles et les ouvriers) seraient plus touchées par les hépatopathies alcooliques (39–42).

L'ethnie a peu été étudiée. Les Noirs américains seraient moins à risque d'hépatite alcoolique (43) contrairement aux Hispaniques qui le seraient plus (44). Il n'existerait pas de différence entre ethnies blanche et noire sur le risque d'hospitalisation et décès (10).

### 4. Diagnostic

#### a. Paraclinique

Si une maladie du foie liée à l'alcool est suspectée, un dépistage peut être réalisé grâce au dosage des enzymes hépatiques : ASAT (Aspartate Aminotransférase), ALAT (Alanine Aminotransférase) et GGT (Gamma-Glutamyltransférase). Une fibrose avancée peut cependant exister sans qu'il n'existe d'anomalie de ce bilan.

En cas d'anomalies, un diagnostic étiologique alternatif devra être éliminé et la recherche de signes d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale devra être proposée. Une échographie hépatique devra être réalisée et pourra mettre en évidence une stéatose, des

signes de fibrose avancée ou d'hypertension portale (45).

### b. Histologie

La biopsie hépatique reste l'examen de référence pour le diagnostic de la maladie du foie liée à l'alcool.

Initialement décrit par Poynard et collaborateurs au cours de l'hépatopathie secondaire au virus de l'hépatite C, le score METAVIR est validé pour évaluer la fibrose au cours de la maladie du foie liée à l'alcool (46).

Il s'agit cependant d'un acte invasif non dépourvu de complications (47). Elle n'est donc plus recommandée pour le diagnostic de fibrose ou cirrhose dans un contexte de consommation chronique et excessive d'alcool.

Elle reste cependant indispensable en cas de doute sur le stade de la maladie, sur son étiologie et pour le diagnostic d'hépatite alcoolique aiguë, caractérisée par une ballonnisation des hépatocytes, la présence de corps de Mallory, de nécrose, d'inflammation au sein des lobules hépatiques à prédominance de polynucléaires neutrophiles.

### c. Marqueurs non invasifs

Des tests non invasifs de diagnostic de la fibrose, basés sur la biologie ou l'élastométrie et initialement développés pour l'hépatopathie virale C, sont aujourd'hui validés pour la maladie du foie liée à l'alcool (48,49).

Dans l'étude de Nguyen-Khac et collaborateurs (50), le diagnostic de cirrhose était évoquée si l'élastométrie était supérieure à 18,7 kPa avec une valeur prédictive positive de 90% et une aire sous la courbe de 0,95.

Un test non invasif de la stéatose a été proposé plus récemment. Il utilise la technique élastométrique CAP (Controlled Attenuation Parameter) (51). Une stéatose sévère (> 66%) était



diagnostiquée avec une aire sous la courbe de 0,82 (0,75-0,88). Une valeur de CAP supérieure à 290 dB/m permettait le diagnostic avec une spécificité de 88% et une valeur prédictive positive de 92%.

## 5. Pronostic

La mortalité secondaire à la maladie du foie liée à l'alcool est directement en lien avec le stade de la maladie. Ainsi, une fibrose F3-F4 serait associée à une mortalité de 45% à 10 ans, tandis qu'elle serait nulle pour une fibrose F0-F1-F2 (52).

La survie globale à 5 ans en cas de cirrhose est estimée selon les études entre 36% et 79% (53,54). La mortalité peut atteindre 57% par an si la décompensation se manifeste par une hémorragie digestive (55–57).

L'hépatite alcoolique sévère est caractérisée par une mortalité élevée à court et long terme : 24% à 3 mois et 56% à 5 ans. La présence d'une cirrhose est associée à un pronostic moins bon : la mortalité à 5 ans est de 69% chez les patients cirrhotiques contre 47% chez les patients non cirrhotiques (58).

Le sevrage en alcool améliore le pronostic quel que soit le stade évolutif de l'hépatopathie (28,53,59–61). Dans l'étude de Pessione et collaborateurs, la survie à 5 ans augmentait à 55% en cas d'abstinence contre 43% en cas de poursuite de la consommation d'alcool (28).

## 6. Objectif de l'étude

Ce travail mené grâce aux données de la base Béclère, une large cohorte française de patients consommateurs chroniques d'alcool pour lesquels une analyse histologique de la maladie hépatique était disponible, avait deux objectifs.

Le premier était mettre en évidence des facteurs de risque de cirrhose et d'hépatite

alcoolique.

Le second était de déterminer des profils biologiques permettant d'orienter le diagnostic d'hépatite alcoolique sans avoir recours à une analyse histologique.

## Matériels et méthodes

### 1. Patients

Entre janvier 1982 et décembre 1997, tous les patients hospitalisés dans le service d'hépatogastro-entérologie de l'Hôpital Antoine-Béclère (Clamart, France) pour consommation chronique et excessive d'alcool et présentant des anomalies du bilan hépatique ou une maladie du foie liée à l'alcool ont été inclus de manière prospective. La consommation chronique et excessive d'alcool était définie comme supérieure ou égale à 50 grammes par jour pendant une période d'au moins une année et sans arrêt de celle-ci avant l'hospitalisation.

### 2. Données recueillies

Des données sociodémographiques, cliniques, biologiques et histologiques étaient recueillies de manière prospective.

Un questionnaire était rempli par interrogatoire du patient et si possible de sa famille. Ce dernier était complété par un interne en médecine et vérifié par un médecin sénior, en présence du patient. Les données recueillies étaient notamment : durée de consommation d'alcool, type d'alcool consommé, quantité consommée, sexe, âge, consommation de tabac, indice de masse corporelle, situation familiale et catégorie socio-professionnelle.

Les paramètres biologiques suivants étaient recueillis : numération formule sanguine, ionogramme sanguin, bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, PAL (phosphatases alcalines), bilirubine totale et conjuguée), électrophorèse des protéines sériques, bilan lipidique, glycémie, hémostase (temps de prothrombine (TP) et facteur V), albumine, protéine C-réactive, sérologie de l'hépatite B.

Une biopsie hépatique était proposée systématiquement à chaque patient, dans la majorité

des cas durant les deux semaines suivant l'admission. Celle-ci était réalisée le plus souvent par voie transpariétale, en l'absence de contre-indication (particulièrement la présence de troubles importants de la coagulation ou d'une ascite). Les éléments suivants étaient recueillis : stéatose, fibrose (et sa localisation septale, sinusoïdale et/ou centrolobulaire), inflammation, nécrose, ballonnisation hépatocytaire, corps de Mallory.

Le stade de fibrose évalué histologiquement était disponible pour l'ensemble des patients. Pour près de la moitié (848 sur 1736), des données détaillées ont permis d'établir rétrospectivement le score METAVIR (Tableau 1). L'avis d'une anatomopathologiste de notre centre a été sollicité.

	Fibrose	Fibrose sinusoïdale	Élargissement des espaces portes	Septa fibreux	Cirrhose
Stade F0	Absente	Absente	Absent	Absents	-
Stade F1	Présente	Absente	Modéré	Absents	-
Stade F2	Présente	Absente	Absent ou modéré	Entre 2 espaces portes ou entre un espace porte et une veine centrolobulaire	-
	Présente	Peu	Absent ou modéré	Absents ou entre 2 espaces portes ou entre un espace porte et une veine centrolobulaire	-
Stade F3	Présente	Importante	Absent ou modéré ou important	Absents ou entre 2 espaces portes ou entre un espace porte et une veine centrolobulaire ou les deux critères précédents	-
	Présente	Absente ou peu	Important	Absents ou entre 2 espaces portes ou entre un espace porte et une veine centrolobulaire ou les deux critères précédents	-
	Présente	Absente ou peu	Absent ou modéré	Entre deux espaces portes <u>et</u> entre un espace porte et une veine centrolobulaire	-
Stade F4	-	-	-	-	Présente

**Tableau 1. Éléments histologiques de cotation du score METAVIR**

### 3. Critères de jugement

Dans un premier temps, nous avons analysé l'association entre les caractéristiques cliniques des patients et les données histologiques afin d'identifier les facteurs associés à la présence d'une cirrhose et d'une hépatite alcoolique à la biopsie.

Secondairement, nous avons étudié les données biologiques afin de déterminer des éléments orientant vers la présence d'une hépatite alcoolique.

Dans ces deux parties, des analyses de sous-groupes ont été menées. Premièrement afin d'identifier si la présence ou l'absence de cirrhose décompensée modifiait les facteurs de risque associés à l'hépatite alcoolique. Deuxièmement, pour mettre en évidence des variables biologiques orientant vers une hépatite alcoolique au sein d'une population de patients atteints de cirrhose décompensée.

Pour cela, nous avons défini la décompensation de la cirrhose par la présence d'un ictère (bilirubine totale supérieure ou égale à 50  $\mu\text{mol/L}$ ) et/ou une hémorragie digestive liée à l'hypertension portale et/ou d'une ascite (évaluée cliniquement ou par la présence d'une échographie). L'encéphalopathie hépatique n'a pas été étudiée dans ce travail car cette variable n'était pas enregistrée de manière satisfaisante dans la base de données pour en permettre l'analyse.

### 4. Analyse statistique

Les données quantitatives décrites l'ont été par leur moyenne avec calcul de l'écart type standard. Les données qualitatives ont été exprimées en effectif absolu ainsi que par leur fréquence.

Deux régressions logistiques ont été menées de manière distincte. Le critère de jugement

principal était la présence d'une cirrhose pour la première ; et la présence d'une hépatite alcoolique pour la seconde. La procédure utilisée était la même pour les deux analyses. L'effet de chaque variable clinique (sexe, âge à la biopsie, présence d'une hépatite alcoolique, durée d'alcoolisation, consommation d'alcool, type d'alcool majoritairement consommé, consommation de tabac, durée du tabagisme, IMC, situation familiale, profession) potentiellement associé au critère de jugement principal était évalué dans une analyse univariée.

Les variables dont la valeur de p était inférieure à 10% en analyse univariée ont été retenues pour l'analyse multivariée. Toute variable dont la valeur de p était inférieure à 5% en analyse multivariée était considérée comme associée de manière significative à la présence d'une cirrhose ou d'une hépatite alcoolique selon l'analyse.

Volontairement, les données relatives à une consommation de tabac n'ont pas été incluses dans les analyses multivariées.

Des tests de Student ont été réalisés pour la comparaison des profils biologiques des patients atteints d'hépatite alcoolique et de ceux en étant indemnes.

Une variable biologique était considérée comme significativement associée à une hépatite alcoolique si la valeur de p était inférieure à 5%.

Les logiciels Excel version 2016 de Microsoft® et R version 3.4.3 ont permis de mener nos analyses.

## Résultats

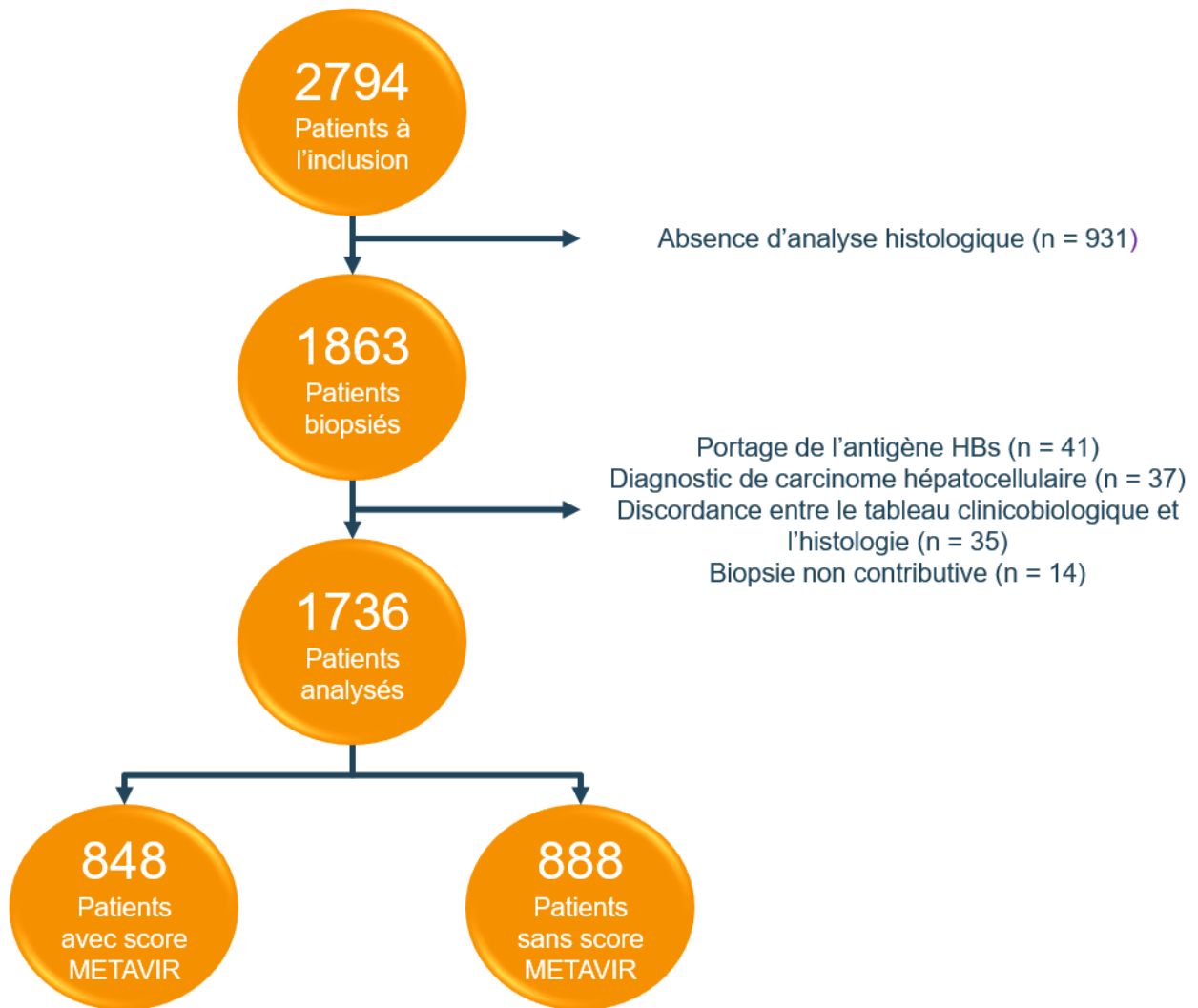
### 1. Population d'étude

De 1982 à 1997, 2983 patients ont été inclus, dont 1863 ont bénéficié d'une biopsie hépatique. Après exclusion des patients porteurs d'une hépatite virale chronique, des patients dont la biopsie n'avait pas permis une stadification de la fibrose et de ceux pour qui la biopsie était discordante par rapport aux données clinicobiologiques, 1736 patients ont été analysés (Figure 1). Ces discordances portaient principalement sur une histologie en faveur d'une fibrose peu avancée et d'un tableau clinicobiologique faisant évoquer une maladie au stade de cirrhose décompensée.

Les caractéristiques cliniques, histologiques et biologiques des 1736 patients inclus dans l'analyse finale sont présentés dans les Tableaux 2, 3 et 4. Le suivi moyen des patients était de  $3,08 \pm 3,01$  ans.

Un suivi était enregistré pour 556 patients (32,03%). 220 décès étaient observés. Parmi eux, 201 sujets (91,36%) étaient cirrhotiques dont 146 décompensés (72,64%) ; 82 présentaient une hépatite alcoolique (37,27%) dont 77 avaient une cirrhose (93,90%).





**Figure 1. Diagramme de flux**

Variables cliniques	
Sexe masculin (n) (%)	1260 (72,58)
Âge (moyenne $\pm$ écart type) (ans)	49,98 $\pm$ 11,83
Âge de début de consommation (moyenne $\pm$ écart type) (ans)	27,70 $\pm$ 11,00
Durée de consommation excessive d'alcool (moyenne $\pm$ écart type) (années)	22,07 $\pm$ 13,09
Consommation quotidienne d'alcool (moyenne $\pm$ écart type) (g/j)	139,78 $\pm$ 100,41
Consommation par type d'alcool (moyenne $\pm$ écart type) (g/j)	
- Vin	86,56 $\pm$ 76,20
- Bière	31,42 $\pm$ 52,75
- Alcools forts	21,85 $\pm$ 46,29
Alcool consommé majoritairement (n) (%)	
- Vin	1123 (64,69)
- Bière	246 (14,17)
- Alcools forts	180 (10,37)
- Mixte	111 (6,39)
Fumeur (n) (%)	1205 (69,41)
Poids minimum sur les dix dernières années (moyenne $\pm$ écart type) (kg)	61,72 $\pm$ 12,63
IMC minimum sur les dix dernières années (moyenne $\pm$ écart type) (kg/m <sup>2</sup> )	21,73 $\pm$ 3,88
- Bas (n) (%)	253 (14,57)
- Normal (n) (%)	958 (55,18)
- Surpoids (n) (%)	232 (13,36)
- Obésité (n) (%)	39 (2,25)
Situation familiale (n) (%)	
- Célibataire	243 (14,00)
- En couple	1462 (84,22)
Enfants (n) (%)	1,78 $\pm$ 1,64
Catégorie socio-professionnelle (n) (%)	
- Ouvriers	340 (19,59)
- Patrons/Libéraux/Cadres	443 (25,52)
- Personnels de service	220 (12,67)
- Autres	166 (9,56)
- Non actifs	521 (30,01)

**Tableau 2. Caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion**

Stade de la maladie	
Foie sain	249 (14,34)
Stéatose	400 (23,04)
Fibrose sans cirrhose	482 (27,76)
Cirrhose (n) (%)	605 (34,85)
- Décompensée (n) (%)	355 (58,68)
Hépatite alcoolique (n) (%)	410 (23,62)
- Survenant sur un foie cirrhotique	276 (67,32)
- Dont cirrhose décompensée	177 (64,13)
Nombre d'espaces portes (moyenne $\pm$ écart type) (n)	7,65 $\pm$ 2,20

**Tableau 3. Données de la biopsie hépatique**

Variables biologiques	
Natrémie (mmol/L)	137,71 $\pm$ 4,36
Kaliémie (mmol/L)	3,72 $\pm$ 0,59
Créatinine ( $\mu$ mol/L)	83,23 $\pm$ 46,33
Glycémie (mmol/L)	5,97 $\pm$ 2,60
Leucocytes (G/L)	8,02 $\pm$ 4,23
VGM (fL)	102,10 $\pm$ 7,81
Hémoglobine (g/dL)	13,28 $\pm$ 2,19
Plaquettes (G/L)	211,41 $\pm$ 106,44
Bilirubine totale ( $\mu$ mol/L)	32,11 $\pm$ 53,82
ASAT (UI/L)	41,07 $\pm$ 48,98
ALAT (UI/L)	30,87 $\pm$ 40,48
GGT (UI/L)	176,50 $\pm$ 240,13
PAL (UI/L)	95,21 $\pm$ 83,52
Albumine (G/L)	38,24 $\pm$ 7,49
TP (%)	84,31 $\pm$ 18,96
Cholestérol total (g/L)	2,26 $\pm$ 1,03
Triglycérides (g/L)	1,34 $\pm$ 1,50
CRP (mg/L)	15,76 $\pm$ 18,08

**Tableau 4. Caractéristiques biologiques des patients à l'inclusion (moyenne  $\pm$  écart type)**

## 2. Facteurs de risque de maladie du foie liée à l'alcool

### a. Facteurs de risque de cirrhose

Le Tableau 5 détaille l'association entre les paramètres cliniques et histologiques et la présence d'une cirrhose à la biopsie.

En analyse multivariée, les facteurs de risque suivants étaient associés à la présence d'une cirrhose : sexe féminin, âge à la biopsie, IMC, durée d'alcoolisation, présence d'une hépatite alcoolique, certaines catégories professionnelles (personnels de service, non actifs). La présence d'une hépatite alcoolique était le facteur le plus associé à la présence d'une cirrhose : Odds ratio = 6,63 (Intervalle de confiance = 4,93-8,97).

La consommation d'alcools forts semblerait être protectrice de la survenue d'une cirrhose.

Facteur de risque de cirrhose		
Variable	OR brut (IC95%)	OR ajusté (IC95%)
Femme (Vs Homme)	<b>1,75 (1,41-2,17)</b>	<b>1,54 (1,11-2,14)</b>
Age à la biopsie (Pour 1 an supplémentaire)	<b>1,05 (1,04-1,06)</b>	<b>1,03 (1,02-1,05)</b>
Durée d'alcoolisation	<b>1,03 (1,02-1,04)</b>	<b>1,02 (1,00-1,03)</b>
Présence d'une hépatite alcoolique	<b>6,24 (4,91-7,96)</b>	<b>6,63 (4,93-8,97)</b>
Consommation d'alcool déclarée (Pour 10 g/j supplémentaire)	<b>0,97 (0,96-0,99)</b>	1,00 (0,98-1,01)
Consommation majoritaire (Vs Vin)		
- Bière	<b>0,63 (0,46-0,86)</b>	1,17 (0,80-1,70)
- Alcools forts	<b>0,52 (0,36-0,74)</b>	<b>0,61 (0,38-0,97)</b>
- Mixte	<b>0,64 (0,41-0,98)</b>	0,94 (0,53-1,60)
IMC (Pour 1 point supplémentaire)	<b>1,10 (1,07-1,13)</b>	<b>1,08 (1,04-1,12)</b>
Situation familiale – En couple (Vs Seul)	<b>1,62 (1,20-2,22)</b>	1,16 (0,77-1,80)
Profession (Vs Ouvrier)		
- Patrons	<b>1,37 (1,00-1,87)</b>	1,31 (0,88-1,94)
- Personnels de service	<b>1,80 (1,25-2,60)</b>	<b>1,63 (1,03-2,60)</b>
- Autres	1,38 (0,92-2,07)	1,14 (0,68-1,91)
- Non actifs	<b>2,04 (1,52-2,76)</b>	<b>1,65 (1,11-2,45)</b>

**Tableau 5. Analyse des facteurs de risque de présence d'une cirrhose histologique (n = 1736).**

## b. Facteurs de risque d'hépatite alcoolique

Le Tableau 6 détaille l'association entre les paramètres cliniques et histologiques et la présence d'une hépatite alcoolique à la biopsie.

En analyse univariée, le sexe féminin, l'indice de masse corporelle, l'âge à la biopsie, la présence d'une cirrhose, l'absence d'activité professionnelle ou une activité autre qu'ouvrier, patron ou personnel de service étaient significativement associés au risque d'hépatite alcoolique. Une consommation majoritaire de bière et une consommation mixte étaient au contraire associées à un moindre risque d'hépatite alcoolique. La durée de consommation excessive d'alcool et la quantité d'alcool consommée n'étaient en revanche pas associées de manière significative au risque d'hépatite alcoolique.

En analyse multivariée, seuls le sexe féminin et la présence d'une cirrhose restaient associés de manière significative à la présence d'une hépatite alcoolique. La consommation majoritaire de bière semblait quant à elle être un facteur protecteur par rapport à la consommation d'autres alcools. Comme observé précédemment, il existe un lien statistique fort entre la présence d'une cirrhose et la survenue d'une hépatite alcoolique : Odds ratio = 6,49 (4,85-8,74).

Facteurs de risque d'hépatite alcoolique		
Variable	OR brut (IC95%)	OR ajusté (IC95%)
Femme (Vs Homme)	<b>2,02 (1,59-2,55)</b>	<b>1,82 (1,33-2,49)</b>
Age à la biopsie (Pour 1 an supplémentaire)	<b>1,01 (1,00-1,02)</b>	0,99 (0,97-1,00)
Durée d'alcoolisation	1,00 (0,99-1,01)	Sans objet
Présence d'une cirrhose	<b>6,24 (4,91-7,96)</b>	<b>6,49 (4,85-8,74)</b>
Consommation déclarée (Pour 10 g/j supplémentaire)	0,99 (0,98-1,01)	Sans objet
Consommation majoritaire (Vs Vin)		
- Bière	<b>0,55 (0,37-0,78)</b>	<b>0,60 (0,39-0,91)</b>
- Alcools forts	0,91 (0,62-1,30)	1,15 (0,74-1,77)
- Mixte	<b>0,64 (0,38-1,03)</b>	0,61 (0,32-1,11)
IMC (Pour 1 point supplémentaire)	<b>1,03 (1,00-1,06)</b>	1,01 (0,97-1,05)
Situation familiale – En couple (Vs Seul)	1,10 (0,80-1,53)	Sans objet
Profession (Vs Ouvrier)		
- Patrons	1,34 (0,94-1,92)	1,04 (0,68-1,59)
- Personnels de service	1,28 (0,84-1,95)	0,79 (0,46-1,32)
- Autres	<b>1,67 (1,07-2,58)</b>	1,43 (0,84-2,43)
- Non actifs	<b>1,63 (1,17-2,30)</b>	0,94 (0,62-1,46)

**Tableau 6.** Analyse des facteurs de risque de présence d'une hépatite alcoolique (n = 1736).

Dans une analyse complémentaire se sous-groupe, nous avons cherché à évaluer si la décompensation de la cirrhose modifiait les paramètres associés à l'hépatite alcoolique.

En cas de décompensation, seuls le sexe féminin (OR = 1,67 (1,08-2,57)) et le fait d'être patron (OR = 1,91 (1,05-3,60)) étaient associés à la présence d'une hépatite alcoolique.

En l'absence de cirrhose décompensée, le sexe féminin était associé à l'hépatite alcoolique (OR = 1,80 (1,26-2,56)) et la consommation de bière apparaissait quant à elle comme un facteur protecteur (OR = 0,57 (0,34-0,92)).

### 3. Profil biologique

Nous avons ensuite souhaité évaluer si certains paramètres biologiques étaient associés à la présence d'une hépatite alcoolique, pouvant permettre d'évoquer ces diagnostics sans avoir nécessairement recours à la biopsie hépatique (Tableau 7).

D'importantes différences biologiques étaient notées entre les patients présentant une hépatite alcoolique et les autres patients.

De manière attendue, une bilirubine totale élevée était retrouvée en cas d'hépatite alcoolique. De même, l'hépatite alcoolique était associée plus fréquemment à une insuffisance hépatocellulaire et une hypertension portale : TP et albumine significativement plus bas, tout comme la natrémie et les plaquettes. Ces éléments sont probablement le reflet de l'association fréquente à la cirrhose.

D'autres paramètres étaient significativement différents entre les deux groupes : CRP et leucocytes, témoignant d'un syndrome inflammatoire, ASAT, GGT et PAL, créatinine, kaliémie, natrémie, hémoglobine, VGM, cholestérol total.



Profil biologique des patients atteints ou non d'hépatite alcoolique					
	HA + (n = 410)		HA - (n = 1326)		
	Valeurs manquantes	Moyenne ± écart type	Valeurs manquantes	Moyenne ± écart type	
Natrémie (mmol/L)	3 (0,73)	136,41 ± 4,64	10 (0,75)	138,11 ± 4,19	<b>p &lt; 0,001</b>
Kaliémie (mmol/L)	3 (0,73)	3,61 ± 0,54	10 (0,75)	3,76 ± 0,60	<b>p &lt; 0,001</b>
Créatinine (µmol/L)	30 (7,32)	78,75 ± 44,68	104 (7,84)	84,62 ± 46,77	<b>p = 0,03</b>
Glycémie (mmol/L)	26 (6,34)	6,09 ± 2,59	86 (6,49)	5,93 ± 2,61	NS
Leucocytes (G/L)	2 (0,49)	9,00 ± 6,10	7 (0,53)	7,71 ± 3,40	<b>p &lt; 0,001</b>
VGM (fL)	3 (0,73)	104,70 ± 7,86	11 (0,83)	101,30 ± 7,62	<b>p &lt; 0,001</b>
Hémoglobine (g/dL)	6 (1,46)	12,30 ± 2,29	19 (1,43)	13,58 ± 2,07	<b>p &lt; 0,001</b>
Plaquettes (G/L)	6 (1,46)	177,35 ± 100,70	17 (1,28)	221,93 ± 106,00	<b>p &lt; 0,001</b>
Bilirubine totale (µmol/L)	1 (0,24)	62,87 ± 85,61	3 (0,23)	22,60 ± 33,88	<b>p &lt; 0,001</b>
ASAT (UI/L)	0 (0)	54,13 ± 37,33	2 (0,15)	37,02 ± 51,41	<b>p &lt; 0,001</b>
ALAT (UI/L)	0 (0)	30,99 ± 25,06	3 (0,23)	30,83 ± 44,19	NS
GGT (UI/L)	0 (0)	293,93 ± 314,57	6 (0,45)	140,03 ± 198,20	<b>p &lt; 0,001</b>
PAL (UI/L)	13 (3,17)	127,57 ± 102,43	81 (6,11)	84,89 ± 73,62	<b>p &lt; 0,001</b>
Albumine (G/L)	13 (3,17)	34,87 ± 7,65	36 (2,71)	39,28 ± 7,12	<b>p &lt; 0,001</b>
TP (%)	4 (0,98)	72,07 ± 20,57	21 (1,58)	88,12 ± 16,70	<b>p &lt; 0,001</b>
Cholestérol total (g/L)	11 (2,68)	2,06 ± 0,90	57 (4,30)	2,32 ± 1,06	<b>p &lt; 0,001</b>
Triglycérides (g/L)	10 (2,44)	1,26 ± 1,02	62 (4,68)	1,37 ± 1,62	NS
CRP (mg/L)	81 (19,76)	21,24 ± 19,17	288 (21,72)	15,33 ± 17,50	<b>p &lt; 0,001</b>

**Tableau 7. Données biologiques des patients atteints ou non d'hépatite alcoolique.** Les valeurs manquantes sont quantifiées en valeur absolue et fréquence. NS = Non Significatif.

L'hépatite alcoolique est parfois difficile à diagnostiquer cliniquement par rapport à une décompensation isolée de cirrhose et ces deux entités sont souvent associées. En analyse de sous-groupe, nous avons cherché à identifier si les éléments biologiques de routine permettaient de différencier les patients présentant une hépatite alcoolique des patients présentant une cirrhose décompensée seule.

Les profils biologiques n'étaient pas différents à la seule exception d'une bilirubine plus élevée dans le groupe de patients présentant une hépatite alcoolique (Tableau 8). Il était noté également une valeur légèrement plus élevée des triglycérides en présence d'une hépatite alcoolique, restant au sein des valeurs normales.

Profil biologique des patients atteints de cirrhose décompensée avec hépatite alcoolique et de l'ensemble des patients atteints de cirrhose décompensée					
	Cirrhose décompensée avec HA (n = 177)		Cirrhose décompensée (n = 355)		
	Valeurs manquantes	Moyenne ± écart type	Valeurs manquantes	Moyenne ± écart type	
Natrémie (mmol/L)	1 (0,56)	134,86 ± 5,21	1 (0,18)	135,19 ± 5,09	NS
Kaliémie (mmol/L)	1 (0,56)	3,58 ± 0,61	1 (0,28)	3,63 ± 0,65	NS
Créatinine (µmol/L)	10 (5,65)	84,18 ± 55,40	21 (5,92)	87,13 ± 47,52	NS
Glycémie (mmol/L)	12 (6,78)	6,11 ± 2,65	25 (7,04)	6,36 ± 3,00	NS
Leucocytes (G/L)	1 (0,56)	10,86 ± 7,68	2 (0,56)	9,72 ± 6,40	NS
VGM (fL)	1 (0,56)	105,64 ± 9,15	2 (0,56)	104,16 ± 9,23	NS
Hémoglobine (g/dL)	3 (1,69)	11,2 ± 2,18	7 (1,97)	11,41 ± 2,22	NS
Plaquettes (G/L)	3 (1,69)	165,65 ± 98,77	7 (1,97)	158,61 ± 90,92	NS
Bilirubine totale (µmol/L)	1 (0,56)	113,06 ± 104,97	1 (0,28)	92,27 ± 92,12	<b>p = 0,02</b>
ASAT (UI/L)	0 (0)	55,95 ± 34,57	0 (0)	56,67 ± 71,73	NS
ALAT (UI/L)	0 (0)	24,37 ± 17,98	0 (0)	29,72 ± 54,35	NS
GGT (UI/L)	0 (0)	246,25 ± 260,55	1 (0,28)	200,18 ± 259,57	NS
PAL (UI/L)	4 (2,26)	155,76 ± 104,15	10 (2,82)	142,88 ± 101,67	NS
Albumine (G/L)	4 (2,26)	30,36 ± 5,80	9 (2,54)	30,55 ± 5,81	NS
TP (%)	0 (0)	57,29 ± 15,04	1 (0,28)	58,96 ± 16,08	NS
Cholestérol total (g/L)	5 (2,82)	1,82 ± 0,94	18 (5,07)	1,77 ± 0,87	NS
Triglycérides (g/L)	5 (2,82)	1,25 ± 0,72	19 (5,35)	1,13 ± 0,62	<b>p = 0,047</b>
CRP (mg/L)	36 (20,34)	29,33 ± 22,99	78 (21,97)	24,90 ± 22,11	NS

**Tableau 8.** Profil biologique des patients atteints de cirrhose décompensée avec hépatite alcoolique et de tous les patients atteints de cirrhose décompensée. Les valeurs manquantes sont quantifiées en valeur absolue et fréquence. NS = Non Significatif.

## Discussion

Notre travail confirme certaines données mises en évidence dans d'autres études s'intéressant aux facteurs de risque de maladie du foie liée à l'alcool.

Nous observons dans cette cohorte la moins bonne évolution histologique (cirrhose ou hépatite alcoolique) pour les femmes en cas de consommation excessive d'alcool. Le sur-risque lié au sexe féminin est bien démontré pour la cirrhose (8,14,21–23), alors que l'association avec l'hépatite alcoolique n'a pas été observée dans d'autres travaux (25,26).

La plus grande susceptibilité des femmes à développer des lésions hépatiques liées à la consommation d'alcool trouve plusieurs explications : un métabolisme enzymatique de l'alcool plus faible au niveau gastrique, un volume de distribution moindre, l'influence des œstrogènes sur la fonction de barrière intestinale (62,63).

Nous observons également que l'âge du patient est associé au risque de développement d'une cirrhose, chaque année supplémentaire augmentant le risque de 4%, confirmant de nombreux travaux déjà publiés (8,9,14,15,18,24).

De même, nous confirmons l'absence de lien entre âge et hépatite alcoolique, tout comme les travaux antérieurs (18,26).

Deux paramètres capitaux sont la quantité journalière d'alcool ingérée et la durée d'alcoolisation au cours de la vie. Dans notre analyse, seule la durée de consommation d'alcool influençait de manière significative le développement d'une cirrhose en analyse multivariée. La consommation quotidienne n'existait significative qu'en analyse univariée.

Alors que la durée d'alcoolisation est associée au développement de la cirrhose dans ce travail, nous ne mettons pas en évidence d'association à la quantité d'alcool consommé. Ce

résultat est surprenant car le risque de cirrhose augmente avec la consommation d'alcool dans de nombreuses études (6,8–11,13,14,23,64) dont une méta-analyse de 17 études publiée en 2010 (14). Il faut souligner cependant que cette méta-analyse s'intéresse essentiellement à des consommations d'alcool quotidiennes relativement faibles avec un risque relatif de cirrhose observé à partir de 24 grammes d'alcool consommés par jour chez les femmes (RR = 2,4 (1,8-3,2)) et 36 grammes par jour chez les hommes (RR = 2,0 (1,5-2,7)). L'absence de lien observé entre consommation d'alcool et cirrhose dans notre cohorte est probablement expliqué par le fait que la consommation moyenne y est de 140 grammes/jour. Les consommations quotidiennes faibles étant peu fréquentes, le lien observé par Rehm et collaborateurs est donc difficile à démontrer dans notre cohorte.

Notre travail met en évidence un effet protecteur du tabagisme sur le risque de développement d'une cirrhose ou d'une hépatite alcoolique. Le tabac est un facteur de risque démontré d'hépatopathie, d'hospitalisation et de mortalité liée à la cirrhose (10,12,20,28,29), à l'exception de la récente de Whitfield et collaborateurs qui observent un rôle protecteur du tabac peut-être lié au fait que les fumeurs excessifs décèderaient avant de pouvoir développer une hépatopathie ou d'en être diagnostiqué (16).

Dans notre étude, le tabagisme apparaît en analyse univariée comme un facteur protecteur de cirrhose (OR = 0,40 (0,32-0,49)) et d'hépatite alcoolique (OR = 0,54 (0,43-0,68)). Ce résultat allant contre notre hypothèse initiale, une seconde analyse a été réalisée sur la durée de tabagisme. Le nombre d'année de consommation étant peut-être plus associé au risque d'hépatopathie que le fait de fumer. Bien qu'à la limite de la significativité, la durée du tabagisme était protectrice en analyse univariée du risque de cirrhose et d'hépatite alcoolique. Nous avons donc proposé de réaliser l'analyse multivariée sans ces deux variables afin de ne pas influencer de manière trop importante les autres variables.

Par ailleurs, nous aurions souhaité étudier le lien entre la quantité de tabac consommée

et le risque d'hépatopathie alcoolique. Cependant, cette donnée n'était pas renseignée de manière satisfaisante pour en permettre une analyse.

Nous confirmons également le lien entre IMC et cirrhose qui a fait l'objet de plusieurs travaux (12,18,19,27). Dans le travail de Naveau et collaborateurs, l'IMC était significativement plus élevé chez les patients présentant une cirrhose en comparaison aux patients non cirrhotique ( $22 \pm 4$  vs  $20 \pm 4$ ) (18). Le surpoids était associé de manière significative à la cirrhose.

Hart et collaborateurs étudiaient de manière intéressante l'interrelation entre l'IMC et la consommation d'alcool sur la mortalité d'origine hépatique (66). L'excès de risque relatif était de 1,29 (0,60-2,80) si seul l'IMC était considéré, de 3,66 (1,74-7,71) si seul l'alcool était pris en compte, de 9,53 (4,98-18,2) si les deux facteurs étaient étudiés. L'insulinorésistance induite par le surpoids et l'obésité serait le principal déterminant de l'effet de l'excès pondéral au niveau hépatique.

Dans la seconde partie de notre travail, nous avons évalué l'association entre paramètres biologiques et lésions histologiques d'hépatite alcoolique. Nous observons de grandes différences sur l'ensemble de la cohorte entre les patients présentant une hépatite alcoolique et ceux indemnes de cette lésion. De telles différences sont probablement liées à la présence fréquente d'une cirrhose - notamment décompensée - associée aux lésions inflammatoires. Etant donné le facteur confondant que représente la cirrhose, nous avons évalué les différences biologiques entre les deux groupes (avec ou sans hépatite alcoolique) chez les patients avec hépatopathie décompensée. Seule la bilirubine était différente entre ces deux groupes, ce qui a été observé par une étude antérieure (67). Il faut souligner néanmoins que la différence de bilirubine, quoique significative, est peu importante entre les deux groupes

(moins de 30  $\mu\text{mol}$  en moyenne), ce qui rend ce paramètre peu discriminant en pratique clinique quotidienne et souligne l'importance du recours à la biopsie hépatique, notamment quand une forme sévère d'hépatite alcoolique est suspectée. En outre, bien que l'hépatite alcoolique soit considérée comme une maladie inflammatoire, le dosage de la CRP et le taux de leucocytes n'étaient pas différents chez ces patients par rapport aux patients ne présentant pas d'hépatite alcoolique. Par conséquent, les paramètres biologiques de routine sont peu pertinents pour orienter le diagnostic d'hépatite alcoolique, ce qui rend nécessaire le recours à d'autres marqueurs non invasifs comme les fragments clivés de la cytokeratine 18 (68).

Notre travail basé sur une cohorte unique de patients a comme principaux atouts le nombre conséquent de sujets, le caractère prospectif et systématique de l'inclusion des patients et la proposition de biopsie à tout patient consommateur excessif d'alcool.

Les limites principales du travail sont des analyses réalisées sur une cohorte ancienne constituée entre 1982 et 1997. La période de constitution de la cohorte explique que seule la sérologie de l'hépatite B soit disponible, les tests sanguins de l'hépatite C n'ayant été commercialisés qu'au début des années 1990. Il est donc probable que plusieurs patients de la cohorte présentent une hépatopathie mixte, liée à l'alcool et virale C. Néanmoins, l'analyse anatomopathologique a confirmé les lésions de la maladie du foie liée à l'alcool, ce qui doit rendre cette situation peu fréquente sur l'ensemble de la cohorte.

Enfin, une inconnue de cette cohorte est le statut diabétique ou non des patients. Quelques données suggèrent que le diabète et plus largement le syndrome métabolique serait un facteur de risque de maladie du foie liée à l'alcool (24,69). Nous disposons ici de la glycémie des patients, sans savoir si celle-ci a été dosée ou non à jeun. Des analyses préliminaires (non

montrées) ont tenté de définir le diabète ou l'intolérance au glucose sur la seule base d'un dosage glycémique, mais jamais cette information n'a pas permis de mettre en évidence de lien avec la maladie hépatique.



## Conclusion

Sur cette cohorte historique unique de patients présentant une maladie du foie liée à la consommation d'alcool, nous confirmons le rôle favorisant de l'âge, du sexe féminin, de l'indice de masse corporelle et de la durée de consommation sur le risque de développer une cirrhose. Nous observons également que les femmes présentent plus fréquemment une hépatite alcoolique. Le lien statistique fort entre cirrhose et hépatite alcoolique est confirmé.

Les variables biologiques de routine sont peu utiles au diagnostic d'hépatite alcoolique, soulignant l'importance de la réalisation de la biopsie hépatique et renforçant la nécessité de développer de nouvelles méthodes non invasives.

## Bibliographie

1. HEPAHEALTH Project Report. European Association for the Study of the Liver. 2018.pdf.
2. Global Status Report on Alcohol and Health, Individual Country Profiles. World Health Organization. 2014.pdf.
3. Guérin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. *European Journal of Public Health*. 2013 Aug;23(4):588–93.
4. Richard J-B, Palle C, Guignard R, Nguyen V, Beck F, Arwidson P. La consommation d'alcool en France en 2014. :6.
5. Richard J-B. LA CONSOMMATION D'ALCOOL CHEZ LES ADULTES EN FRANCE EN 2017 / ALCOHOL CONSUMPTION IN ADULTS IN FRANCE IN 2017. :9.
6. Mathurin P, Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2015 Apr;62(1):S38–46.
7. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. *Gut*. 1997 Dec 1;41(6):845–50.
8. Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CF, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: A prospective population study. *Hepatology*. 1996 May;23(5):1025–9.
9. Tuyns AJ, Pequignot G. Greater Risk of Ascitic Cirrhosis in Females in Relation to Alcohol Consumption. *International Journal of Epidemiology*. 1984;13(1):53–7.
10. Klatsky AL, Armstrong MA. Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis. *Am J Epidemiol*. 1992 Nov 15;136(10):1248–57.
11. Savolainen VT, Liesto K, Männikkö A, Penttilä A, Karhunen PJ. Alcohol Consumption and Alcoholic Liver Disease: Evidence of a Threshold Level of Effects of Ethanol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1993 Sep;17(5):1112–7.
12. Hagström H, Stål P, Hultcrantz R, Hemmingsson T, Andreasson A. Overweight in late adolescence predicts development of severe liver disease later in life: A 39years follow-up study. *Journal of Hepatology*. 2016 Aug;65(2):363–8.
13. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Torchio P. META-ANALYSIS OF ALCOHOL INTAKE IN RELATION TO RISK OF LIVER CIRRHOSIS. *Alcohol and Alcoholism*. 1998 Jul 1;33(4):381–92.
14. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis: Alcohol and liver cirrhosis. *Drug and Alcohol Review*. 2010 Jan 18;29(4):437–45.
15. Becker U. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. *Hepatology*. 2002 Apr;35(4):868–75.
16. Whitfield JB, Masson S, Liangpunsakul S, Mueller S, Aithal G, Eyer F, et al. Risk factors for cirrhosis in alcoholic patients. :48.

17. Pelletier S. WINE CONSUMPTION IS NOT ASSOCIATED WITH A DECREASED RISK OF ALCOHOLIC CIRRHOSIS IN HEAVY DRINKERS. *Alcohol and Alcoholism*. 2002 Nov 1;37(6):618–21.
18. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput J. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1997 Jan;25(1):108–11.
19. Raynard B. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology*. 2002 Mar;35(3):635–8.
20. Dam MK, Flensburg-Madsen T, Eliassen M, Becker U, Tolstrup JS. Smoking and risk of liver cirrhosis: a population-based cohort study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2013 May;48(5):585–91.
21. Dam-Larsen S, Becker U, Franzmann M-B, Larsen K, Christoffersen P, Bendtsen F. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2009 Jan;44(10):1236–43.
22. Deleuran T, Grønbaek H, Vilstrup H, Jepsen P. Cirrhosis and mortality risks of biopsy-verified alcoholic pure steatosis and steatohepatitis: a nationwide registry-based study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012 Jun;35(11):1336–42.
23. Askgaard G, Grønbaek M, Kjær MS, Tjønneland A, Tolstrup JS. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Journal of Hepatology*. 2015 May;62(5):1061–7.
24. Horie Y, Yamagishi Y, Ebinuma H, Hibi T. Obesity, type 2 diabetes, age, and female gender: significant risk factors in the development of alcoholic liver cirrhosis. *Hepatology International*. 2013 Mar;7(1):280–5.
25. Alcoholic Liver Disease in Scotland and Northeastern England: Presenting Features in 510 Patients. *QJM: An International Journal of Medicine* [Internet]. 1983 [cited 2018 Nov 25]; Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article/52/2/232/1552357/Alcoholic-Liver-Disease-in-Scotland-and>
26. Liangpunsakul S, Puri P, Shah VH, Kamath P, Sanyal A, Urban T, et al. Effects of Age, Sex, Body Weight, and Quantity of Alcohol Consumption on Occurrence and Severity of Alcoholic Hepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016 Dec;14(12):1831-1838.e3.
27. Liu B, Balkwill A, Reeves G, Beral V, on behalf of the Million Women Study Collaborators. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study. *BMJ*. 2010 Mar 11;340(mar11 1):c912–c912.
28. Pessione F, Ramond M-J, Peters L, Pham B-N, Batel P, Rueff B, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver International*. 2003 Feb;23(1):45–53.
29. Liu B, Balkwill A, Roddam A, Brown A, Beral V, on behalf of the Million Women Study Collaborators. Separate and Joint Effects of Alcohol and Smoking on the Risks of Cirrhosis and Gallbladder Disease in Middle-aged Women. *American Journal of Epidemiology*. 2008 Nov 25;169(2):153–60.
30. Corrao G, Zambon A, Bagnardi V, D'Amicis A, Klatsky A. Coffee, Caffeine, and the Risk of

Liver Cirrhosis. *Annals of Epidemiology*. 2001 Oct;11(7):458–65.

31. Saab S, Mallam D, Cox GA, Tong MJ. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver Int*. 2014 Apr;34(4):495–504.
32. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Mar;43(5):562–74.
33. Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, Friedman GD. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med*. 2006 Jun 12;166(11):1190–5.
34. Petta S, Marchesini G. Coffee and tea breaks for liver health. *Journal of Hepatology*. 2017 Aug;67(2):221–3.
35. Adejumo AC, Ajayi TO, Adegbola OM, Adejumo KL, Alliu S, Akinjero AM, et al. Cannabis use is associated with reduced prevalence of progressive stages of alcoholic liver disease. *Liver Int*. 2018;38(8):1475–86.
36. Verhulst B, Neale MC, Kendler KS. The heritability of alcohol use disorders: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol Med*. 2015 Apr;45(5):1061–72.
37. Agren G, Romelsjö A. Mortality in alcohol-related diseases in Sweden during 1971-80 in relation to occupation, marital status and citizenship in 1970. *Scand J Soc Med*. 1992 Sep;20(3):134–42.
38. Lewis CE, Smith E, Kercher C, Spitznagel E. Predictors of mortality in alcoholic men: a 20-year follow-up study. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995 Aug;19(4):984–91.
39. Hemmingsson T, Lundberg I, Romelsjö A, Alfredsson L. Alcoholism in social classes and occupations in Sweden. *Int J Epidemiol*. 1997 Jun;26(3):584–91.
40. Hemmingsson T, Ringbäck Weitoff G. Alcohol-related hospital utilization and mortality in different occupations in Sweden in 1991-1995. *Scand J Work Environ Health*. 2001 Dec;27(6):412–9.
41. Najman JM, Williams GM, Room R. Increasing socioeconomic inequalities in male cirrhosis of the liver mortality: Australia 1981-2002. *Drug Alcohol Rev*. 2007 May;26(3):273–8.
42. Brooks SD, Harford TC. Occupation and alcohol-related causes of death. *Drug Alcohol Depend*. 1992 Feb;29(3):245–51.
43. Levy RE, Catana AM, Durbin-Johnson B, Halsted CH, Medici V. Ethnic Differences in Presentation and Severity of Alcoholic Liver Disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015 Mar;39(3):566–74.
44. Atiemo K, Mazumder NR, Caicedo JC, Ganger D, Gordon E, Montag S, et al. The Hispanic Paradox in Patients with Liver Cirrhosis: Current Evidence from a Large Regional Retrospective Cohort Study. *Transplantation*. 2019 Apr 2;
45. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease*. *J Hepatol*. 2018;69(1):154–81.

46. Michalak S, Rousselet M-C, Bedossa P, Pilette C, Chappard D, Oberti F, et al. Respective roles of porto-septal fibrosis and centrilobular fibrosis in alcoholic liver disease. *The Journal of Pathology*. 2003 Sep;201(1):55–62.
47. Cadranel J-F, Rufat P, Degos F, for the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver. Practices of Liver Biopsy in France: Results of a Prospective Nationwide Survey. *Hepatology*. 2000 Sep;32(3):477–81.
48. Nguyen-Khac E, Thiele M, Voican C, Nahon P, Moreno C, Boursier J, et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease by transient elastography: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2018 Sep;3(9):614–25.
49. Moreno C, Mueller S, Szabo G. Non-invasive diagnosis and biomarkers in alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*. 2019 Feb;70(2):273–83.
50. Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, Decrombecque C, Robert B, Joly J-P, et al. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2008 Nov;28(10):1188–98.
51. Thiele M, Rausch V, Fluhr G, Kjærgaard M, Piecha F, Mueller J, et al. Controlled attenuation parameter and alcoholic hepatic steatosis: Diagnostic accuracy and role of alcohol detoxification. *Journal of Hepatology*. 2018 May;68(5):1025–32.
52. Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J, Douschan P, Rainer F, Terracciano L, et al. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2017 Mar;66(3):610–8.
53. Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. 1981;282:4.
54. Serra MA, Escudero A, Rodríguez F, del Olmo JA, Rodrigo JM. Effect of Hepatitis C Virus Infection and Abstinence From Alcohol on Survival in Patients With Alcoholic Cirrhosis: *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2003 Feb;36(2):170–4.
55. D'amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E, The Liver Study Group of ?V. Cervello? Hospital. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences*. 1986 May;31(5):468–75.
56. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study: The rate of decompensation and disease progression in cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010 Dec;32(11–12):1343–50.
57. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology*. 2010 May;51(5):1675–82.
58. Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999–2008: A nationwide population based cohort study. *Journal of Hepatology*. 2011 Apr;54(4):760–4.
59. Verrill C, Markham H, Templeton A, Carr NJ, Sheron N. Alcohol-related cirrhosis-early abstinence is a key factor in prognosis, even in the most severe cases. *Addiction*. 2009

May;104(5):768–74.

60. Alvarez MA, Cirera I, Solà R, Bargalló A, Morillas RM, Planas R. Long-term Clinical Course of Decompensated Alcoholic Cirrhosis: A Prospective Study of 165 Patients. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2011;45(10):906–11.
61. Mills SJ, Harrison SA. Comparison of the natural history of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Current Gastroenterology Reports*. 2005 Jan;7(1):32–6.
62. Eagon PK. Alcoholic liver injury: Influence of gender and hormones. *WJG*. 2010;16(11):1377.
63. Naveau S, Dobrin A-S, Balian A, Njiké-Nakseu M, Nohra P, Asnacios A, et al. Body Fat Distribution and Risk Factors for Fibrosis in Patients with Alcoholic Liver Disease. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2013 Feb;37(2):332–8.
64. Corrao G, Arico S, Russo R, Carle F, Galatola G, Torchio PF, et al. Alcohol Consumption and Non-Cirrhotic Chronic Hepatitis: A Case-Control Study. *International Journal of Epidemiology*. 1991;20(4):1037–42.
65. Mathurin P, Beuzin F, Louvet A, Carrié-Ganne N, Balian A, Trinchet JC, et al. Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features: FIBROSIS PROGRESSION IN HEAVY DRINKERS. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007 Feb 22;25(9):1047–54.
66. Hart CL, Morrison DS, Batty GD, Mitchell RJ, Davey Smith G. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. *BMJ*. 2010 Mar 11;340(mar11 1):c1240–c1240.
67. Hardy T, Wells C, Kendrick S, Hudson M, Day CP, Burt AD, et al. White cell count and platelet count associate with histological alcoholic hepatitis in jaundiced harmful drinkers. *BMC Gastroenterol*. 2013 Mar 26;13(1):55.
68. Bissonnette J, Altamirano J, Devue C, Roux O, Payancé A, Lebrec D, et al. A prospective study of the utility of plasma biomarkers to diagnose alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2017;66(2):555–63.
69. Boyle M, Masson S, Anstee QM. The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: Cofactors for progressive fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2018 Feb;68(2):251–67.

**AUTEUR : Nom :** Dautrecque

**Prénom :** Flavien

**Date de Soutenance :** 15 Octobre 2019

**Titre de la Thèse :** Facteurs de risque de maladie du foie liée à l'alcool : Étude monocentrique rétrospective française chez 1736 patients

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement :** Médecine

**DES + spécialité :** Hépatogastro-entérologie

**Mots-clés :** Maladie du foie liée à l'alcool, Cirrhose alcoolique, Hépatite alcoolique, Facteurs de risque

**Résumé :**

Contexte

L'alcool est responsable de près de 50% des hépatopathies en France. Parmi les consommateurs excessifs, seuls 90% développent une stéatose et 10 à 20% développent une cirrhose, soulignant le rôle des cofacteurs de progression de la maladie.

L'hépatite alcoolique est une lésion particulièrement associée à la survenue de la cirrhose mais son diagnostic est difficile sans réaliser de biopsie.

Objectifs

L'objectif principal de notre travail était l'étude des facteurs associés à la présence d'une cirrhose ou d'une hépatite alcoolique.

L'objectif secondaire était la comparaison des profils biologiques permettant d'évoquer le diagnostic d'hépatite alcoolique.

Matériels et méthodes

Entre 1982 et 1997, tous les patients hospitalisés à l'hôpital Antoine Bécclère (Clamart, France) et présentant une maladie du foie liée à l'alcool étaient inclus dans une cohorte prospective avec recueil des données sociodémographiques, cliniques et biologiques. Une biopsie hépatique était proposée à tous les patients.

Résultats

L'analyse portait sur 1736 sujets. 72,58% des patients étaient des hommes et l'âge moyen était de  $49,98 \pm 11,83$  ans. La consommation moyenne quotidienne d'alcool était de  $139,78 \pm 100,41$  g/j.

34,85% des patients étaient cirrhotiques dont 58,68% avec une décompensation, 23,62% étaient atteints d'hépatite alcoolique dont 67,32% étaient cirrhotiques.

En analyse multivariée, le sexe féminin (OR = 1,54 (1,11-2,14)), l'âge à la biopsie (OR = 1,03 (1,02-1,05)), la durée d'alcoolisation (OR = 1,02 (1,00-1,03)), l'indice de masse corporelle (OR = 1,08 (1,04-1,12)) et la présence d'une hépatite alcoolique (OR = 6,63 (4,93-8,97)) étaient associés au risque de cirrhose.

Le sexe féminin (OR = 1,82 (1,33-2,49)) et la présence d'une cirrhose (OR = 6,49 (4,85-8,74)) étaient associés à la présence de l'hépatite alcoolique à la biopsie.

D'un point de vue biologique, chez les patients présentant une cirrhose décompensée, le seul paramètre significativement associé à la présence d'une hépatite alcoolique était une bilirubinémie plus élevée :  $113,06 \pm 104,97$  contre  $92,27 \pm 92,12$  mg/L.

Conclusion

Cette large étude basée sur les données histologiques confirme le lien très fort entre cirrhose et hépatite alcoolique à la biopsie ainsi que la susceptibilité plus importante des femmes à développer des lésions hépatiques liées à l'alcool.

Le diagnostic clinicobiologique d'hépatite alcoolique est difficile, ce qui souligne l'importance de la biopsie et la nécessité de développer des marqueurs diagnostiques non invasifs.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Philippe Mathurin

**Directeur de thèse :** Monsieur le Professeur Alexandre Louvet

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Sébastien Dharancy, Madame le Docteur Sylvie Deuffic-Burban, Monsieur le Docteur Olivier Ménard