

Directives de pratique clinique de l'EASL: Prise en charge de la maladie alcoolique du foie

Association européenne pour l'étude du foie (EASL)*,†

Introduction

La maladie alcoolique du foie (MAF) est la cause la plus répandue de maladie du foie à un stade avancé en Europe. Cependant, les investissements dans la recherche sur la MAF sont limités, en dépit du fait que cette dernière pèse lourdement sur la santé des Européens. Cette disparité est reflétée par le rapport EtOH – la proportion entre le taux de mortalité estimé pour une population et le nombre d'essais cliniques portant sur une maladie en particulier. Le rapport EtOH pour la MAF est de 358, contre 1,4 pour l'hépatite B, 4,9 pour l'hépatite C et 15,2 pour la cirrhose biliaire primitive [1].

Toutefois, ces dernières années ont permis de mieux définir l'histoire naturelle de cette maladie et les mécanismes qui sous-tendent sa progression, ce qui a aidé à déterminer de nouveaux objectifs thérapeutiques [2]. En outre, des recherches cliniques significatives ont établi un cadre clair pour l'évaluation de nouvelles thérapies, en particulier pour les patients présentant des stéatoépates alcooliques (SHA).

La MAF est une maladie complexe et la réussite de sa prise en charge repose sur l'intégration de toutes les compétences des secteurs de la santé publique, de l'épidémiologie, du comportement de dépendance et des lésions organiques liées à l'alcool. L'intervention primaire en vue de réduire l'abus d'alcool et l'intervention secondaire visant à prévenir la morbidité et la mortalité associées à l'alcool dépendent toutes deux des efforts coordonnés d'équipes multidisciplinaires établies aux niveaux local, national et international.

Ces directives se basent en grande partie sur les questions soulevées lors de la conférence monothématique de l'EASL sur la MAF réunie à Athènes en 2010. Elles ont trois objectifs principaux: (1) fournir aux médecins des recommandations cliniques; (2) souligner le fait que l'alcool peut causer plusieurs maladies du foie (stéatose, stéatohépatite, cirrhose) pouvant toutes coexister chez un même patient; (3) identifier les domaines d'intérêt pour des recherches futures, y compris des essais cliniques.

Mots-clés: Maladie alcoolique du foie; Directives de l'EASL; Pathogénèse; Diagnostic; Traitement.

Reçu le 4 avril 2012; accepté le 4 avril 2012.

*Correspondance: Bureau de l'EASL, 7 rue des Battoirs, CH 1205 Genève, Suisse. Tél.: +41 22 807 0360; fax: +41 22 328 0724.

Adresse email: easloffice@easloffice.eu.

†Contributeurs: Présidents: Philippe Mathurin; Antoine Hadengue; Ramon Bataller. Membres du Comité des directives de pratique clinique: Giovanni Addolorato; Patrizia Burra; Alastair Burt; Juan Caballeria; Helena Cortez-Pinto; Chris P. Day; Ewan H. Forrest; Antoni Gual; David A. Leon; Anna Lligoña; Peter Jepsen; Sebastian Mueller; Georges-Philippe Pageaux; Tania Roskams; Helmut K. Seitz; Felix Stickel. Représentant du Conseil d'Administration de l'EASL: Mark Thursz. Relecteurs: Sylvie Naveau; Tim Morgan; Frederik Nevens.

Les éléments et recommandations contenus dans ces directives ont été évalués selon le système d'évaluation GRADE (*Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*) [3]. Le degré de fiabilité des recommandations reflète donc la qualité des éléments qui les étayent. Les principes du système GRADE ont été établis. La qualité des données probantes avancées dans ces directives de pratique clinique (DPC) a été classée selon trois niveaux de fiabilité: haut (A), modéré (B) et faible (C). Le système GRADE propose deux niveaux de recommandations: fort (1) et faible (2) (Tableau 1). Ces DPC prennent donc en compte la qualité des éléments probants: plus le degré de leur qualité est élevé, plus il est probable qu'une recommandation forte soit garantie. Parallèlement, plus les valeurs et préférences varient, ou plus ces dernières sont incertaines, plus il y a de risques qu'une recommandation faible soit garantie.

Fardeau de la MAF

Fardeau des lésions ou maladies liées à l'alcool

La consommation d'alcool est responsable de 3,8 % de la mortalité dans le monde et de 4,6 % de la perte des années de vie corrigées du facteur invalidité (DALYs) due à une mort prématurée [4]. Le fardeau en Europe, où 6,5 % de tous les décès et 11,6 % des DALY sont imputables à l'alcool, est la proportion la plus élevée du total des maladies et des décès prématurés dus à l'alcool dans toutes les régions de l'OMS [4,5]. L'Europe montre des différences particulièrement significatives entre les genres. En effet, l'alcool est responsable de 11,0 % des cas pour les hommes et 1,8 % pour les femmes. Le fardeau de la maladie touche les jeunes de manière disproportionnée: la mortalité associée à l'alcool s'élève à 10 % chez les jeunes femmes et 25 % chez les jeunes hommes [6].

Fardeau de la MAF en Europe

Le fardeau de la cirrhose compensée due à l'alcool dans la population générale et parmi les consommateurs excessifs d'alcool n'est pas bien connu. La mise en place de méthodes non invasives permettant de détecter le degré de fibrose hépatique (par ex. l'élastographie, les marqueurs sériques) devrait contribuer à élucider cette question. Une étude récente en France indique que l'abus d'alcool est la cause d'un tiers des cas de fibrose hépatique [7]. Le meilleur indicateur comparatif pour le fardeau de la MAF est la mortalité causée par la cirrhose du foie dans son ensemble, en tenant compte toutefois des limites évoquées ci-dessus. Les taux de mortalité due à la cirrhose varient considérablement entre les pays européens [8], le taux national le plus élevé étant 15 fois supérieur au taux le plus bas [9]. Cependant, l'Europe est essentiellement divisée en deux parties, les pays de l'Europe de l'Est montrant une tendance avec des taux plus élevés que dans les autres pays [8].

Les tendances de la mortalité due à la cirrhose, observées au cours des 30 dernières années, se révèlent très hétérogènes d'un pays à l'autre. Environ la moitié des pays européens, dont l'Autriche, la



Disclaimer:

The French version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Tableau 1. Évaluation des éléments probants et recommandations (adaptée du système GRADE).

| Évaluation des éléments probants | Notes | Symbole |
|----------------------------------|--|---------|
| Haute qualité | Peu probable que les futures recherches changent notre niveau de confiance dans les effets estimés. | A |
| Qualité modérée | Probable que les futures recherches affectent fortement notre niveau de confiance dans les effets estimés ainsi que les estimations. | B |
| Qualité faible ou médiocre | Très probable que les futures recherches affectent fortement notre niveau de confiance dans les effets estimés et probable qu'elles affectent les estimations. Toute estimation des effets est incertaine. | C |
| Évaluation des recommandations | Notes | Symbole |
| Forte recommandation garantie | Facteurs influençant le niveau de la recommandation incluant la qualité des éléments probants, coûts et résultats importants pour le patient. | 1 |
| Faible recommandation | Variabilité en termes de préférences et valeurs, ou moins de certitude: plus probable qu'une recommandation faible soit recommandée. La recommandation est avancée avec moins de certitude; consommation de ressources ou coûts plus élevés | 2 |

France, l'Allemagne, l'Italie, le Portugal et l'Espagne ainsi que deux pays d'Europe de l'Est (la Hongrie et la Roumanie) ont connu une forte baisse de la mortalité due à la cirrhose [9], alors que ce taux connaît une hausse en Finlande, en Irlande et au Royaume-Uni [10], ainsi que dans de nombreux pays d'Europe de l'Est dont l'Estonie [11], la Lituanie, la Pologne et la Russie. En termes d'admissions à l'hôpital pour des causes liées à l'alcool, par exemple, parallèlement à la hausse du taux de mortalité due à la cirrhose, les admissions dans les hôpitaux généraux [12] et en soins intensifs de la MAF ont fortement augmenté au Royaume-Uni [13].

Limites des estimations du fardeau de la MAF

La mesure des tendances et variations internationales concernant la MAF est difficile à déterminer. Les données en termes de mortalité due aux maladies du foie sont disponibles pour la plupart des pays et, dans ce contexte, la mortalité due à la cirrhose est fréquemment utilisée comme l'indicateur de choix. Toutefois, il n'est pas possible de distinguer de manière fiable le taux de mortalité due à la cirrhose alcoolique de celui de la mortalité due à la cirrhose non alcoolique. Dans une proportion non déterminée des décès où l'alcool est un facteur clé, le médecin certificateur peut choisir de ne pas mentionner explicitement l'alcool sur le certificat de décès [14]. L'étendue de ces irrégularités est inconnue mais il est probable que ces dernières varient en fonction du pays, de l'âge, du sexe et de l'époque. Pour cette raison, il est habituel d'analyser les taux de mortalité due à la cirrhose indépendamment du lien spécifique éventuel avec l'alcool [15]. Ces facteurs, considérés en rapport les uns avec les autres, impliquent qu'aujourd'hui nos estimations les plus fiables des variations internationales du fardeau de la MAF, basées sur les données générales relatives à la mortalité due à la cirrhose, doivent être interprétées avec précaution. Il est évident que des études épidémiologiques de grande envergure s'imposent en vue de déterminer la prévalence de la MAF compensée au sein de la population générale et la proportion des cas où l'alcool est la cause de la cirrhose.

Les types d'alcool et les modes de consommation

Les pays européens présentent des variantes considérables en termes de consommation individuelle, du type de boisson prédominante et de quantité substantielle absorbée de façon ponctuelle (binge drinking) [6]. Afin de proposer une définition consensuelle, le National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism définit les épisodes de binge drinking comme la consommation

d'au moins cinq boissons alcoolisées pour les hommes et au moins quatre pour les femmes en l'espace d'environ 2 heures [16]. Ces différences en termes de types d'alcool et de modes de consommation ont tendance à suivre la division Est-Ouest [17]. Alors que la consommation individuelle d'alcool est fortement liée aux taux de mortalité due à la cirrhose dans tous les pays [18], il reste à établir si ces autres dimensions de la consommation d'alcool au sein d'une population sont liées aux risques [19,20]. Cette question présente plusieurs aspects. Premièrement, le type de boisson alcoolisée a-t-il une plus grande importance que le volume d'éthanol consommé [21] ? Deuxièmement, les intoxications ponctuelles (binge drinking) sont-elles liées à un risque particulier ? Troisièmement, la consommation de produits pouvant contenir de l'éthanol peut-elle influencer ou aggraver la MAF ? [20,22,23] ? Cette catégorie de consommation d'alcool inclut les liqueurs à base de fruits, fréquemment consommées en Hongrie, par exemple [24], ainsi que les alcools élaborés par les habitants, consommés en Russie [25] et dans d'autres parties de l'ancienne Union soviétique [26].

Seuil du risque de la consommation d'alcool pour la cirrhose du foie

L'un des aspects importants de la politique de santé concernant l'alcool a été la tentative d'établir un seuil de sécurité vis-à-vis de la consommation. Cette démarche s'inscrit dans le cadre de l'observation selon laquelle la consommation modérée d'alcool a un effet protecteur sur le cœur [27,28]. Cet effet positif de l'alcool, s'il est avéré, pourrait compenser le grand nombre de conséquences négatives sur la santé d'une consommation d'alcool même modérée. Toutefois, pour beaucoup de maladies individuelles telles que la cirrhose du foie, il n'y a pas de raison a priori de croire qu'il existe un effet de seuil, car le risque semble augmenter fortement en proportion avec la quantité d'alcool consommé. Dans le cadre d'une méta-analyse des niveaux de consommation quotidienne comparativement à la cirrhose, les patients ingérant 25 g d'éthanol par jour présentaient un plus haut risque de cirrhose que les individus ne consommant pas d'alcool [29]. Une méta-analyse plus récente a montré des risques de mortalité due à la cirrhose du foie plus élevés chez les hommes et les femmes consommant 12 à 24 g d'éthanol par jour [30]. En effet, une augmentation significative des risques a été observée chez les femmes qui consommaient jusqu'à 12 g par jour. Ce niveau de consommation (<25 g/jour) est sensiblement inférieur à la plupart des recommandations émises par les organismes de santé publique en termes de seuil de sécurité. Les observations sur les individus effectuées jusqu'à présent suggèrent que s'il existe un seuil, celui-ci est très bas et pourrait en fait être difficile à déterminer en raison des limites des capacités d'évalua-

tion des quantités consommées au-dessous de 10 à 12 g par jour.

Il convient de remarquer qu'aucune de ces deux méta-analyses n'est parvenue à distinguer les effets d'une consommation quotidienne des effets du binge drinking. Concernant cette question, on en sait très peu sur les seuils appliqués au binge drinking. Des études cliniques et expérimentales supplémentaires sont nécessaires pour définir le rôle du binge drinking dans la pathogenèse de la MAF et les mécanismes qui la sous-tendent. Enfin, le risque de cirrhose est presque certainement lié à la durée pendant laquelle un individu a consommé de l'alcool régulièrement et non simplement à la quantité d'alcool habituellement consommée.

Inversement, il existe des données cliniques prouvant que l'arrêt de la consommation à tout moment de l'histoire naturelle de la maladie réduit le risque de progression de la maladie et l'apparition de complications de la cirrhose.

Implication en termes de santé publique

Si des incertitudes demeurent quant au fardeau précis de la MAF et aux tendances de son évolution en Europe, il est en revanche établi que ces dernières sont très importantes ou en augmentation dans beaucoup de pays. Il est certes essentiel d'améliorer les traitements, mais l'élaboration de stratégies visant les populations dans le but de réduire la consommation nocive et dangereuse pour la santé constitue une priorité. Plus généralement, les conséquences sociales, sanitaires et économiques de la forte consommation d'alcool sont de plus en plus reconnues et il est urgent de mettre en œuvre les politiques visant à réduire les effets négatifs de l'alcool [31]. Plusieurs méta-analyses ont évalué l'efficacité et les coûts des différentes politiques des régions concernées [32]. Les politiques présentant le meilleur rapport coût-efficacité sont celles qui limitent la disponibilité de l'alcool à travers une réglementation sur les coûts, les horaires ou les lieux de vente, et l'application de lois concernant l'âge minimum des consommateurs.

Déclarations

- (1) L'abus d'alcool est une cause majeure des maladies du foie évitables dans le monde.
- (2) La consommation d'alcool par habitant est fortement liée aux taux nationaux de mortalité due à la cirrhose. Toute politique européenne basée sur des éléments probants doit mettre en œuvre des mesures préventives visant à réduire le niveau de consommation d'alcool dans la population.
- (3) Les schémas de binge drinking deviennent de plus en plus courants, principalement au sein de la population jeune, mais leur impact sur les maladies du foie est inconnu.

Recommandations

- La consommation excessive d'alcool doit être abordée via des politiques relatives aux prix (**Recommandation A1**)
- Des restrictions du nombre de commerçants de boissons alcoolisées doivent être appliquées pour contrôler la consommation d'alcool (**Recommandation A1**)
- Les publicités directes ou indirectes encourageant la consommation d'alcool doivent être interdites (**Recommandation A1**)
- Des établissements de soins primaires pour les troubles liés à l'abus d'alcool doivent être largement disponibles (**Recommandation A1**)

Suggestions d'études futures

- (1) Des études épidémiologiques ayant recours à des méthodes non invasives doivent établir la prévalence de toutes les formes de maladie alcoolique du foie au sein de la population générale.
- (2) Des études évaluant l'impact à court et à long terme du binge drinking sur le développement et la sévérité de la MAF sont particulièrement nécessaires.

La prise en charge de l'abus d'alcool et de la dépendance à l'alcool

Un grand nombre de citoyens européens boivent de l'alcool. L'Europe présente le taux le plus élevé de consommation d'alcool par habitant (11 litres d'alcool pur par an parmi la population des plus de 15 ans). Quinze pour cent des Européens (58 millions de citoyens) boivent de manière excessive (plus de 40 g par jour chez les hommes et plus de 20 g chez les femmes), davantage chez les hommes et les jeunes.

L'abus d'alcool et la dépendance à l'alcool doivent être considérés comme deux formes différentes de la même affection, comme le reconnaît la nouvelle proposition de document du DSM-V. L'abus d'alcool n'est pas reconnu en tant que trouble dans l'ICD-10, et l'OMS utilise les termes de consommation « dangereuse » et « nocive » plutôt que d'« abus » d'alcool. Le terme « consommateur à risque » est couramment utilisé pour définir les personnes qui boivent excessivement.

Les habitudes de consommation d'alcool doivent être régulièrement évaluées chez les patients présentant une maladie du foie, à l'aide d'instruments ayant démontré leur fiabilité [16]. Il existe une tendance à mesurer la quantité d'alcool absorbé en grammes par jour ou par semaine. Les calculs sont habituellement effectués sur la base du nombre d'unités standard [33]. Le contenu d'une boisson standard peut varier selon les pays, mais dans la plupart des pays européens, une unité de boisson standard contient 8 à 10 g d'éthanol. Même si cette méthode de mesure perd en précision, elle est fiable, rapide et particulièrement utile dans le contexte des centres de soins très occupés.

Les instruments de dépistage d'abus d'alcool et de dépendance

Il est possible d'avoir recours à des questionnaires sur la fréquence et la quantité, et des journaux de bord rétrospectifs (suivi chronologique) pour évaluer les habitudes de consommation des patients. La première option est généralement privilégiée en raison de sa simplicité, mais les questionnaires doivent inclure des données sur l'ensemble de la semaine, y compris les jours de travail. Une bonne alternative aux questionnaires sur la fréquence et la quantité consiste à utiliser des instruments servant à dépister les habitudes à risque et la dépendance. De nombreux instruments ont été validés et traduits en de nombreuses langues, mais le questionnaire AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test) demeure le critère de référence. Élaboré par l'OMS en 1982, il a démontré un niveau satisfaisant de sensibilité et de spécificité dans un contexte clinique dans différents pays [34]. Le questionnaire AUDIT comporte 10 questions portant sur la consommation (Q 1 à 3), la dépendance (Q 4 à 6) et les problèmes liés à l'alcool (Q 7 à 10) (Tableau 2). Il définit deux seuils, l'un pour la dépendance et l'autre pour la consommation à risque. Des versions plus courtes ont été créées. Le questionnaire AUDIT C inclut uniquement les trois premières questions et s'applique pour le dépistage de la « consommation à risque » [35,36]. Le NIAAA (National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism) recommande d'utiliser la troisième question du questionnaire AUDIT (À quelle fréquence buvez-vous six verres ou davantage lors d'une occasion particulière ?) comme question unique de dépistage, ensuite suivie

Directives cliniques pratiques

Tableau 2. Questionnaire AUDIT [36]. Pour évaluer les réponses, additionnez les points correspondant à chacune des 10 questions. Un total de 8 points pour les hommes de 60 ans et moins 60, ou de 4 points pour les femmes, les adolescents ou les hommes de plus de 60 ans est considéré comme un résultat positif au test.

| Questions | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|--------|---------------|--|--------------|---------------------------------------|
| 1. Combien de boissons contenant de l'alcool consommez-vous ? | Jamais | 1 x/mois ou - | 2 à 4 x/mois | 2 à 3 x/sem. | 4 x ou +/sem. |
| 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 9 | 10 ou + |
| 3. Combien de fois vous arrive-t-il de boire six verres d'alcool ou plus lors d'une même occasion ? | Jamais | < 1 x/mois | 1 x/mois | 1 x/sem. | Chaque jour ou presque |
| 4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable d'arrêter de boire après avoir commencé ? | Jamais | < 1 x/mois | 1 x/mois | 1 x/sem. | Chaque jour 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 x/mois | 1 x/mois | 1 x/sem. | Chaque jour ou presque |
| 6. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous dû boire un verre d'alcool dès le matin pour vous remettre d'une soirée bien arrosée ? | Jamais | < 1 x/mois | 1 x/mois | 1 x/sem. | Chaque jour 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 x/mois | 1 x/mois | 1 x/sem. | Chaque jour ou presque |
| 8. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous souvenir ce qui s'était passé la veille parce que vous aviez trop bu ? | Jamais | < 1 x/mois | 1 x/mois | 1 x/sem. | Chaque jour ou presque |
| 9. Vous êtes-vous blessé ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ? | Non | | Oui, mais pas dans les douze derniers mois | | Oui, au cours des douze derniers mois |
| 10. Est-ce qu'un proche, un médecin ou un autre professionnel de la santé s'est déjà préoccupé de votre consommation d'alcool et vous a conseillé de la diminuer ? | Non | | Oui, mais pas dans les douze derniers mois | | Oui, au cours des douze derniers mois |
| Score total | | | | | |

du reste du questionnaire AUDIT entier en cas de réponse évaluée comme positive [16].

Dépistage des troubles psychiatriques

Les alcooliques présentent un niveau élevé de comorbidité psychiatrique. En général, les études effectuées auprès des personnes alcooliques montrent une grande prévalence de troubles de l'anxiété, de troubles affectifs et de schizophrénie [37]. L'anxiété et les troubles affectifs peuvent exister indépendamment ou en association avec la dépendance à l'alcool. Les troubles indépendants devront être traités spécifiquement et les troubles associés peuvent disparaître une fois que le patient est sevré.

Les alcooliques risquent davantage de développer d'autres dépendances, dont celle à la nicotine. Les alcooliques ont tendance à être de gros fumeurs et le traitement pour la dépendance à la nicotine requiert un soutien plus intensif [38]. Les alcooliques qui consomment plusieurs drogues sont difficiles à prendre en charge et doivent systématiquement bénéficier de traitements spécialisés.

Les données suggèrent que la dépendance à l'alcool apparaît dans les cinq années précédant le moment où le patient est orienté vers un traitement spécialisé. Il convient d'accorder une attention particulière à la coordination entre les hépatologues et les spécialistes en toxicomanie (psychiatres, psychologues et travailleurs sociaux) afin de réduire le fossé entre les premiers signes de dépendance à l'alcool

et l'orientation vers un spécialiste. En raison de l'effet synergétique de l'alcool et du tabac sur les maladies cardiovasculaires et le cancer, dont le CHC, il est recommandé aux hépatologues d'encourager les patients atteints d'une MAF à arrêter de fumer et de les y aider [39].

La prise en charge du syndrome de sevrage de l'alcool

Le syndrome de sevrage alcoolique (SSA) est une situation clinique grave affectant les personnes dépendantes à l'alcool qui réduisent ou cessent soudainement leur consommation. Le SSA léger ou modéré apparaît généralement entre 6 à 24 heures après le dernier verre et les symptômes peuvent inclure une augmentation de la pression artérielle et du pouls, des tremblements, une hyperréflexie, de l'irritabilité, de l'anxiété, des maux de tête de la nausée et des vomissements. Ces symptômes peuvent évoluer vers des formes plus sévères de SSA, caractérisées par le delirium tremens, des crises convulsives, un coma, un arrêt cardiaque et la mort [40]. Des degrés de gravité du SSA peuvent être utiles à la gestion des patients. Toutefois, ces degrés n'ont pas fait l'objet, au moment de la rédaction de cet article, d'une validation suffisante, en particulier en relation à la MAF.

Les benzodiazépines sont considérées comme le meilleur traitement du SSA, en raison de leur efficacité à réduire à la fois les symptômes de sevrage et les risques de crises convulsives ou de delirium tremens [41,42]. Les benzodiazépines à action prolongée (par ex. le diazépam, la chlórdiazépoxyde) protègent davantage des crises de

convulsion et du delirium, mais les benzodiazépines à action courte ou modérée (par ex. le lorazépam, l'oxazépam) sont plus sûres chez les patients plus âgés et ceux qui présentent une insuffisance hépatique [43]. En Europe, le clométhiazole est également utilisé pour traiter le SSA [44].

Étant donné les effets secondaires des benzodiazépines chez les patients souffrant d'une maladie du foie avancée et présentant un potentiel d'abus, des recherches préliminaires ont été menées afin d'identifier de nouveaux traitements du SSA, tels que la clonidine, l'aténolol, la carbamazépine, l'acide valproïque, le gamma-hydroxybutyrate, le topiramate, le baclofène, la gabapentine et la prégabaline [45]. S'il manque encore des preuves en faveur de leur usage, le topiramate et le baclofène se sont montrés prometteurs pour le SSA d'abord [46,47], et ensuite pour prévenir les rechutes.

Les traitements de la dépendance à l'alcool chez les patients souffrant de MAF

L'abstinence constitue un objectif essentiel chez les patients souffrant de MAF, dans la mesure où elle améliore les résultats cliniques de tous les stades de la MAF. Dans le passé, le disulfirame était le seul médicament disponible pour traiter l'alcoolisme. Le disulfirame constitue une pharmacothérapie efficace de lutte contre l'abus d'alcool [48]. Toutefois, il devrait être évité chez les patients souffrant de MAF sévère en raison d'une possible hépatotoxicité [49]. Plus récemment, une meilleure compréhension de la neurobiologie de l'alcoolisme a permis l'élaboration d'agents pharmacologiques efficaces en complément des traitements psychosociaux, en particulier la naltrexone [50] et l'acamprosate [51]. Ces deux agents ont été validés comme traitement de l'alcoolisme. Toutefois, ils n'ont pas été testés sur des patients souffrant de cirrhose. L'antagoniste opioïde naltrexone a fait l'objet de très nombreuses évaluations, surtout sa préparation orale [52]. De nombreux essais ont également montré l'efficacité d'une préparation intramusculaire de la naltrexone dans le traitement de l'alcoolisme [53]. Étant donné son potentiel d'hépatotoxicité, la naltrexone n'a pas été testée sur des patients souffrant de MAF, et son utilisation au sein de cette population n'est pas recommandée. L'acamprosate est un modulateur des récepteurs glutamatergiques, et une méta-analyse de 24 essais contrôlés randomisés a confirmé son efficacité en tant que pharmacothérapie de l'alcoolisme [54]. Suite aux résultats d'essais cliniques, l'acide gamma-hydroxybutyrique a été autorisé dans certains pays d'Europe (l'Italie et l'Autriche) comme traitement de l'alcoolisme, mais il est nécessaire d'effectuer plus de recherches en raison du risque d'abus d'acide gamma-hydroxybutyrique [55].

Parmi les autres composés, le topiramate, l'ondansétron et le baclofène semblent être les pharmacothérapies les plus prometteuses pour traiter l'alcoolisme [56]. Le topiramate est un médicament anticonvulsivant ayant démontré son innocuité et son efficacité sur la réduction de la consommation excessive [57]. De plus, une réduction des taux d'enzymes hépatiques a été observée chez les patients traités avec le topiramate [58]. Toutefois, le topiramate n'a pas été testé sur des patients souffrant de MAF. L'antagoniste 5-HT₃ ondansétron a démontré une capacité à réduire la consommation d'alcool, mais cet effet était limité aux alcooliques qui en étaient au début de la dépendance [59]. Des études suggèrent que le baclofène, un antagoniste des récepteurs GABAB, augmente le taux d'abstinence et prévient les rechutes chez les patients dépendants à l'alcool [60]. De plus, jusqu'à ce jour, le baclofène constitue la seule pharmacothérapie de l'alcool testée sur les alcooliques souffrant d'une maladie du foie significative. Le baclofène pourrait représenter une pharmacothérapie prometteuse pour les patients dépendants à l'alcool souffrant de MAF. Un essai clinique a démontré l'innocuité et l'efficacité du baclofène en termes d'abstinence chez les patients

alcooliques souffrant d'une cirrhose [61], mais il est recommandé d'effectuer des études approfondies auprès de cette population pour confirmer ces données.

Les effets des interventions brèves

Les interventions brèves sont souvent réalisées dans le cadre d'entretiens motivationnels [62]. Les entretiens motivationnels sont une technique visant à interroger en s'abstenant de juger et de confronter. Leur réussite dépend largement de la présentation de commentaires objectifs basés sur les informations fournies par le médecin. Cette technique implique de reconnaître que les individus qui participent à une séance d'accompagnement ou un programme de prévention peuvent se trouver à différents stades d'acceptation du changement de leurs habitudes de consommation d'alcool. Elle vise à augmenter la prise de conscience du patient par rapport aux problèmes potentiels, aux conséquences vécues et aux risques posés par les habitudes de consommation d'alcool. Une méta-analyse a permis de démontrer l'impact positif des interventions brèves sur la consommation d'alcool et sur la morbidité et la mortalité liées à l'alcool [62]. L'étude Cochrane la plus récente montre que les interventions brèves sont efficaces en termes de réduction de la quantité consommée de 57 g par semaine en moyenne chez les hommes [63]. L'étude rapporte moins d'éléments probants chez les femmes et les populations âgées de moins de 16 ans. Une intervention brève doit au moins définir ses composantes sur le modèle des cinq A (Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange): poser des questions sur la consommation, donner des conseils sur l'arrêt ou la réduction, évaluer la volonté, aider à arrêter ou à réduire la consommation et assurer un suivi.

Lorsqu'une composante motivationnelle est ajoutée à une intervention brève, celle-ci augmente en efficacité [64]. Les éléments essentiels d'une approche motivationnelle sont: une attitude empathique et une approche collaborative qui respecte l'autonomie du patient et l'amène à mentionner des moyens d'atteindre les objectifs décidés.

Recommandations

- Les habitudes de consommation doivent être étudiées régulièrement via des instruments dont la fiabilité est prouvée (**Recommandation A1**)
- Le test AUDIT est le meilleur outil d'évaluation de l'abus d'alcool et de la dépendance (**Recommandation B1**)
- Chez les patients souffrant de syndrome de sevrage lors de MAF, les benzodiazépines sont le traitement de choix (**Recommandation A1**)
- Chez les patients souffrant de MAF, la consommation d'alcool persistante est associée à la progression de la maladie; la recommandation la plus efficace pour ces individus est donc l'abstinence totale (**Recommandation A1**)
- Des interventions motivationnelles brèves doivent être pratiquées régulièrement dans la prise en charge médicale des troubles liés à l'abus d'alcool (**Recommandation A1**)
- Chez les patients dépendants à l'alcool sans souffrir d'une MAF avancée, le disulfirame, la naltrexone et l'acamprosate, combinés à un suivi, réduisent la consommation d'alcool et préviennent les rechutes (**Recommandation A1**)
- Ces médicaments ne peuvent pas être recommandés pour la MAF avancée à cause des effets secondaires potentiels (**Recommandation B1**)
- Chez les patients souffrant d'une MAF avancée, des études récentes suggèrent que le baclofène est sûr et efficace pour prévenir les rechutes (**Recommandation B2**)

Suggestions d'études futures

- (1) Des études collaboratives réalisées par des équipes multidisciplinaires composées d'épidémiologistes, de spécialistes de la toxicomanie et d'hépatologues sont fortement encouragées.
- (2) L'impact des interventions brèves sur le pronostic doit être évalué.
- (3) Des études supplémentaires testant les médicaments luttant contre l'envie de consommer dans le cadre d'une MAF avancée sont nécessaires.

Pathogénèse de la MAF

Le spectre de la MAF inclut la simple stéatose, la stéatohépatite alcoolique (SHA), la fibrose progressive, la cirrhose et le développement d'un cancer hépatocellulaire (CHC). Bien que beaucoup d'individus consommant plus de 60 g d'alcool par jour (par ex. 1/2 bouteille de vin ou plus d'1 L de bière) développent une stéatose, seule une minorité des patients souffrant d'une stéatose évoluent vers une SHA, et 10 à 20 % d'entre eux évoluent vers une cirrhose [65]. Des facteurs génétiques et non génétiques modifient à la fois les susceptibilités individuelles et l'évolution clinique de la MAF [2]. Les mécanismes de la MAF ne sont pas encore entièrement compris. La plupart des études ont été menées chez des rongeurs ingérant de l'alcool de façon chronique (par ex. le modèle de rat de Tsukamoto et French ou le régime Lieber-DeCarli). Toutefois, ces modèles provoquent une maladie du foie modérée et une fibrose peu importante. Peu d'études ont été menées jusqu'à présent sur les foies de patients souffrant de MAF. Ces études transversales sont nécessaires à la mise en place de nouvelles thérapies ciblées pour ces patients [2]. La pathogénèse varie aux différents stades de la maladie.

La stéatose hépatique

Il existe quatre facteurs pathogéniques principaux: (1) l'augmentation de la production de NADH causée par l'oxydation de l'alcool, favorisant la synthèse d'acides gras et de triglycérides, et inhibant l'oxydation mitochondriale des acides gras [66]. (2) l'augmentation de l'influx hépatique d'acides gras libres des tissus adipeux et de chylomicrons de la muqueuse intestinale [66]. (3) l'inhibition induite par l'éthanol de kinase activée par l'activité de l'adénosine monophosphate (AMPK) [67], résultant en une augmentation de lipogénèse et une réduction la lipolyse par inhibition des récepteurs α activés par les proliférateurs de peroxisome (peroxisome proliferating-activated receptor α - PPAR α) [68] et stimulation de la protéine 1c, élément régulateur du stérol (SREBP1c) [69]. (4) Des mitochondries et microtubules endommagées par l'acétaldéhyde entraînent une réduction de l'oxydation de NADH et l'accumulation de VLDL [66].

La stéatohépatite alcoolique

Lors d'une stéatose, une inflammation parenchymateuse (principalement par les polynucléaires neutrophiles) et des lésions hépatocellulaires peuvent survenir, une condition préalable à la progression de la fibrose et la cirrhose. Dans les cas d'épisodes graves de SHA chez les patients à un stade avancé de la maladie, la SHA peut causer d'importantes lésions hépatiques, une résistance accrue au flux sanguin, et elle est également associée à un mauvais pronostic [70]. Différents facteurs peuvent contribuer au développement de la SHA (1). Les effets toxiques induits par l'acétaldéhyde. Cette dernière se lie aux protéines [71] et à l'ADN [72], ce qui entraîne des altérations fonctionnelles et des adduits protéiques,

qui activent le système immunitaire en formant des autoantigènes. Elle provoque également des lésions mitochondriales et empêche la fonction du glutathion, ce qui mène à un stress oxydant et à une apoptose [73]. (2) La production de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) et la peroxydation de lipides qui en résulte, accompagnée de production d'adduits à l'ADN [74]. Les principales sources de DRO incluent le système microsomal d'oxydation de l'éthanol dépendant du CYP2E1, le système de transport d'électrons mitochondriaux de la chaîne respiratoire, la réductase cytochrome dépendante de la NADH et l'oxydase xanthine [75,76]. En outre, l'ingestion chronique d'alcool régule de manière significative le CYP2E1 qui métabolise l'éthanol en acétaldéhyde et suit la production de DRO et les radicaux hydroxyméthyl [77]. (3) Les cytokines pro-inflammatoires. Les métabolites de l'alcool et les DRO stimulent les voies de signalisation cellulaire, telles que la NF κ B, la STAT-JAK et la JNK dans les cellules résidentes hépatiques, ce qui conduit à la synthèse locale de médiateurs inflammatoires tels que les TNF α et les chimiokines CXC (par ex. l'interleukine-8), ainsi que l'ostéopontine [78]. L'abus d'alcool provoque aussi des changements du microbiote colique et une augmentation de la perméabilité intestinale. Ces changements engendrent des taux sériques élevés de lipopolysaccharides [79] qui induisent une activité inflammatoire dans les cellules de Kupffer via CD14/TLR14 [80]. Le milieu inflammatoire qui en résulte dans le foie alcoolique entraîne une infiltration des PMS, une formation de DRO et des lésions hépatocellulaires. (4) la voie ubiquitine/protéasome altérée conduisant à des lésions hépatocellulaires et à des inclusions hépatiques de cytotératines agrégées (c.-à-d. des corps de Mallory-Denk) [81].

La progression de la fibrose

Les patients souffrant de MAF peuvent développer une fibrose progressive [82]. Dans la MAF, le tissu fibreux est classiquement situé dans les zones centrobulaires et périsinusoidale. Aux stades avancés, les bandes de collagène apparaissent évidentes et une fibrose en pont se développe. Cette condition précède le développement de nodules de régénération et la cirrhose. Les mécanismes cellulaires et moléculaires de la fibrose dans la MAF sont incomplètement élucidés [83]. Les métabolites de l'alcool tels que l'acétaldéhyde peuvent activer directement les cellules stellaires hépatiques (CSH), principalement responsables de la production de collagène dans le foie malade. Les CSH peuvent aussi être activées de façon paracrine par les hépatocytes endommagés, des cellules de Kupffer activées et des cellules PMN infiltrées. Ces cellules émettent des médiateurs fibrogéniques tels que des facteurs de croissance (TGF β 1, PDGF), des cytokines (leptine, angiotensine II, interleukine-8 et TNF α), des médiateurs solubles (l'oxyde nitrique) et les DRO. Il convient de souligner que les DRO stimulent les voies de signalisation intracellulaire pro-fibrogéniques dans les CSH, y compris les ERK, PI3K/AKT, et JNK [84]. Ils régulent aussi le TIMP-1 et limitent les actions des métalloprotéinases, favorisant ainsi l'accumulation de collagène. Les cellules autres que les CSH peuvent aussi synthétiser du collagène dans le cadre de la MAF. Elles incluent des fibroblastes et des cellules dérivées de la moelle osseuse La possibilité que d'autres nouveaux mécanismes tels que la transition d'hépatocytes épithéliaux en mésenchymateux, jouent aussi un rôle dans la fibrose du foie fait encore l'objet d'investigations [85].

Suggestions d'études futures

- (1) Des modèles expérimentaux sur des MAF graves avec dommages hépatocellulaire et fibrose sont nécessaires.
- (2) Des études translationnelles sur des échantillons de population

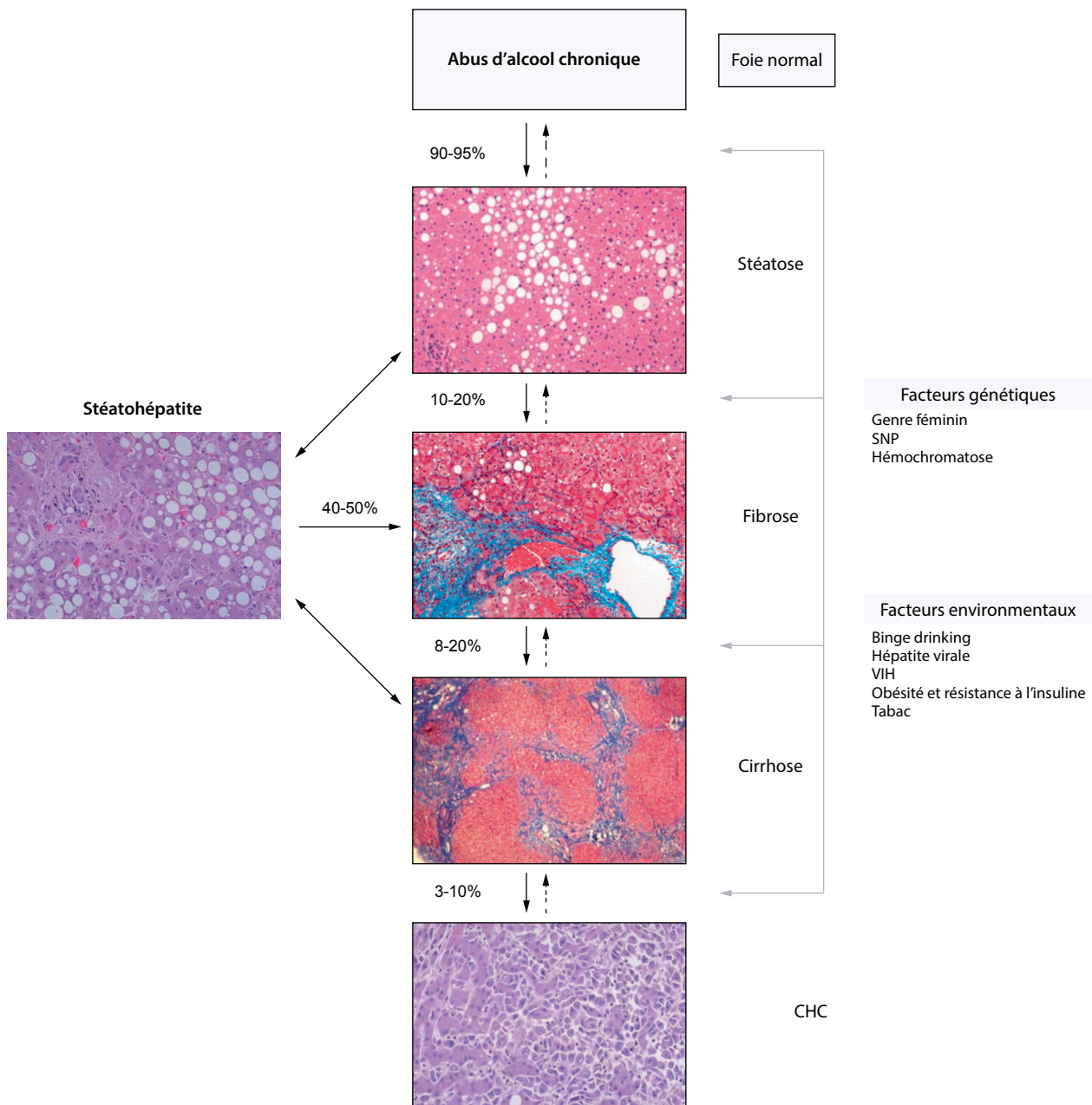


Fig. 1. Histoire naturelle de la Maladie Alcoolique du Foie (MAF). Le spectre de la MAF se compose de la stéatose, de la stéatoépatite, de la fibrose, de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire. Il est connu que les facteurs environnementaux génétiques modifient la progression de la MAF (adapté de [2] avec la permission de l'American Gastroenterological Association).

humaine à différents stades de la MAF sont requis afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

(3) Il convient de mener des études d'évaluation de la régénération du foie dans des cas de MAF grave.

Facteurs de risque d'évolution dans la maladie alcoolique du foie

Les facteurs de risque de progression de la fibrose dans la MAF ont été évalués selon deux types d'approches: (1) les comparaisons de la prévalence de facteurs de risques chez les patients avec et sans fibrose; (2) une évaluation longitudinale ayant recours à une histologie séquentielle. Les facteurs de risque de progression de la fibrose peuvent être considérés comme venant de l'hôte ou de l'environnement, comme étant génétiques ou non génétiques. Les facteurs non génétiques et venant de l'environnement qui peuvent moduler le développement de la MAF incluent la quantité et le type de boisson alcoolisée, la durée de l'abus et les habitudes de consommation. Le sexe, l'éthnie, les conditions coexistantes telles

que le syndrome métabolique, l'excès de fer et les infections dues aux virus hépatotropes sont des facteurs génétiques ou liés à l'hôte, respectivement, qui jouent un rôle important (Fig. 1). La contribution des facteurs liés à l'hôte ou génétiques au risque de MAF est de plus en plus reconnue.

Il existe une corrélation tout à fait claire entre la quantité d'alcool et la probabilité de développer une MAF. La stéatose alcoolique peut être présente chez 60 % des individus qui boivent plus de 60 g d'alcool par jour, et le risque de développer une cirrhose est plus élevé chez ceux qui consomment plus de 120 g d'alcool par jour [86,87]. Toutefois, des quantités quotidiennes moindres peuvent également mener à une hépatopathie grave chez certains individus. La consommation de plus de 40 g d'alcool par jour augmente le risque de progression vers une cirrhose chez 30 % des patients ayant une stéatose hépatique non compliquée, et chez 37 % des patients souffrant d'une maladie alcoolique avec fibrose établie [65]. Il reste encore à confirmer si le type de boisson alcoolisée consommée, par ex. le vin ou la bière ou les liqueurs fortes, a un impact sur le risque de développer une MAF [88,89] et si les effets

des différentes boissons sur la maladie sont directs ou liés à des facteurs confondants, tels que le régime alimentaire. Les habitudes de consommation d'alcool varient considérablement d'un patient à l'autre et peuvent influencer le niveau du risque de MAF. Si des études plus anciennes indiquaient que le binge drinking augmente le risque de développer une MAF [90,91], des données prospectives unicentriques plus récentes suggèrent que l'augmentation récemment observée de la mortalité liée aux maladies du foie au Royaume-Uni est le résultat d'une consommation quotidienne excessive plutôt que des excès épisodiques ou binge drinking [92]. Boire de l'alcool en-dehors des repas augmente le risque de développer une MAF par rapport à la consommation au moment des repas [87,93]. Toutefois, les données sur le lien entre les habitudes de consommation et la probabilité d'évolution de la MAF sont rares et les informations sur la consommation d'alcool se limitent essentiellement aux quantités totales d'alcool ingérées [16]. Plusieurs études ont également montré que la consommation de caféine semble protéger de la cirrhose chez les consommateurs excessifs, faisant apparaître un effet inverse clair entre la dose et l'effet de réponse [94–96]. Toutefois, le mécanisme qui sous-tend cette corrélation est inconnu.

Des études ont démontré que les femmes sont plus sensibles aux effets hépatotoxiques de l'alcool, et développent des MAF plus rapidement que les hommes à consommation quotidienne d'alcool égale [86,97–100]. Les mécanismes qui sous-tendent cette sensibilité plus importante à l'alcool ne sont pas encore entièrement compris, mais il est probable qu'ils soient liés aux œstrogènes et à leur impact synergique sur les stress oxydatif et l'inflammation [101]. De plus, les femmes buvant des quantités équivalentes d'alcool présentent un niveau d'éthanol dans le sang plus élevé que chez les hommes. Cette différence peut être due à des niveaux de l'enzyme alcool déshydrogénase gastrique plus élevés, ce qui fait que le métabolisme de premier passage de l'alcool est plus rapide chez les hommes [102] ou que la quantité d'alcool distribuée est plus faible chez les femmes que chez les hommes.

Il existe des différences significatives dans la prévalence de MAF et la mortalité qui y est associée entre les groupes ethniques [103–105]. Le taux de mortalité le plus élevé lié à la cirrhose alcoolique chez les hommes a été observé chez les Blancs hispaniques, suivis des Noirs non hispaniques, des Blancs non hispaniques, puis des Noirs hispaniques. Chez les femmes, l'ordre est le suivant: Noires non hispaniques, Blanches hispaniques, Blanches non hispaniques, puis Noires hispaniques [106]. Toutefois, il reste à déterminer si ces différences ethniques concernant la cirrhose alcoolique et les lésions de la MAF en général sont dues à des différences génétiques ou des différences relatives à la quantité et au type d'alcool consommé ou encore liées à un statut socio-économique et à l'accès aux soins médicaux.

Le facteur de risque de progression vers la fibrose le plus significatif semble être l'obésité. En effet, plusieurs études montrent que l'obésité est le facteur le plus important déterminant le risque de cirrhose chez les buveurs excessifs [107,108]. La synergie entre l'obésité et la consommation excessive d'alcool pourrait refléter des mécanismes similaires à la MAF et à la stéatopathie métabolique, ainsi que les effets fibrogéniques directs d'une plus grande masse de tissu élargie (via des taux élevés de noradrénaline, d'angiotensine II, de leptine et des taux peu élevés d'adiponectine).

De nombreuses études cas-contrôles, translationnelles et de cohorte ont montré sans équivoque que la coexistence de l'abus d'alcool et d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C engendre une accélération des lésions hépatiques [109–113]. Ces données permettent de conclure que les individus souffrant d'une hépatite C chronique qui boivent plus de 30 à 50 g d'alcool par jour

multiplient par 4 environ leur risque de développer une fibrose. Toutefois, une étude a quantifié les risques de cirrhose à 30 fois plus importants chez les patients souffrant d'une hépatite C qui consomment de l'alcool de manière excessive [114].

Le fer dans les biopsies du foie a également été associé à la fibrose dans le MAF [108] et est responsable de l'augmentation de la mortalité dans la cirrhose alcoolique [115]. Des taux élevés de fer sérique ne sont pas rares chez des patients souffrant de MAF, mais sont moindres que chez les consommateurs excessifs sans maladie hépatique [115]. Toutefois, il n'existe aucun lien évident avec la mutation du gène C282Y HFE. Certaines études ont décrit une association avec la mutation du H63D [116,117]. Il est certain que l'alcool et le fer peuvent agir en synergie pour produire un stress oxydant et, ainsi, contribuer à l'aggravation de l'hépatopathie.

Des études sur des jumeaux ont indiqué l'importance de la sensibilité génétique à la MAF, démontrant que les jumeaux monozygotes présentent une plus forte concordance pour la cirrhose du foie liée à l'alcool que les jumeaux dizygotes [118,119]. De telles études suggèrent que les facteurs génétiques peuvent représenter jusqu'à 50 % de la sensibilité à la MAF. En vue d'essayer d'identifier les modificateurs génétiques possibles du risque de MAF, un grand nombre d'études de cas-contrôles sur le gène candidat, basées sur des hypothèses, ont été menées. Elles ont comparé les fréquences alléliques et/ou génotypiques de certaines variantes génétiques (c.-à-d. les polymorphismes du nucléotide simple ou SNP) entre les individus alcooliques avec cirrhose et ceux sans maladie du foie ou sujets témoins en bonne santé. Dans la majorité des publications, les gènes candidats choisis étaient ceux associés au métabolisme de l'alcool, à la fibrogénèse/fibrose, ou présentant une réponse inflammatoire. Une méta-analyse a examiné des études sur les associations entre les SNP dans les gènes codants pour l'alcool et l'aldéhyde-déshydrogénase, et le cytochrome P450 2E1. Elle a extrait 50 études de cas-contrôles entre 1990 et 2004 [120]. Si quelques associations importantes sont apparues entre certaines variantes génétiques et le risque d'alcoolisme, aucun lien solide entre les SNP testés et la cirrhose n'a été détecté. Des études portant sur les associations possibles entre la MAF et les variations génétiques de la réponse antioxydante, les cytokines et d'autres, n'ont pas été en mesure de démontrer avec certitude que les variantes génétiques étaient des facteurs de risque pour la MAF dans les cohortes indépendantes [121]. Toutefois, deux études de contrôle de gènes candidats sur des alcooliques ont récemment révélé une association significative entre le risque de cirrhose alcoolique et le fait d'être porteur du génotype PNPLA3 rs738409 (GG) chez les sujets métis [122] et caucasiens [123].

Suggestions d'études futures

- (1) Des larges études d'associations pangénomiques doivent identifier les déterminants génétiques impliqués dans la sensibilité individuelle relative au développement de la MAF.
- (2) L'interaction entre les facteurs environnementaux et génétiques doit être étudiée.
- (3) Des études supplémentaires sont nécessaires pour identifier les facteurs influençant la régression de la maladie après l'arrêt de la consommation d'alcool et les résultats à long-terme chez les patients abstinents.

Diagnostic de la MAF

Éléments histologiques de la MAF

Le spectre morphologique de la MAF comprend quatre groupes de lésions élémentaires: (a) la stéatose avec une prédominance

de macrovésicules, associée ou non à des mélanges variables de macro et microvésicules, (b) les lésions hépatocytaires, typiquement décrites sous la forme de balloinisations, (c) un infiltrat inflammatoire prédominant dans les lobules, et (d), des niveaux variables de fibrose et de déformation architecturale pouvant progresser vers une cirrhose [124]. Il est possible de détecter chez un même individu une seule de ces lésions ou une combinaison des autres lésions élémentaires [125,126].

La prévalence et la distribution des lésions histologiques parmi les buveurs excessifs ne sont pas bien connues. Sur un grand échantillon de 1407 patients admis pour alcoolisme ou MAF ayant subi une biopsie du foie, 14 % des sujets étudiés avaient un foie normal, 28 % une stéatose pure, 20 % une fibrose (avec ou sans stéatose), 8,5 % une hépatite alcoolique et 29 % une cirrhose [107]. Des études plus approfondies sur les buveurs excessifs asymptomatiques doivent être conduites.

Parmi les lésions histologiques de la MAF, la stéatose macrovésiculaire est la lésion alcoolique du foie observée le plus fréquemment et le plus précocement [127]. Il reste encore à établir si la stéatose est une condition bénigne ou si elle peut progresser vers des formes plus graves de MAF. Certaines études suggèrent que la stéatose ne doit plus être considérée comme une condition bénigne puisque en effet une cirrhose peut se développer après une moyenne de 10,5 années chez 10 % des patients dont le diagnostic histologique montre une stéatose simple sans signe de fibrose ni de stéatohépatite alcoolique [128]. D'autres études suggèrent que la stéatose, fréquente chez les consommateurs actifs, est associée à une progression plus rapide de la fibrose.

La stéatohépatite alcoolique est définie par la coexistence d'une stéatose, de balloinisations hépatocytaires et d'un infiltrat inflammatoire riche en polynucléaires neutrophiles. La présence de corps de Mallory-Denk et de mégamitochondries, bien que non spécifique à la stéatohépatite alcoolique, est souvent associée aux lésions élémentaires mentionnées plus haut. Toutefois, la présence de ces lésions chez un patient souffrant d'une MAF suggère une consommation d'alcool active.

Le développement d'une fibrose est l'événement déterminant d'une MAF, dans la mesure où la fibrose est la condition préalable à la progression vers une cirrhose. La progression de la cirrhose varie selon les lésions histologiques de la MAF [128–131, 99,132]. L'hépatite alcoolique, la stéatose et l'extension de la fibrose sont des facteurs indépendants mais déterminants de la progression de la fibrose. Les lésions de stéatohépatite alcoolique représentent un élément évolutif majeur de la fibrose, qui amène au développement d'une cirrhose dans au moins 40 % des cas [129, 130, 99,133–135]. La persistance de la SHA sur une période prolongée peut accélérer la progression de la fibrose [135]. Le dernier stade de la fibrose est la cirrhose micronodulaire, qui peut parfois être à la fois micronodulaire et macronodulaire [126]. L'évaluation de la gravité de la fibrose doit être effectuée à l'aide de techniques spéciales telles que la coloration par le trichrome de Masson ou le rouge Sirius. La coloration à la réticuline est recommandée pour évaluer à la fois l'étendue de la fibrose et l'architecture lobulaire. Bien que des méthodes semi-quantitatives telles que le score Metavir aient été proposées, elles n'ont pas été validées dans le contexte de la MAF.

Le diagnostic histologique de la MAF nécessite une biopsie du foie. Celle-ci peut être réalisée de manière percutanée chez la plupart des patients et requiert une approche transjugulaire chez les patients avec thrombopénie ou coagulopathie grave. Toutefois, la biopsie du foie est une procédure invasive associée à une morbidité importante. Par conséquent, elle n'est pas recommandée chez tous les patients susceptibles de souffrir d'une MAF. Les in-

dications précises pour la biopsie du foie ne sont pas bien établies dans la pratique quotidienne. Cependant, elle est indiquée pour les patients présentant des formes agressives de MAF, telles que la stéatohépatite grave nécessitant des thérapies spécifiques (par ex. les corticostéroïdes ou la pentoxiphylline), et pour les patients présentant d'autres cofacteurs soupçonnés de contribuer à la maladie du foie. Dans le cadre d'essais cliniques, l'évaluation de l'histologie du foie par biopsie est recommandée. Il convient de noter que l'évaluation de l'histologie du foie permet de mieux formuler un pronostic en lien avec la gravité des lésions histologiques [136]. Une augmentation de la mortalité d'au moins 50 % est observée chez les patients avec un diagnostic de SHA ou une cirrhose, en comparaison avec ceux ne présentant qu'une stéatose alcoolique [137].

Le diagnostic clinique de la MAF

La plupart des patients souffrant de formes modérées de MAF sont asymptomatiques et la maladie ne peut être détectée qu'à l'aide de méthodes de dépistage appropriées. Certains patients peuvent manifester des signes d'une consommation excessive d'alcool, comme une hypertrophie bilatérale de la glande parotidienne, une fonte musculaire, de la malnutrition, la maladie de Dupuytren et des signes de neuropathie périphérique symétrique. Chez les patients atteints de cirrhose, la plupart des observations cliniques ne sont pas spécifiques à l'étiologie. Toutefois, certains signes tels que la gynécomastie ou les angiomes stellaires en grand nombre peuvent être plus fréquemment observés chez ceux dont la cause principale de la maladie du foie est l'alcool.

Le diagnostic de la MAF est souvent posé devant l'association d'une consommation excessive d'alcool (> 30 g/jour) et des signes cliniques et biologiques évoquant une maladie du foie. Toutefois, le dépistage d'une MAF est difficile car une grande partie des patients présentant des caractéristiques histologiques de la MAF n'en manifestent aucun des symptômes cliniques. Des tests sanguins réalisés en routine, tels que l'évaluation du volume globulaire moyen (VGM), la gamma-glutamyltranspeptidase (GGT), la transaminase glutamique oxalo-acétique (TGO ou ASAT), et la transaminase glutamique-pyruvique (TGP ou ALAT), peuvent indiquer une MAF à un stade précoce, tandis que la MAF avancée est suspectée en cas de réduction du taux d'albumine, de temps de prothrombine prolongé, d'augmentation du taux de bilirubine ou de thrombocytopenie.

Bien qu'aucun marqueur unique de laboratoire n'établisse de manière définitive la consommation chronique d'alcool, la transferrine déficiente en carbohydrate (CDT) et la GGT sont les marqueurs les plus fréquemment utilisés pour dépister une consommation récente d'alcool [138]. En effet, la possibilité de détecter une consommation quotidienne de plus de 50 g d'éthanol avec les mesures de la CDT (69 %) et de la GGT (73 %) est plus importante qu'avec les mesures des ASAT (50 %), des ALT (35 %) et de la MCV (52 %) [139]. La spécificité de la CDT était de 92 %, comparée à 75 %, 82 %, 86 %, et 85 % pour la GGT, les ASAT, les ALT et la MCV, respectivement [139]. La quantification de la GGT étant facile et peu coûteuse, elle reste le marqueur le plus fréquemment utilisé pour la détection précoce de l'abus d'alcool chronique [140]. La GGT est généralement plus élevée chez les patients souffrant d'une maladie du foie liée à l'alcool, par comparaison à ceux qui sont atteints d'autres maladies du foie. Toutefois, la GGT sérique perd de sa spécificité pour l'alcool dans les maladies du foie plus avancées car son activité est élevée chez les patients atteints de fibrose étendue, indépendamment de la cause de cette dernière [141,142]. Plus récemment, il a été démontré que l'activité sérique de la GGT est influencée non seulement par

la quantité d'alcool consommée mais aussi par l'indice de masse corporelle (IMC) et le sexe du sujet [143].

Une augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) peut être observée dans toutes les formes de MAF avec une sensibilité de 50 % et une spécificité d'environ 80 %. Les taux d'ASAT se situent rarement au-delà de 300 IU/ml, alors que les taux d'alanine aminotransférase sérique (ALT) sont généralement moins élevés. Le rapport ASAT/ALT est normalement supérieur à 1 [144,145], bien que ces résultats ne soient ni sensibles ni spécifiques et se soient aussi révélés en tant que marqueurs indirects de fibrose avancée [146].

Tests non invasifs pour évaluer la fibrose du foie

Marqueurs sériques

Il est maintenant possible d'utiliser certains nouveaux tests sanguins combinant différents biomarqueurs de fibrose. Bien que ces tests aient été initialement conçus pour les patients souffrant d'hépatite C, certains d'entre eux semblent être efficaces chez les patients atteints de MAF. Toutefois, certaines réserves sont recommandées dans l'utilisation de ces biomarqueurs pour la MAF au lieu de l'hépatite C.

L'APRI (AST to Platelet Ratio Index) qui mesure le rapport entre l'activité sérique de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et le taux de plaquettes, a été évalué chez les consommateurs excessifs. Un total de 1308 sujets de deux études différentes sur la MAF a été évalué, avec une biopsie du foie obtenue chez 781 patients non atteints de cirrhose et un antécédent de décompensation hépatique chez 527 patients [147]. Chez 507 patients souffrant d'une fibrose confirmée par la biopsie, la sensibilité du score APRI pour les fibroses importantes était de 13,2 % et sa spécificité de 77,6 %. Vingt pour cent ont été mal classifiés. Par conséquent, l'application du score APRI a un usage limité pour établir le diagnostic de fibrose chez la plupart des patients.

Le FibroTest® est un biomarqueur sérique de fibrose combinant l'alpha-macroglobuline, l'haptoglobine, la GGT, l'ApoA1, et la bilirubine, en fonction de l'âge et du sexe du sujet [141]. Il semble présenter une performance diagnostique élevée pour le dépistage de fibrose importante chez les patients atteints de MAF. Dans une étude sur 221 patients consécutifs souffrant de MAF attestée par biopsie, la valeur moyenne du FibroTest® va de 0,29 chez les patients sans fibrose à 0,88 chez ceux avec une cirrhose et son degré d'AUC pour le diagnostic de la cirrhose était de 0,95 [148]. Le FibromètreA®, combinant la PT, l'alpha-2-macroglobuline, l'acide hyaluronique et l'âge présentent des degrés de précision diagnostique similaires pour la MAF [149]. Au cours de l'étape de validation, la courbe AUC du Fibromètre® était de 0,892 sur l'ensemble des patients et de 0,962 chez les patients atteints de MAF. L'Hepascore® combine la bilirubine, la GGT, l'acide hyaluronique, l'alpha-2-macroglobuline, l'âge et le sexe. La précision diagnostique des Fibrotest®, Fibromètre® et Hepascore® a été comparée chez les patients souffrant de MAF [136]. Les valeurs diagnostiques du FibromètreA® et de l'Hepascore® ne montraient pas de différences avec celles du FibroTest® pour les fibroses avancées (valeurs AUC autour de 0,80) et les cirroses (valeurs AUC autour de 0,90), et étaient notablement supérieures à celles des biomarqueurs non brevetés (APRI, Forns, FIB4). La combinaison de n'importe lesquels de ces tests n'améliorait pas la performance diagnostique [136].

Au-delà de leur performance diagnostique pour dépister la fibrose, les tests non invasifs peuvent servir de marqueurs pronostiques lors de MAF, comme le montre une étude de patients atteints de MAF, suivis pendant plus de 8 ans, dans laquelle le

taux de survie était lié aux données originales provenant de tests non invasifs pour la fibrose [136]. L'ELF®, qui regroupe des tests sériques censés refléter les éléments de la matrice extracellulaire et les facteurs liés au remodelage de la fibrose [150], pourrait démontrer une certaine corrélation avec le suivi clinique à long terme [151]. Toutefois, son utilité n'a pas encore été évaluée dans de grandes cohortes de patients alcooliques.

Élastographie hépatique (Fibroscan®)

L'évaluation de la dureté des tissus hépatiques (*Liver stiffness measurement* - LSM) s'est révélée être un instrument fiable d'évaluation de la fibrose hépatique chez les patients souffrant de MAF [152-157]. Chez les patients souffrant de MAF, la dureté du foie est liée à la progression de la fibrose. Dans les études qui n'ont pas considéré la présence de SHA comme un facteur confondant potentiel, les valeurs seuils d'élastométrie pour une fibrose F3 et F4 se sont avérées supérieures à celles observées chez les patients atteints d'une hépatite virale. De fait, plusieurs études ont montré que les patients souffrant d'une cirrhose alcoolique présentaient des valeurs d'élastométrie hépatique bien supérieures à celles des patients souffrant d'une cirrhose d'origine virale, suggérant que l'étiologie pourrait fortement affecter le degré de fibrose à un même stade de la maladie. Toutefois, une étude récente a indiqué que la coexistence de SHA augmente de manière significative la LSM chez les patients souffrant de MAF indépendamment du stade de la fibrose [152,158].

La présence d'une inflammation, d'une cholestase ou d'une congestion du foie peut interférer avec la LSM, indépendamment de la fibrose [159]. Comme toutes ces conditions peuvent coïncider au cours de la MAF, la LSM doit toujours être interprétée dans le contexte clinique, d'imagerie diagnostique et de laboratoire. Un schéma décisionnel prenant en compte ces paramètres a été proposé pour l'utilisation de l'élastométrie par Fibroscan® chez les buveurs excessifs [158]. Ainsi, une valeur élevée d'élastométrie lors de MAF, avec un taux d'ASAT supérieur à 100 doit être interprétée avec prudence, car une SHA peut affecter les résultats d'une telle mesure [152]. De plus, la consommation d'alcool peut aussi modifier la valeur de la LSM comme en atteste la diminution de la valeur obtenue après une période d'abstinence et sa réascension en cas de rechute [152,160].

Techniques d'imagerie hépatiques

Les techniques d'imagerie telles que l'échographie, le scanner abdominal et l'IRM, permettent de faire le diagnostic d'une stéatose, contribuent au diagnostic différentiel d'autres hépatopathies, et permettent d'apprécier la gravité d'une maladie avancée du foie [161]. Toutefois, ce n'est pas le rôle de l'imagerie abdominale de déterminer la cause de l'hépatopathie.

La stéatose peut être détectée par l'échographie, le scanner et l'IRM. Parmi ces méthodes, l'échographie abdominale a probablement le niveau de sensibilité et de spécificité le plus bas lorsque la stéatose est inférieure à 20 ou 30 %. L'IRM et la spectroscopie sont des outils fiables pour quantifier la stéatose mais l'absence de standardisation, leur coût et leur disponibilité représentent des limites à leur utilisation [162,163].

En pratique clinique, l'échographie peut être proposée pour les consommateurs excessifs en tant que procédure de dépistage de la stéatose [164]. Elle permet de mettre en évidence des signes d'une hépatopathie avancée, tels qu'une dysmorphie hépatique, des collatérales porto-systémiques et une splénomégalie.

Recommandations

- Une MAF peut être suspectée sur la base de paramètres cliniques, biologiques et par l'échographie. Toutefois, l'histologie est requise pour confirmer les diagnostics et l'évaluation de sa gravité. (Recommandation B1)
- Une biopsie du foie devrait être envisagée pour les patients présentant des formes agressives de MAF exigeant des interventions spécifiques, les patients présentant des cofacteurs suspectés de contribuer à la maladie et dans le cadre d'études cliniques. (Recommandation B1)

Suggestions d'études futures

- (1) Des études longitudinales ayant recours à des techniques non invasives doivent évaluer la progression de la maladie chez les consommateurs excessifs et les abstinents après l'arrêt de l'alcool.
- (2) De nouvelles méthodes d'évaluation histologique (scores) devraient être développées, intégrant la stéatose, la stéatohépatite et la fibrose, pour les patients atteints de MAF.
- (3) Des études futures sont recommandées pour proposer et valider les algorithmes de diagnostics, y compris la biopsie du foie et les tests non invasifs.

L'hépatite alcoolique (stéatohépatite alcoolique)

Définition, incidence et diagnostic

L'hépatite alcoolique est un syndrome clinique, consistant en un début d'ictère ou d'ascite chez un patient présentant une consommation excessive d'alcool. Historiquement, le terme utilisé pour s'y référer était « hépatite alcoolique aiguë ». Le terme « aiguë » n'est pas vraiment approprié, dans la mesure où il représente une exacerbation d'une maladie chronique sous-jacente du foie. La SHA, une maladie définie histologiquement, est la cause prédominante de ce syndrome, qui peut aussi être le résultat d'une infection, d'une stéatose microvésiculaire massive, d'un événement biliaire lithiasique, de l'usage de drogues, etc. La SHA est définie par la coexistence de la stéatose, de ballonnements hépatocytaires et d'infiltrats inflammatoires riches en PMN. Les lésions définissant la stéatohépatite alcoolique ne sont pas de nature différente de celles décrites dans les stéatohépatites non alcooliques. La SHA, toutefois, est habituellement associée à un cours clinique plus grave et à des lésions histologiques plus graves que celles de la SHNA.

L'incidence annuelle de la SHA reste largement inconnue. Une étude danoise rétrospective basée sur des codes diagnostiques a estimé une incidence de 24 et 46 pour un million chez les femmes et chez les hommes, respectivement [165]. Concernant sa prévalence, une large étude se basant sur des biopsies systématiques chez 1604 patients alcooliques, symptomatiques ou asymptomatiques, a montré la prévalence de la SHA dans 20 % des cas [107]. Chez les patients présentant des symptômes, dont ceux qui avaient une maladie hépatique décompensée, la prévalence de la SHA n'est pas bien connue, en partie parce que la plupart des centres se basent sur des critères cliniques et ne pratiquent pas systématiquement la biopsie hépatique. Ne se baser sur les critères cliniques engendre un risque de 10 à 50 % de se tromper sur le diagnostic de SHA [166–168]. Dans le cadre d'une récente étude de cohorte sur 250 patients, une SHA grave histologiquement prouvée a été observée chez 6 % des patients souffrant d'une décompensation hépatique chronique et chez 25 % des patients

qui ont développé une insuffisance hépatique aiguë ou chronique au cours de leur admission [169].

L'ictère progressif est le signe principal de la SHA symptomatique. Celle-ci peut être associée à de la fièvre avec ou sans infection, une perte de poids et de la malnutrition, ainsi qu'une hépatomégalie sensible. Dans les cas graves, la SHA peut engendrer une décompensation avec ascite, encéphalopathie et hémorragie digestive. Biologiquement, les taux d'AST peuvent être de 2 à 6 fois plus élevés que la limite supérieure normale avec un rapport AST/ALT supérieur à 2 et on observe fréquemment une augmentation des taux de bilirubine sérique et une neutrophilie. En fonction de la gravité, le taux d'albumine peut être diminué, le temps de prothrombine prolongé et l'IRN élevé. Les patients souffrant de formes graves de SHA sont susceptibles de développer une infection bactérienne et une insuffisance rénale aiguë due au syndrome hépatorénal de Type 1 [170].

Modèles pronostiques dans la stéatohépatite alcoolique

Des modèles pronostiques ont été conçus pour identifier les patients souffrant de SHA avec un haut risque de décès prématuré 1 à 2 mois après leur hospitalisation. L'analyse discriminante de Maddrey (DF) a été la première évaluation mise en place et reste la plus utilisée. Des formes graves de SHA sont définies par un DF supérieur ou égal à 32 [171,172]. En l'absence de traitement, la survie à un mois dans les formes graves de SHA oscille entre 50 % et 65 % [172,173].

D'autres outils pronostiques tels que le MELD (Model for End-Stage Liver Disease), le GAHS (Glasgow ASHScore) et l'ABIC (âge, bilirubine sérique, INR et créatinine sérique) ont été proposés pour évaluer la gravité de la SHA. Les premières études suggèrent que ces modèles sont plus précis pour prédire le devenir clinique à 28 et 90 jours que le score de Maddrey, mais ils doivent encore être validés [174–177].

Il est important de souligner que la définition des formes graves n'est basée que sur deux catégories (graves et non graves) et le risque de mortalité précoce. Toutefois la proportion des patients catégorisés comme ayant une « SHA non grave » décèdent à des stades plus tardifs (c.-à-d. jusqu'à 6 mois). L'évaluation ABIC classe les patients selon les niveaux de risque de décès faible, intermédiaire et élevé [174]. Une telle classification permettra d'évaluer les approches médicamenteuses et de calculer les effectifs nécessaires aux études.

Une amélioration précoce de la fonction hépatique a un impact majeur sur la mortalité à court terme [254]. Plusieurs études ont démontré l'utilité de répéter les scores [175–177]. Par exemple, une modification de plus de 2 dans le score de MELD est associée à une variation dans la mortalité intrahospitalière [177]. Une observation similaire a été obtenue avec l'évaluation de Lille, qui inclut la réduction dans la bilirubine sérique au 7^e jour de la corticothérapie [178]. Il est possible de prédire trois groupes de pronostic prédisant une survie de 6 mois [179].

Prise en charge de la SHA

Mesures générales

Indépendamment du stade de gravité, l'abstinence est la pierre angulaire du traitement, et la prise en charge de l'abus d'alcool et des problèmes de dépendance est à envisager pour tous les patients. La malnutrition est fréquente et l'état nutritionnel doit être évalué. Étant donné le risque d'encéphalopathie de Wernicke, des compléments avec des complexes de vitamines B sont recommandés. Indépendamment de l'encéphalopathie hépatique, une consom-

Tableau 3. Comparaison des éléments constituant les 5 instruments pronostiques pour l'hépatite alcoolique (adaptée de [254]).

| | Bilirubine | PT/INR | Créatinine/urée | Leucocytes | Âge | Albumine | Changement en bilirubine de j0 à j7 |
|---------|------------|--------|-----------------|------------|-----|----------|-------------------------------------|
| Maddrey | + | + | - | - | - | - | - |
| MELD | + | + | + | - | - | - | - |
| GAHS | + | + | + | + | + | - | - |
| ABIC | + | + | + | - | + | + | - |
| Lille | + | + | + | - | + | + | + |

Analyse discriminante de Maddrey; GAHS, Glasgow Alcoholic Hepatitis Score; ABIC, Âge, Bilirubine sérique, INR et Créatinine sérique (ABIC); MELD, Model-for-End-Stage-Liver-Disease.

mation quotidienne de protéines de 1,5 g/kg du corps doit être assurée. Une carence en vitamines liposolubles doit être compensée.

Les patients présentant des formes symptomatiques de la SHA développent souvent une insuffisance rénales aigüe, ce qui a un impact négatif sur la survie [170]. Les causes les plus fréquentes d'insuffisance rénale sont le syndrome hépatorénal de Type 1 et la nécrose tubulaire, tandis que la glomérulonéphrite et la néphrite interstitielle sont rares [180]. Les formes graves de SHA doivent être considérées comme un facteur de risque de néphropathie provoquée par les produits de contraste. Des mesures visant à prévenir le développement de l'insuffisance rénale sont recommandées. Elles incluent un apport volémique si nécessaire et un traitement précoce du syndrome hépatorénal.

Les infections sont fréquentes et difficiles à diagnostiquer chez ces patients puisque les critères de SIRS sont fréquemment réunis à l'admission, imputables soit à la réaction inflammatoire liée à la SHA, soit à une infection bactérienne. Il est conseillé d'effectuer des prélèvements sanguins systématiques et un suivi clinique étroit pour détecter une infection le plus tôt possible. En l'absence de preuves scientifiques, les critères déterminant l'administration empirique d'antibiotiques, bien que largement utilisés, font l'objet d'un débat. Chez les patients avec une SHA grave, le dépistage d'infections lors de l'admission est particulièrement recommandé car un quart d'entre eux sont infectés précocement [181]. Les patients souffrant d'une SHA compliquée par une détérioration clinique ou biologique au cours de leur séjour à l'hôpital courent un risque encore plus élevé de contracter une infection et doivent être l'objet d'une surveillance attentive.

Thérapies spécifiques dans les formes grave de stéatohépatite alcoolique

Les recommandations suivantes s'appliquent seulement aux formes graves de SHA, définies par les scores de gravité cités ci-dessus et indiquant un risque élevé de décès prématuré (Tableau 3, Fig. 2).

Corticostéroïdes

Les méta-analyses de la littérature ont rapporté des résultats hétérogènes, essentiellement du fait de la variation en gravité de la SHA parmi les études [182]. Trois méta-analyses ont conclu que l'effet de survie des corticostéroïdes était restreint à la forme grave de la maladie [183–185], alors que les méta-analyses de Cochrane ne confirment pas cette efficacité lors de SHA [186,187]. Toutefois, les méta-analyses les plus récentes permettent de déterminer que les corticostéroïdes ont réduit de manière significative le taux de mortalité dans le cadre d'un sous-groupe d'essais ayant analysé des patients avec DF d'au moins 32 ou avec encéphalopathie hépa-

tique [187]. Des analyses de données individuelles provenant des cinq essais contrôlés randomisés les plus récents [168, 172, 173, 188,189] ont clairement montré que le traitement aux corticostéroïdes apportait un bénéfice de survie à 28 jours, par rapport à l'absence de stéroïdes [179].

La plupart des études indiquent que seule un sous-groupe de patients bénéficiaient de cette corticothérapie lors de SHA graves.

Par conséquent, il est important d'identifier de manière précoce les patients ne répondant pas aux corticostéroïdes afin de déterminer quand il est nécessaire d'arrêter ce traitement [190] et, ainsi, limiter l'exposition aux stéroïdes [178] qui est potentiellement délétère. Par exemple, après 7 jours sous corticostéroïdes, un score de Lille supérieur à 0,45 prédit une mauvaise réponse à la prednisone [178]. Chez ces patients, et en particulier lorsque le score de Lille est > 0,56, signifiant une absence de réponse, il est recommandé de cesser la corticothérapie [179]. Chez ceux dont la réponse est marginale, un changement vers la pentoxifylline [191] ou l'utilisation du système MARS (molecular adsorbent recirculating system) semblent ne pas modifier les résultats. De nouvelles thérapies sont nécessaires et urgentes pour les patients dont la réponse est qualifiée de « faible » par le score de Lille. Dans cette situation, il est possible d'envisager une transplantation hépatique sur un mode accéléré, sous réserve de critères de sélection très stricts [192].

Il existe certaines interrogations quant à l'usage de la prednisone lors de la présence concomitante d'un sepsis ou d'une hémorragie digestive [184]. En effet, il est possible que lors d'hémorragie ou de syndrome hépatorénal, la réponse aux stéroïdes soit moins marquée qu'en l'absence de ces complications, mais cela ne semble pas lié directement à la SHA. Dans de telles circonstances, les résultats des patients peuvent être liés à ces complications plutôt qu'à la SHA elle-même. Jusqu'à présent, dans les cas de SHA, les infections ont généralement été observées comme une contre-indication au traitement par corticostéroïdes, bien que des données spécifiques manquent. Chez les patients avec sepsis, la pentoxifylline pourrait être considérée comme une thérapie de première ligne. Toutefois, une étude récente suggère que la prednisone peut être administrée si l'infection concomitante est bien contrôlée [181].

La pentoxifylline

La pentoxifylline a été évaluée chez des patients avec SHA pour ses propriétés antioxydantes et faiblement antagonistes du TNF. Par rapport au placebo, les patients avec SHA grave (DF > 32) traités par pentoxifylline montraient un taux de survie à 6 mois plus élevé. Ces bénéfices n'étaient pas accompagnés de changements significatifs des fonctions hépatiques mais liés à une réduction marquée de l'incidence du syndrome hépatorénal [193]. Un essai de contrôle randomisé subséquent chez les patients avec cirrhose

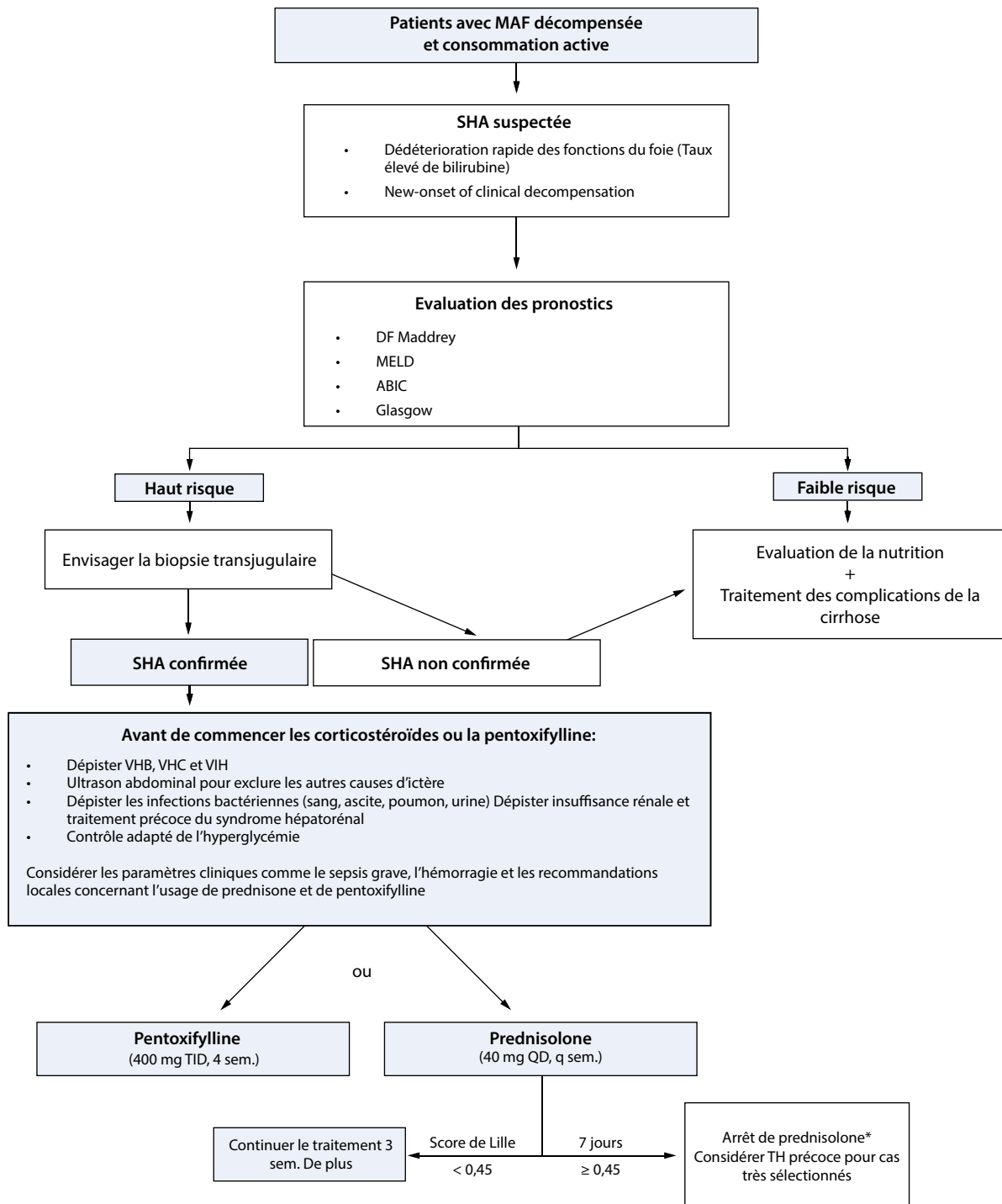


Fig. 2. Algorithmes thérapeutiques pour le traitement de patients avec SHA. Un taux Lille de P0.45 indique une absence de réponse et un risque élevé d'infection et de décès. Chez les patients qui ne répondent pas au traitement, l'interruption des corticostéroïdes est recommandée particulièrement pour les réponses classées comme nulles (taux Lille >0,56).

liée ou non a également démontré un effet préprotecteur de la péntoxifylline vis-à-vis du syndrome hépatorénal [194]. Toutefois, une analyse de sensibilité restreinte à ce sous-groupe de patients avec SHA grave (DF≥32) n'a pas démontré de survie différente entre la péntoxifylline et le placebo.

Une étude comparant la péntoxifylline aux corticostéroïdes a observé de meilleurs résultats avec la péntoxifylline, liés à la prévention du syndrome hépatorénal [195]. Un essai de contrôle randomisé sur 270 patients avec SHA grave testant la combinaison de prednisolone et de péntoxifylline (PTX) a manqué de démontrer des bénéfices de cette combinaison par rapport aux corticostéroïdes seuls [196].

Agents anti-TNF

Une étude pilote randomisée sur des patients avec SHA grave a montré qu'une seule dose d'inflximab combinée aux corticostéroïdes était bien tolérée et associée à des améliorations significatives des taux Maddrey au jour 28 [197]. Toutefois, cette étude pilote n'a pas permis de comparer ces résultats à un groupe contrôle [198]. Toutefois, l'efficacité de l'anti-TNFa n'a pas été confirmée dans deux essais randomisés testant des doses plus fortes et répétées d'inflximab [199] ou détanercept [200]. En fait, le traitement à l'anti-TNFa était associé à une plus grande probabilité d'infections sévères et de décès. On peut évoquer que les doses élevées ou répétées d'anti-TNF ont eu un impact négatif sur la régénération du foie.

Directives cliniques pratiques

La N-acétylcystéine

La N-acétylcystéine est une substance antioxydante qui reconstitue les réserves de glutathion des hépatocytes. Dans un essai de contrôle randomisé sur la N-acétylcystéine seule comparée à un placebo, aucun effet significatif n'a été mis en évidence [201]. Dans un autre essai randomisé, les effets de la N-acétylcystéine seule étaient inférieurs à ceux des corticostéroïdes en termes de survie à court terme [173]. Plus récemment, un essai de contrôle randomisé a observé que des patients traités avec une combinaison (corticostéroïdes et N-acétylcystéine) avaient un taux de survie à un mois supérieur à ceux des patients traités avec les corticostéroïdes seuls [202]. L'incidence de syndrome hépatorénal et d'infections était inférieure chez les patients traités avec des corticostéroïdes et la N-acétylcystéine. Toutefois, il n'y avait pas de différence significative en termes de survie à 6 mois, ce qui était le critère de jugement primaire de l'étude. Par conséquent, les corticostéroïdes et la N-acétylcystéine peuvent avoir des bénéfices synergiques. Cette stratégie, ainsi que la durée optimale de l'administration de N-acétylcystéine, doivent être évaluées par des études supplémentaires.

Nutrition entérale

La malnutrition due à un défaut d'apport de calories et à un catabolisme accru est fréquente chez les patients avec une SHA. Consommer la quantité de protéines recommandée est souvent difficile à réaliser oralement pour une grande partie des patients souffrant d'une SHA.

Un essai de contrôle randomisé comparant la nutrition entérale et les corticostéroïdes n'a pas montré de différences sur le taux de mortalité à 28 jours [203]. Toutefois, les décès survenaient plus tôt avec la nutrition entérale alors que la thérapie avec les stéroïdes était associée à un taux de mortalité plus élevé dans les semaines qui suivaient le traitement. La nutrition entérale mérite probablement d'être testée en combinaison avec les corticostéroïdes.

Autres thérapies

Il n'existe aucune étude randomisée évaluant les soutiens hépatiques extracorporels, même si des études pilotes ont rapporté des améliorations des paramètres liés aux fonctions rénale, hépatique et circulatoire. Aucune de ces études ne dispose d'une taille d'échantillon suffisamment importante pour tirer des conclusions quant à l'usage de tels systèmes comme option thérapeutique en cas de formes graves de SHA [204].

Trois essais cliniques contrôlés randomisés n'ont pas observé d'effets significatifs du propylthiouracil sur le taux de survie à long terme chez les patients souffrant de SHA [205–207]. Deux études n'ont pas observé d'effet de la colchicine sur le taux de survie à long terme [208,209]. Ni le propylthiouracile ni la colchicine ne sont recommandés pour des études futures évaluant le taux de survie à court terme.

Besoin pour les études futures

Le traitement de la SHA reste controversé et constitue l'un des défis principaux de la MAF [170]. La survie à court terme a été le critère de jugement principal des études évaluant la thérapie des formes graves de SHA. Considérant une erreur de type I et une puissance de > 80 %, une telle approche nécessiterait un échantillon énorme et serait par conséquent irréalisable. Pour compenser ces limites, il peut être pertinent de considérer des paramètres alternatifs, dont des marqueurs précoces de mauvaise évolution

clinique et/ou des critères combinés.

Il existe peu d'informations quant à la prise en charge de patients avec une SHA de gravité modérée qui ont un risque «intermédiaire» de mortalité, car ces patients ne sont pas bien représentés dans les études cliniques. Ainsi, des études conçues et paramétrées de manière appropriée doivent se concentrer sur cette population.

Recommandations

- Un début de décompensation d'une MAF doit faire suspecter une SHA associée (**Recommandation B1**)
- Bien que la présence de SHA puisse être suspectée selon des tests cliniques et biochimiques, un diagnostic définitif de SHA nécessite une biopsie du foie (**Recommandation A1**)
- Les scores disponibles doivent permettre d'identifier les patients avec SHA grave et un risque de décès précoce, c-à-d. sur une période de 1 à 3 mois (**Recommandation A1**)
- La fonction rénale et la survenue d'infections doivent être surveillées de près chez les patients avec SHA grave (**Recommandation A1**)
- Les thérapies de première ligne pour les patients avec SHA grave incluent des corticostéroïdes ou, en cas de sepsis, de la pentoxifylline (**Recommandation B1**) (Fig. 2)
- Il faut identifier précocement la non réponse aux stéroïdes et envisager l'arrêt de ce traitement (**Recommandation B1**) (Fig. 2)
- La N-acétylcystéine peut être utile pour les patients avec SHA sévère recevant des corticostéroïdes (**Recommandation B2**)

Suggestions d'études futures

- (1) Le développement d'outils non invasifs pour le diagnostic de SHA est d'un intérêt majeur.
- (2) L'utilisation de critères de jugement autres que le taux de mortalité à court terme doit être encouragée afin de faciliter les essais cliniques avec de nouveaux produits lors de SHA.
- (3) Les études futures doivent aussi se concentrer sur les patients souffrant de SHA de gravité intermédiaire car ils présentent un taux substantiel de mortalité à 6 mois.
- (4) Des études translationnelles doivent identifier les structures moléculaires associées à des évolutions cliniques variables, comme des éléments traduisant l'inflammation et les signaux de régénération cellulaire, associés aux différences des résultats.

Cirrhose alcoolique

Cours clinique

La MAF progressive peut évoluer vers une cirrhose alcoolique, définie par la présence de bandes fibreuses étendues et de nodules de régénération. Chez certains patients, l'abus d'alcool coexiste avec d'autres causes connues de maladie du foie telles que les infections dues au virus de l'hépatite C et B. Comme c'est le cas avec les autres étiologies, les patients souffrant de cirrhose alcoolique sont susceptibles de développer des épisodes de décompensation clinique, une insuffisance hépatique et un CHC [210]. Le cours clinique de la cirrhose alcoolique est influencé par les schémas de consommation. Par conséquent, les périodes de consommation excessive peuvent mener à des SHA qui se superposent à l'exacerbation de la cirrhose existante.

Des études de population indiquent que seulement environ un tiers des patients souffrant d'une cirrhose alcoolique sont hos-

pitalisés avant la décompensation [210,211], et qu'au cours de la première année qui suit, ils ont 20 % de chances de développer une ascite, 6 % de risques de saigner de varices et 4 % de chances de souffrir d'une encéphalopathie hépatique [211, 212]. L'ascite est en général la complication inaugurale [211,212], mais d'autres, telles que l'ictère, les saignements de varices et l'encéphalopathie hépatique sont aussi prévalentes [70, 211,212]. Il est important de remarquer que les patients souffrant d'une cirrhose alcoolique sont particulièrement susceptibles de développer des infections bactériennes [213]. L'incidence du CHC parmi les patients souffrant d'une cirrhose alcoolique se situe entre 7 % et 16 % [214] après 5 ans, et va jusqu'à 29 % après 10 ans. Par conséquent, le dépistage du CHC doit être assuré selon les recommandations pour tout patient avec une cirrhose. Les patients atteints de cirrhose alcoolique doivent être soumis à un dépistage des lésions induites par l'alcool au niveau d'autres organes, tels que le cœur (myocardiopathie alcoolique), les reins (néphropathie induite par IgA), le système nerveux (central et périphérique) et le pancréas (pancréatite chronique). Chez les patients présentant des altérations cognitives, il est important d'exclure la présence d'une démence alcoolique, d'un syndrome de manque ou d'une encéphalopathie de Wernike. Les patients souffrant d'une cirrhose sont souvent malnutris. Il est important de procéder à une évaluation clinique détaillée de l'état nutritionnel et de conseiller une alimentation adéquate. Dans les cas graves, l'aide d'un diététicien est recommandée.

Des études cliniques qui se sont intéressées au devenir de patients ayant reçu le diagnostic de cirrhose alcoolique au cours de leur hospitalisation, ont démontré un risque de mortalité à 1 et 5 ans s'élevant aux alentours de 30 % et 60 %, respectivement [211]. Parmi les complications associées à la cirrhose décompensée, l'encéphalopathie hépatique est associée au plus haut taux de mortalité [211]. Dans la plupart des centres, le score de MELD est employé pour établir un pronostic et les priorités de la liste d'attente de transplantation. Dans le contexte des unités de soins intensifs, le taux de mortalité des patients souffrant d'une cirrhose du foie est mieux prédit avec des systèmes d'évaluation développés pour les soins intensifs qu'avec ceux développés pour les maladies du foie [215].

La persistance de l'abus d'alcool après qu'un diagnostic de cirrhose alcoolique a été posé est le facteur le plus important d'augmentation du risque de complications et de décès [216]. Chez ces patients, la survenue d'épisodes itératifs de SHA est associée à un mauvais pronostic. Enfin, le tabac a été identifié comme un élément prédicteur de mortalité [217], et les comorbidités augmentent le risque de décès, que ce soit en lien avec la cirrhose ou non [218].

Traitement

La prise en charge clinique actuelle de la cirrhose alcoolique se concentre sur l'abstinence, des approches nutritionnelles agressives visant à fournir des quantités adéquates de calories et de protéines [219], les prophylaxies primaire et secondaire des complications. La prise en charge des décompensations de la cirrhose est limitée par un faible taux de compliance de la part des patients, surtout chez les buveurs actifs. L'abus d'alcool doit être traité par des spécialistes en addiction et inclure des thérapies motivationnelles et des traitements visant à diminuer la consommation d'alcool. Chez ces patients, l'utilisation du disulfiram n'est pas recommandée en raison d'une hépatotoxicité potentielle. De récentes études suggèrent que le baclofène est efficace et bien toléré chez les patients souffrant d'une maladie du foie avancée [61].

Plusieurs thérapies spécifiques ont fait l'objet de tests sur des pa-

tients avec cirrhose alcoolique, dont la S-adenosyl-L-méthionine (SAME), le propylthiouracile, la colchicine, les stéroïdes anabolisants androgènes (SAA) et la silymarine. Ces thérapies n'ont pas mis en évidence de bénéfice clinique.

Recommandations

- L'abstinence réduit les risques de complications et le taux de mortalité chez les patients souffrant d'une cirrhose alcoolique et représente un objectif thérapeutique majeur (**Recommandation A1**)
- L'identification et la prise en charge de cofacteurs, dont l'obésité et la résistance à l'insuline, la malnutrition, le tabagisme, la surcharge en fer et les hépatites virales est recommandée (**Recommandation B1**)
- Des recommandations générales de dépistage et la prise en charge des complications de cirrhose doivent être appliquées chez les patients souffrant d'une cirrhose alcoolique (**Recommandation A1**)
- Aucun traitement pharmacologique n'a clairement montré de bénéfice dans la cirrhose alcoolique (**Recommandation A1**)

Suggestions d'études futures

- (1) Des évaluations supplémentaires du rôle de l'adénosyl méthionine sur la cirrhose alcoolique doivent être réalisées.

Transplantation du foie

Les tendances en matière de transplantation du foie dans la maladie alcoolique du foie

La maladie alcoolique du foie est l'une des causes les plus fréquentes de la cirrhose et une indication majeure à la transplantation hépatique en Europe et aux USA [220-222]. La réticence à réaliser une transplantation hépatique chez ces patients réside en partie dans l'opinion selon laquelle les alcooliques sont responsables de leur maladie, et une rechute endommagerait le greffon. Un sondage en Grande Bretagne a montré que les médecins de famille pensent que, étant donné la rareté des donneurs d'organes, les patients alcooliques ne devraient pas être prioritaires sur la liste de greffe par rapport aux autres patients, même si ceux-ci ont un moins bon taux de survie post-transplantation [223]. La conviction selon laquelle l'alcoolisme n'est qu'une pathologie auto-infligée doit être nuancée par l'évidence d'un rôle important de facteurs génétiques et environnementaux sur la dépendance à l'alcool, telle que définie par le DSM-IV [224].

Toutefois, les taux de survie du patient et du greffon lors de greffe pour cirrhose alcoolique sont superposables aux valeurs obtenues dans les autres indications de transplantation hépatique [225-227]. Une augmentation significative (8,3 %) de la proportion de patients ayant bénéficié d'une TF pour maladie alcoolique du foie a été observée entre les périodes 1988 à 1995 et 1996 à 2005 [228].

Indications et contre-indications

Cirrhose alcoolique

La plupart des programmes de transplantation exigent une période de 6 mois d'abstinence avant l'évaluation en vue d'une greffe chez les patients atteints de cirrhose alcoolique. Une période de 6 mois d'abstinence est censée: (a) permettre à certains patients de guérir de leur maladie du foie et de ne plus avoir besoin d'une TF; et (b) permettre d'identifier les patients capables de maintenir l'abstinence après une TF. Néanmoins, les données concernant l'utilité de la règle des 6 mois comme élément permettant de pré-

Directives cliniques pratiques

dire l'abstinence à long terme sont controversées. Les bénéfices en termes de survie liés à la TF semblent se limiter aux patients présentant une insuffisance hépatique marquée (c.-à-d. de 11 à 15 points sur l'échelle d'évaluation Child-Pugh) [229]. Toutefois, une étude contrôlée randomisée a montré que pour des patients Child B (Child-Pugh ≤ 9) la mise en liste d'attente immédiate n'apportait pas de bénéfices de survie par rapport à la prise en charge standard. De surcroît, la stratégie de mise en liste «immédiate» augmentait le risque de cancer extrahépatique [230].

Hépatite alcoolique

Un grand nombre de patients souffrant d'une cirrhose alcoolique ne guérissent pas en dépit de l'abstinence et des thérapies médicales [231]. Cependant, s'ils ne présentent pas d'amélioration substantielle en 3 mois de prise en charge médicale, y compris l'abstinence, les chances d'amélioration clinique substantielle spontanée sont peu élevées chez ces patients avec cirrhose et SHA [232]. L'opinion classique des experts européens et nord-américains considérant la SHA comme une contre-indication pour la transplantation a été récemment remise en question par des cas-témoins montrant un très net avantage de survie chez des patients ayant reçu une transplantation sur un mode accéléré [192]. Les investigateurs ont conclu que, bien que cette stratégie ait abouti à une amélioration de la survie, elle contrevenait à la règle des 6 mois [192]. Ces résultats justifient que d'autres études soient conduites pour évaluer le recours à une TF accélérée chez des patients avec des critères très stricts de sélection. Toutefois, une TF précoce n'est envisageable que pour une minorité de patients [192].

Évaluer la gravité de la maladie du foie et le moment opportun pour la TF

Pour les cirrhoses alcooliques Child-Pugh B, la mise en liste d'attente «immédiate» n'apporte pas de bénéfice par rapport à la stratégie standard [230].

Dans la plupart des centres, le score de MELD est principalement utilisé pour établir une liste de priorité des patients en attente d'une TF [233]. Le système MELD peut aussi être utilisé pour estimer les bénéfices en termes de survie après une TF [233]. La MAF n'influence pas le taux de survie après une TF [234].

Des études précédentes avaient manqué de démontrer que d'autres manifestations cliniques de décompensation, telles que l'hémorragie sur varices, l'encéphalopathie hépatique, l'ascite ou l'infection spontanée du liquide d'ascite ne prédisaient pas la survie mieux que le score de MELD [235]. Néanmoins, l'apparition de l'une de ces complications chez un patient porteur d'une cirrhose alcoolique abstinent doit amener le médecin traitant à considérer le transfert vers un centre de transplantation.

Évaluation du patient alcoolique pour la TF

La règle des 6 mois

Une évaluation psychosociale visant à établir la probabilité d'abstinence à long terme après une TF doit être réalisée chez les patients souffrant d'une maladie alcoolique du foie. Il est courant d'évaluer l'abus d'alcool et la dépendance selon des critères diagnostiques bien établis, tels que le système DSM-IV [224]. Étant donné que l'abus d'alcool et la dépendance peuvent être associés à des troubles de la personnalité, des dépressions, des troubles anxieux, des abus de plusieurs substances et autres troubles psychiatriques, une évaluation psychiatrique peut être nécessaire [236]. Le rôle de la durée de l'abstinence avant TF, appelée la « règle des 6 mois

», en tant qu'indicateur d'abstinence durable après la TF est remis en question [237–241]. Toutefois, il existe un sous-groupe de patients avec maladie chronique avancée du foie et une dépendance à l'alcool qui pourrait être identifié avant la TF et rester durablement abstinent après la greffe. Il est donc important que l'évaluation médicale et psychologique à la greffe soit réalisée de manière multidisciplinaire.

Évaluation médicale du candidat alcoolique

Les investigations pré-greffe doivent évaluer les fonctions pancréatiques et rénales et l'état nutritionnel, et détecter les neuropathies centrales et périphériques, la myopathie et la cardiomyopathie [242–245]. La forte prévalence de la double exposition à l'alcool et au tabac justifie un dépistage supplémentaire de l'athérosclérose et de la cardiopathie ischémique. Il est également crucial d'exclure toute maladie néoplasique ou préneoplasique, puisque ces patients semblent présenter une incidence plus élevée de certaines tumeurs après la TF, surtout au niveau des voies aériennes supérieures et gastro-intestinales supérieures [242].

Prise en charge et suivi post-TF

Rechute

Dans les études sur la consommation d'alcool après TF, la rechute est définie comme toute consommation d'alcool. Cette définition contraste avec les données de la littérature dans le domaine de l'addiction, où le succès se définit par une diminution de la consommation d'alcool, et la rechute, par la récurrence d'une consommation excessive d'alcool. Des études ayant évalué les rechutes après TF pour cirrhose alcoolique ont rapporté un large éventail de fréquences (10 à 50 %) au cours d'une période allant jusqu'à 5 ans suivant l'opération [227,241]. Il existe de nombreuses imprécisions dans ces données. En premier lieu, le fait de se baser sur la prise de « toute consommation » pour définir la rechute. Deuxièmement, il manque des informations sur le type de consommation d'alcool. La plupart des études documentent la consommation d'alcool après la TF par une analyse rétrospective, de tests de surveillance, de questionnaires ou d'entretiens avec les patients et/ou leur famille au cours du suivi. Il existe des risques substantiels que ces méthodes sous-estiment les véritables habitudes de consommation du patient, en partie en raison du caractère rétrospectif de ces analyses, mais aussi de la pression exercée sur les patients, amenés à nier la consommation. Il est admis qu'environ 33 à 50 % des patients ayant été greffés pour une cirrhose alcoolique consomment à nouveau de l'alcool après la greffe, et qu'environ 10 % ont une consommation excessive, et ce, essentiellement au cours de la première année post-greffe [246].

Seules quelques études ont cherché à traiter l'alcoolisme dans le contexte de la transplantation, alors qu'en majorité les patients sont peu enclins à accepter des traitements visant la consommation d'alcool [247]. Une étude cas-témoins a rapporté que les patients alcooliques attendant une greffe ont un comportement moins compulsif vis-à-vis de l'alcool et moins de motivation pour un traitement que dans un contexte hors projet de transplantation, à habitudes d'alcool égales [248].

Complications extra-hépatiques

L'incidence des événements cardiovasculaires est plus élevée chez les patients ayant subi une transplantation pour maladie alcoolique du foie que chez les patients ayant subi une transplantation pour d'autres causes de maladie du foie (8 % contre 5,3 %) [228].

Il est aussi probable que l'incidence d'une maladie chronique des reins, du diabète sucré, de l'hypertension et d'autres composantes du syndrome métabolique soit plus élevée après une transplantation pour maladie alcoolique du foie que pour d'autres indications. Une vigilance accrue et une prise en charge proactive s'imposent afin d'améliorer les résultats à long terme [249].

Le risque de développer des tumeurs malignes de novo augmente de 6 % avant la TF à 55 % au cours des 15 ans suivant la TF. Ces tumeurs malignes représentent également un risque significatif de décès tardif [242, 250,251]. L'incidence des tumeurs de novo en tant que cause de décès était au moins deux fois plus importante que chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation pour MAF par rapport à ceux dont la transplantation avait été réalisée pour une autre indication [228]. Après la TF, il n'y avait aucune différence entre les patients, avec ou sans rechute, en termes de compliance aux traitements immunosuppresseurs, d'incidence de rejet et d'adhésion aux consultations de suivi [252]. Les patients ayant subi une TF pour maladie alcoolique du foie réalisent une intégration réussie à la société et mènent une vie active et productive, malgré le fait qu'ils semblent moins susceptibles de participer à des activités sociales structurées que les patients ayant subi une TF pour une maladie non alcoolique du foie [253].

Survie

Selon une récente analyse basée sur des données d'ELTR, le taux de survie des patients greffés pour cirrhose alcoolique était de 84, 78, 73 et 58 % à 1, 3, 5 et 10 ans, respectivement, chez les patients souffrant d'une maladie alcoolique du foie. Ce taux de survie était considérablement plus élevé que pour les patients souffrant de maladies du foie liées au HCV et au HBV et de cirrhose cryptogénique [228]. L'incidence de décès dus à toutes les causes sociales, dont le suicide, était deux fois plus élevée chez les patients ayant subi une transplantation pour maladie alcoolique du foie par rapport à ceux qui ont subi une TF pour d'autres indications [228].

Recommandations

- La transplantation confère des bénéfices de survie chez les patients avec MAF classés C selon l'échelle Child-Pugh ou ≥ 15 selon MELD (**Recommandation A1**)
- Une période de 6 mois d'abstinence avant d'inscrire les patients sur une liste permet d'éviter les TF pour les patients dont l'état s'améliore spontanément (**Recommandation A1**)
- Une surveillance régulière des maladies cardiovasculaires et néoplasiques est très importante avant et après une TF (**Recommandation A1**)
- Les facteurs de risques de maladie cardiovasculaire et de néoplasies, surtout avec tabagisme, doivent être contrôlés (**Recommandation B1**)

Suggestions d'études futures

- (1) Des études évaluant les effets des nouveaux traitements immunosuppresseurs sur le risque de maladie cardiovasculaire et de néoplasmes de novo sont recommandées.
- (2) Chez les patients souffrant d'une SHA grave ne répondant pas à la thérapie médicale, une TF précoce doit être évaluée chez des patients sélectionnés avec précaution.

Déclarations publiques

Christopher Day a reçu des honoraires de conférencier d'Abbot et a fourni des services de consultant pour la compagnie et a été rémunéré pour ses services de conseils.

Philippe Mathurin a reçu un soutien du Ministère français de la Santé pour ses recherches et a fourni des services de consultant à Norgine Ltd., et Conatus Pharmaceuticals Inc. Et a été rémunéré pour ses services de conseils.

Mark Thursz a reçu des honoraires de conférencier d'Abbot.

Giovanni Addolorato a fourni des services de consultant à Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, LLC, et D&A Pharma, et a été rémunéré pour ses services de conseils. Il a reçu des honoraires de conférencier de D&A Pharma.

Tous les autres intervenants et réviseurs ont déclaré n'avoir aucune information à partager publiquement.

Remerciements

Le Conseil d'Administration de l'EASL et les intervenants souhaitent remercier le Docteur Ross Piper, pour ses contributions rédactionnelles médicales et son soutien éditorial.

Références

- [1] Shah VH. Alcoholic liver disease: the buzz may be gone, but the hangover remains. *Hepatology* 2009;51:1483–1484.
- [2] Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011;141:1572–1585.
- [3] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *Br Med J* 2008;336:1049–1051.
- [4] Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* 2009;373:2223–2233.
- [5] WHO, European Status Report on Alcohol and Health 2010. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2010.
- [6] Anderson HR, Baumburg B. Alcohol in Europe. A public health perspective. London: Institute of Alcohol Studies; 2006.
- [7] Roulot D, Costes JL, Buyck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut* 2010;60:977–984.
- [8] Zatonski WA, Sulkowska U, Manczuk M, Rehm J, Boffetta P, Lowenfels AB, et al. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *Eur Addict Res* 2010;16:193–201.
- [9] Leon DA, Collier T. Trends in mortality from liver cirrhosis in Europe in EASL meeting on alcoholic liver disease. Athens: 2010.
- [10] Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *Lancet* 2006;367:52–56.
- [11] Parna K, Rahu K. Dramatic increase in alcoholic liver cirrhosis mortality in Estonia in 1992–2008. *Alcohol Alcohol* 2010;45:548–551.
- [12] Thomson SJ, Westlake S, Rahman TM, Cowan ML, Majeed A, Maxwell JD, et al. Chronic liver disease – an increasing problem: a study of hospital admission and mortality rates in England, 1979–2005, with particular reference to alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 2008;43:416–422.
- [13] Welch C, Harrison D, Short A, Rowan K. The increasing burden of alcoholic liver disease on United Kingdom critical care units: secondary analysis of a high quality clinical database. *J Health Serv Res Policy* 2008;13:40–44.
- [14] Bell G, Cremona A. Alcohol and death certification: a survey of current practice and attitudes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:95.
- [15] Ramstedt M. Alcohol consumption and liver cirrhosis mortality with and without mention of alcohol – the case of Canada. *Addiction* 2003;98:1267–1276.

- [16] Zakhari S, Li TK. Determinants of alcohol use and abuse: impact of quantity and frequency patterns on liver disease. *Hepatology* 2007;46:2032–2039.
- [17] Popova S, Rehm J, Patra J, Zatonski W. Comparing alcohol consumption in central and Eastern Europe to other European countries. *Alcohol Alcohol* 2007;42:465–473.
- [18] Ramstedt M. Per capita alcohol consumption and liver cirrhosis mortality in 14 European countries. *Addiction* 2001;96:S19–S33.
- [19] Mathurin P, Deltenre P. Effect of binge drinking on the liver: an alarming public health issue? *Gut* 2009;58:613–617.
- [20] Rehm J, Kanteres F, Lachenmeier DW. Unrecorded consumption, quality of alcohol and health consequences. *Drug Alcohol Rev* 2010;29:426–436.
- [21] Gill J, Tsang C, Black H, Chick J. Can part of the health damage linked to alcohol misuse in Scotland be attributable to the type of drink and its low price (by permitting a rapid rate of consumption)? A point of view. *Alcohol Alcohol* 2010;45:398–400.
- [22] Lang K, Vali M, Szucs S, Adany R, McKee M. The composition of surrogate and illegal alcohol products in Estonia. *Alcohol Alcohol* 2006;41:446–450.
- [23] McKee M, Szucs S, Sarvary A, Adany R, Kiryanov N, Saburova L, et al. The composition of surrogate alcohols consumed in Russia. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:1884–1888.
- [24] Szucs S, Sarvary A, McKee M, Adany R. Could the high level of cirrhosis in central and Eastern Europe be due partly to the quality of alcohol consumed? An exploratory investigation. *Addiction* 2005;100:536–542.
- [25] Gil A, Polikina O, Koroleva N, McKee M, Tomkins S, Leon DA. Availability and characteristics of nonbeverage alcohols sold in 17 Russian cities in 2007. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:79–85.
- [26] Lachenmeier DW, Samokhvalov AV, Leitz J, Schoeberl K, Kuballa T, Linskiy IV, et al. The composition of unrecorded alcohol from eastern Ukraine: is there a toxicological concern beyond ethanol alone? *Food Chem Toxicol* 2010;48:2842–2847.
- [27] Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000;95:1505–1523.
- [28] Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:499–506.
- [29] Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Torchio P. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. *Alcohol Alcohol* 1998;33:381–392.
- [30] Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev* 2010;29:437–445.
- [31] Casswell S, Thamarangsi T. Reducing harm from alcohol: call to action. *Lancet* 2009;373:2247–2257.
- [32] Anderson P, Chisholm D, Fuhr DC. Effectiveness and cost-effectiveness of policies and programmes to reduce the harm caused by alcohol. *Lancet* 2009;373:2234–2246.
- [33] Miller W, Heather N, Hall W. Calculating standard drink units: international comparisons. *Br J Addict* 1991;86:43–47.
- [34] Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption. *Addiction* 1993;88:791–804.
- [35] Bush K, Kivlahan DR, McDonell MS, Fihn SD, Bradley KA. The AUDIT Alcohol Consumption Questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. *Arch Intern Med* 1998;158:1789–1795.
- [36] Gual A, Segura L, Contel M, Heather N, Colom J. AUDIT-3 and AUDIT-4: effectiveness of two short forms of the alcohol use disorders identification test. *Alcohol Alcohol* 2002;37:591–596.
- [37] Bourdon KH, Rae DS, Locke BZ, Narrow WE, Regier DA. Estimating the prevalence of mental disorders in US Adults from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Public Health Rep* 1992;107:663–668.
- [38] Grant BF, Hasin DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1107–1115.
- [39] Altamirano J, Bataller R. Cigarette smoking and chronic liver diseases. *Gut* 2010;59:1159–1162.
- [40] Fiellin DA, O'Connor PG, Holmboe ES, Horwitz RI. Risk for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Subst Abuse* 2002;23:83–94.
- [41] Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD005063.
- [42] Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 2004;164:1405–1412.
- [43] McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:854–862.
- [44] Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal; *JAMA* 1997;278:144–151.
- [45] Bayard M, McIntyre J, Hill KR, Woodside Jr J. Alcohol withdrawal syndrome. *Am J Fam Physician* 2004;69:1443–1450.
- [46] Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Agabio R, Caputo F, Capristo E, et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study versus diazepam. *Am J Med* 2006;119:13–18.
- [47] Leggio L, Kenna G, Swift R. New developments for the pharmacological treatment of alcohol withdrawal syndrome. A focus on non-benzodiazepine GABAergic medications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1106–1117.
- [48] Krampe H, Ehrenreich H. Supervised disulfiram as adjunct to psychotherapy in alcoholism treatment. *Curr Pharm Des* 2010;16:2076–2090.
- [49] Fornis X, Caballería J, Bruguera M, Salmerón JM, Vilella A, Mas A, et al. Disulfiram-induced hepatitis. Report of four cases and review of the literature. *J Hepatol* 1994;21:853–857.
- [50] Anton RF. Naltrexone for the management of alcohol dependence. *N Engl J Med* 2008;359:715–721.
- [51] Kiefer F, Mann K. Acamprosate: how, where, and for whom does it work? Mechanism of action, treatment targets, and individualized therapy. *Curr Pharm Des* 2010;16:2098–2102.
- [52] Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2003–2017.
- [53] Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Gastfriend DR, Pettinati HM, Silverman BL, et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1617–1625.
- [54] Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Leherst P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD004332.
- [55] Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Caputo F, Gasbarrini A. The therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid for alcohol dependence: balancing the risks and benefits. A focus on clinical data. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:675–686.
- [56] Heilig M, Egli M. Pharmacological treatment of alcohol dependence: target symptoms and target mechanisms. *Pharmacol Ther* 2006;111:855–876.
- [57] Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:1641–1651.
- [58] Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Improvement of physical health and quality of life of alcohol-dependent individuals with topiramate treatment: US multisite randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2008;168:1188–1199.
- [59] Johnson BA. Medication treatment of different types of alcoholism. *Am J Psychiatry* 2010;167:630–639.
- [60] Addolorato G, Leggio L. Safety and efficacy of baclofen in the treatment of alcohol dependent patients. *Curr Pharm Des* 2010;16:2113–2117.
- [61] Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomized, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1915–1922.
- [62] University of Sheffield Guidance Title: Prevention and early identification

- cation of alcohol use disorders in adults and young people. Final draft of Report 2 to the National Institute for Health & Clinical Excellence. Sheffield: The University of Sheffield, School of Health and Related Research (ScHARR); 2009.
- [63] Kaner EF, Dickinson HO, Beyer F, Pienaar E, Schlesinger C, Campbell F, et al. The effectiveness of brief alcohol interventions in primary care settings: a systematic review. *Drug Alcohol Rev* 2009;28:301–323.
- [64] Vasilaki EI, Hosier SG, Cox WM. The efficacy of motivational interviewing as a brief intervention for excessive drinking: a meta-analytic review. *Alcohol Alcohol* 2006;41:328–335.
- [65] Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995;346:987–990.
- [66] Baraona E, Lieber CS. Alcohol and lipids. In: Galanter M, editor. The consequences of alcoholism. New York: Plenum Press; 1998. p. 97–134.
- [67] You M, Considine RV, Leone TC, Kelly DP, Crabb DW. Role of adiponectin in the protective action of dietary saturated fat against alcoholic fatty liver in mice. *Hepatology* 2005;42:568–577.
- [68] Nakajima T, Kamijo Y, Tanaka N, Sugiyama E, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha protects against alcohol-induced liver damage. *Hepatology* 2004;40:972–980.
- [69] Ji C, Chan C, Kaplowitz N. Predominant role of sterol response element binding proteins (SREBP) lipogenic pathways in hepatic steatosis in the murine intragastric ethanol feeding model. *J Hepatol* 2006;45:717–724.
- [70] Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, French SW, Chen T, Rabin L. Prognostic factors in alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group. *Am J Gastroenterol* 1991;86:210–216.
- [71] Niemela O, Juvonen T, Parkkila S. Immunohistochemical demonstration of acetaldehyde-modified epitopes in human liver after alcohol consumption. *J Clin Invest* 1991;87:1367–1374.
- [72] Theruvathu JA, Jaruga P, Nath RG, Dizdaroglu M, Brooks PJ. Polyamines stimulate the formation of mutagenic 1,N²-propanodeoxyguanosine adducts from acetaldehyde. *Nucleic Acids Res* 2005;33:3513–3520.
- [73] Seitz HK, Stickel F. Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. *Biol Chem* 2006;387:349–360.
- [74] Wang Y, Millonig G, Nair J, Patsenker E, Stickel F, Mueller S, et al. Ethanol-induced cytochrome P4502E1 causes carcinogenic etheno-DNA lesions in alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;50:453–461.
- [75] Albano E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. *Proc Nutr Soc* 2006;65:278–290.
- [76] Lieber CS. Cytochrome P-4502E1: its physiological and pathological role. *Physiol Rev* 1997;77:517–544.
- [77] Dupont I, Lucas D, Clot P, Menez C, Albano E. Cytochrome P4502E1 inducibility and hydroxyethyl radical formation among alcoholics. *J Hepatol* 1998;28:564–571.
- [78] Seth D, Gorrell MD, Cordoba S, McCaughan GW, Haber PS. Intrahepatic gene expression in human alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2006;45:306–320.
- [79] Urbaschek R, McCuskey RS, Rudi V, Becker KP, Stickel F, Urbaschek B, et al. Endotoxin, endotoxin-neutralizing-capacity, sCD14, sICAM-1, and cytokines in patients with various degrees of alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:261–268.
- [80] Thurman II RG. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. *Am J Physiol* 1998;275:G605–G611.
- [81] Bardag-Gorce F, Yuan QX, Li J, French BA, Fang C, Ingelman-Sundberg M, et al. The effect of ethanol-induced cytochrome p4502E1 on the inhibition of proteasome activity by alcohol. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;279:23–29.
- [82] Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115:209–218.
- [83] Cubero FJ, Urtasun R, Nieto N. Alcohol and liver fibrosis. *Semin Liver Dis* 2009;29:211–221.
- [84] Moreno M, Bataller R. Cytokines and renin-angiotensin system signaling in hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis* 2008;12:825–852.
- [85] Ferrincielì D, Boissan M, Chignard N. Epithelial-mesenchymal transition in the liver. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:523–528.
- [86] Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CE, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23:1025–1029.
- [87] 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. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997;41:845–850.
- [88] Becker U, Gronbaek M, Johansen D, Sorensen TI. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. *Hepatology* 2002;35:868–875.
- [89] Pelletier S, Vaucher E, Aider R, Martin S, Perney P, Balmes JL, et al. Wine consumption is not associated with a decreased risk of alcoholic cirrhosis in heavy drinkers. *Alcohol Alcohol* 2002;37:618–621.
- [90] Barrio E, Tome S, Rodriguez I, Gude F, Sanchez-Leira J, Perez-Becerra E, et al. Liver disease in heavy drinkers with and without alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:131–136.
- [91] Wechsler H, Austin SB. Binge drinking: the five/four measure. *J Stud Alcohol* 1998;59:122–124.
- [92] Hatton J, Burton A, Nash H, Munn E, Burgoyne L, Sheron N. Drinking patterns, dependency and life-time drinking history in alcohol-related liver disease. *Addiction* 2009;104:587–592.
- [93] Lu XL, Luo JY, Tao M, Gen Y, Zhao P, Zhao HL, et al. Risk factors for alcoholic liver disease in China. *World J Gastroenterol* 2004;10:2423–2426.
- [94] Corrao G, Lepore AR, Torchio P, Valenti M, Galatola G, D'Amicis A, et al. The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. *Eur J Epidemiol* 1994;10:657–664.
- [95] Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, Friedman GD. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med* 2006;166:1190–1195.
- [96] Tanaka K, Tokunaga S, Kono S, Tokudome S, Akamatsu T, Moriyama T, et al. Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase and aminotransferase activities among male alcohol drinkers. *Int J Epidemiol* 1998;27:438–443.
- [97] Loft S, Olesen KL, Dossing M. Increased susceptibility to liver disease in relation to alcohol consumption in women. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:1251–1256.
- [98] Norton R, Batey R, Dwyer T, MacMahon S. Alcohol consumption and the risk of alcohol related cirrhosis in women. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:80–82.
- [99] Pares A, Caballeria J, Bruguera M, Torres M, Rodes J. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986;2:33–42.
- [100] Sato N, Lindros KO, Baraona E, Ikejima K, Mezey E, Jarvelainen HA, et al. Sex difference in alcohol-related organ injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:40S–45S.
- [101] Eagon PK. Alcoholic liver injury: influence of gender and hormones. *World J Gastroenterol* 2010;16:1377–1384.
- [102] Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990;322:95–99.
- [103] Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24:217–232.
- [104] Stewart SH, Connors GJ. Ethnicity, alcohol drinking and changes in transaminase activity among heavy drinkers. *J Natl Med Assoc* 2007;99:564–569.
- [105] Wickramasinghe SN, Corridan B, Izaguirre J, Hasan R, Marjot DH. Ethnic differences in the biological consequences of alcohol abuse: a comparison between south Asian and European males. *Alcohol Alcohol* 1995;30:675–680.
- [106] Stinson FS, Grant BF, Dufour MC. The critical dimension of ethnicity in liver cirrhosis mortality statistics. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:1181–1187.
- [107] Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;25:108–111.
- [108] Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 2002;35:635–638.
- [109] Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Croce LS, Mazzoran L, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut*

1999;44:874–880.

- [110] Boccatto S, Pistis R, Noventa F, Guido M, Benvegna L, Alberti A. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2006;13:297–302.
- [111] Pessione F, Degos F, Marcellin P, Duchatelle V, Njapoum C, Martinot-Peignoux M, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1717–1722.
- [112] Serfaty L, Chazouilleres O, Poujol-Robert A, Morand-Joubert L, Dubois C, Chretien Y, et al. Risk factors for cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a case-control study. *Hepatology* 1997;26:776–779.
- [113] Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998;28:805–809.
- [114] Harris DR, Gonin R, Alter HJ, Wright EC, Buskell ZJ, Hollinger FB, et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001;134:120–124.
- [115] Machado MV, Ravasco P, Martins A, Almeida MR, Camilo ME, Cortez-Pinto H. Iron homeostasis and H63D mutations in alcoholics with and without liver disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:106–111.
- [116] Ganne-Carrie N, Christidis C, Chastang C, Zioli M, Chapel F, Imbert-Bismut F, et al. Liver iron is predictive of death in alcoholic cirrhosis: a multivariate study of 229 consecutive patients with alcoholic and/or hepatitis C virus cirrhosis: a prospective follow-up study. *Gut* 2000;46:277–282.
- [117] Ropero Gradilla P, Villegas Martinez A, Fernandez Arquero M, GarciaAgundez JA, Gonzalez Fernandez FA, Benitez Rodriguez J, et al. C282Y and H63D mutations of HFE gene in patients with advanced alcoholic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2001;93:156–163.
- [118] Hrubec Z, Omenn GS. Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis: twin concordances for alcoholism and its biological end points by zygosity among male veterans. *Alcohol Clin Exp Res* 1981;5:207–215.
- [119] Reed T, Page WF, Viken RJ, Christian JC. Genetic predisposition to organspecificendpoints of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:1528–1533.
- [120] Zintzaras E, Stefanidis I, Santos M, Vidal F. Do alcohol-metabolizing enzyme gene polymorphisms increase the risk of alcoholism and alcoholic liver disease? *Hepatology* 2006;43:352–361.
- [121] Stickel F, Osterreicher CH. The role of genetic polymorphisms in alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 2006;41:209–224.
- [122] Tian C, Stokowski RP, Kereshenobich D, Ballinger DG, Hinds DA. Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease. *Nat Genet* 2010;42:21–23.
- [123] Stickel F, Buch S, Lau K, Meyer zu Schwabedissen H, Berg T, Ridinger M, et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology* 2010;53:86–95.
- [124] MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1986;6:221–232.
- [125] Lefkowitz JH. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9:37–53.
- [126] Hall PD. Pathological spectrum of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 1994;2:303–313.
- [127] Edmondson HA, Peters RL, Frankel HH, Borowsky S. The early stage of liver injury in the alcoholic. *Medicine (Baltimore)* 1967;46:119–129.
- [128] Telli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995;346:987–990.
- [129] Galambos JT, Shapira R. Natural history of alcoholic hepatitis. *J Clin Invest* 1973;52:2952–2962.
- [130] Marbet UA, Bianchi L, Meury U, Stalder GA. Long-term histological evaluation of the natural history and prognostic factors of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1987;4:364–372.
- [131] Nakano M, Worner TM, Lieber CS. Perivenular fibrosis in alcoholic liver injury: ultrastructure and histologic progression. *Gastroenterology* 1982;83:777–785.
- [132] Worner TM, Lieber CS. Perivenular fibrosis as precursor lesion of cirrhosis. *JAMA* 1985;254:627–630.
- [133] Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1972;63:1026–1035.
- [134] Sorensen TI, Orholm M, Bentsen KD, Hoybye G, Eghoje K, Christoffersen P. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis. *Lancet* 1984;2:241–244.
- [135] Mathurin P, Beuzin F, Louvet A, Carrie-Ganne N, Balian A, Trinchet JC, et al. Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1047–1054.
- [136] Naveau S, Gaude G, Asnacios A, Agostini H, Abella A, Barri-Ova N, et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;49:97–105.
- [137] Bouchier IA, Hislop WS, Prescott RJ. A prospective study of alcoholic liver disease and mortality. *J Hepatol* 1992;16:290–297.
- [138] Hock B, Schwarz M, Domke I, Grunert VP, Wuertemberger M, Schiemann U, et al. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (% CDT), gammaglutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction* 2005;100:1477–1486.
- [139] Bell H, Tallaksen CM, Try K, Haug E. Carbohydrate-deficient transferrin and other markers of high alcohol consumption: a study of 502 patients admitted consecutively to a medical department. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:1103–1108.
- [140] Seitz HK. Additive effects of moderate drinking and obesity on serum gamma-glutamyl transferase. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1252–1253.
- [141] Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poinard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069–1075.
- [142] Poinard T, Aubert A, Bedossa P, Abella A, Naveau S, Paraf F, et al. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology* 1991;100:1397–1402.
- [143] Puukka K, Hietala J, Koivisto H, Anttila P, Bloigu R, Niemela O. Additive effects of moderate drinking and obesity on serum gamma-glutamyl transferase activity. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1351–1354, quiz 1448–1449.
- [144] Cohen J A, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio – an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979;24:835–838.
- [145] Nalpas B, Vassault A, Charpin S, Lacour B, Berthelot P. Serum mitochondrial aspartate aminotransferase as a marker of chronic alcoholism: diagnostic value and interpretation in a liver unit. *Hepatology* 1986;6:608–614.
- [146] Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking. *Alcohol Alcohol* 2004;39:336–339.
- [147] Lieber CS, Weiss DG, Morgan TR, Paronetto F. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index in patients with alcoholic liver fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1500–1508.
- [148] Naveau S, Raynard B, Ratziu V, Abella A, Imbert-Bismut F, Messous D, et al. Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:167–174.
- [149] Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005;42:1373–1381.
- [150] Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704–1713.
- [151] Parkes J, Roderick P, Harris S, Day C, Mutimer D, Collier J, et al. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut* 2010;59:1245–1251.
- [152] Mueller S, Millonig G, Sarovska L, Friedrich S, Reimann FM, Pritsch M, et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2010;16:966–972.
- [153] Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna J, Zioli M, de Le' dinghen V, Douvin C, et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2008;49:1062–1068.

- [154] Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, Decrombecque C, Robert B, Joly JP, et al. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1188–1198.
- [155] Nguyen-Khac E, Saint-Leger P, Tramier B, Coevoet H, Capron D, Dupas JL. Noninvasive diagnosis of large esophageal varices by Fibroscan: strong influence of the cirrhosis etiology. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:1146–1153.
- [156] Janssens F, de Suray N, Piessevaux H, Horsmans Y, de Timary P, Starkel P. Can transient elastography replace liver histology for determination of advanced fibrosis in alcoholic patients: a real-life study. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:575–582.
- [157] Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403–408.
- [158] Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. *Hepatic Med Evid Res* 2010;2:49–67.
- [159] Castera L, Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? *Gut* 2010;59:861–866.
- [160] Gelsi E, Dainese R, Truchi R, Marine-Barjoan E, Anty R, Autuori M, et al. Effect of detoxification on liver stiffness assessed by Fibroscan ((R)) in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:566–570.
- [161] Zoli M, Cordiani MR, Marchesini G, Lervese T, Labate AM, Bonazzi C, et al. Prognostic indicators in compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1508–1513.
- [162] d'Assignies G, Ruel M, Khiat A, Lepanto L, Chagnon M, Kauffmann C, et al. Noninvasive quantitation of human liver steatosis using magnetic resonance and bioassay methods. *Eur Radiol* 2009;19:2033–2040.
- [163] Mancini M, Prinster A, Annuzzi G, Liuzzi R, Giacco R, Medagli C, et al. Sonographic hepatic-renal ratio as indicator of hepatic steatosis: comparison with (1)H magnetic resonance spectroscopy. *Metabolism* 2009;58:1724–1730.
- [164] Ratzu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NAASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372–384.
- [165] Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999–2008: a nationwide population based cohort study. *J Hepatol* 2011;54:760–764.
- [166] Kryger P, Schlichting P, Dietrichson O, Juhl E. The accuracy of the clinical diagnosis in acute hepatitis and alcoholic liver disease. Clinical versus morphological diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:691–696.
- [167] Mookerjee RP, Lackner C, Stauber R, Stadlbauer V, Deheragoda M, Aigelsreiter A, et al. The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2011;55:1103–1111.
- [168] Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992;326:507–512.
- [169] Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, Wilmer A, Maleux G, Roskams T, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut* 2011;59:1561–1569.
- [170] Lucey M, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360:2758–2769.
- [171] Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RL. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193–199.
- [172] Carithers Jr RL, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110:685–690.
- [173] Phillips M, Curtis H, Portmann B, Donaldson N, Bomford A, O'Grady J. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis – a randomised clinical trial. *J Hepatol* 2006;44:784–790.
- [174] Dominguez M, Rincon D, Abraldes JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2747–2756.
- [175] Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KVN, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41:353–358.
- [176] Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvooy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005;54:1174–1179.
- [177] Srikrueja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. Meld is a better prognostic model than Child–Turcotte–Pugh score or discriminant function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005;42:700–706.
- [178] Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348–1354.
- [179] Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;60:255–260.
- [180] Moreau R, Lebrec D. Acute rena failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003;37:233–243.
- [181] Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, et al. Prospective screening of infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009;137:541–548.
- [182] Imperiale TF, O'Connor J, McCullough AJ. Corticosteroids are effective in patients with severe alcoholic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3066–3067.
- [183] Daures JP, Peray P, Bories P, Blanc P, Youfsi A, Michel H, et al. Place de la corticothérapie dans le traitement des hépatites alcooliques aiguës. Résultats d'une méta-analyse. *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15:223–228.
- [184] Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? *Ann Intern Med* 1990;113:299–307.
- [185] Reynolds TB. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis: how many studies it will take? *Hepatology* 1990;12:619–621.
- [186] Christensen E, Gludd C. Glucocorticosteroids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut* 1995;37:113–118.
- [187] Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thordlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis – a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1167–1178.
- [188] Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, Quer JC, Sanchez-Lombbrana JL, Pares A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000;32:36–42.
- [189] Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, Goldberg S, Kiernan T, Seef LB, et al. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 1984;311:1464–1470.
- [190] Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonnell N, Fartoux L, Serfaty L, et al. Early change in bilirubin levels (ECBL) is an important prognostic factor in severe biopsy-proven alcoholic hepatitis (AH) treated by prednisolone. *Hepatology* 2003;38:1363–1369.
- [191] Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevoet H, Texier F, Thévenot T, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responder to corticosteroids. *J Hepatol* 2008;48:465–470.
- [192] Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790–1800.
- [193] Akriyadi E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a doubleblind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637–1648.
- [194] Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138:1755–1762.
- [195] Krishna De B, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2009;15:1613–1619.
- [196] Mathurin P, Louvet A, Dao T, Nahon P, Diaz E, Carbonnell N, et al. Addition of pentoxifylline to prednisolone for severe alcoholic hepatitis.

tis does not improve 6-month survival: results of the Corpentox trial. *Hepatology* 2011;54:391A.

- [197] Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized pilot study. *J Hepatol* 2002;37:448–455.
- [198] Spahr L, Rubbia-Brandt L, Pugin J, Giostra E, Frossard JL, Borisch B, et al. Rapid changes in alcoholic hepatitis histology under steroids: correlation with soluble intercellular adhesion molecule-1 in hepatic venous blood. *J Hepatol* 2001;35:582–589.
- [199] Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. A double blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004;39:1390–1397.
- [200] Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Aql B, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1953–1960.
- [201] Moreno C, Langlet P, Hittlet A, Lasser L, Degre D, Evrard S, et al. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial. *J Hepatol* 2010;53:1117–1122.
- [202] Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chate-lain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1781–1789.
- [203] Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abdad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, FernadesBanares F, et al. Effects of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1990;98:715–720.
- [204] Jalan R, Sen S, Steiner C, Kapoor D, Alisa A, Williams R. Extracorporeal liver support with molecular absorbents recirculating system in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38:24–31.
- [205] Halle P, Pare P, Kaptein K, Kanel G, Redeker AG, Reynolds TB. Double-blind controlled trial of propylthiouracyl in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1982;82:925–931.
- [206] Orrego H, Blake JE, Blendis LM, Compton KV, Israel Y. Long-term treatment of alcoholic liver disease with propylthiouracil. *N Engl J Med* 1987;317:1421–1427.
- [207] Orrego H, Kalant H, Israel Y, Blake J, Medline A, Rankin JG, et al. Effect of short-term therapy with propylthiouracil in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1978;76:105–115.
- [208] Akriviadis EA, Steindel H, Pinto PC, Fong TL, Kanel G, Reynolds TB, et al. Failure of colchicine to improve short-term survival in patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1990;99:811–818.
- [209] Trinchet JC, Beaugrand M, Callard P, Hartmann DJ, Gotheil C, Nussgens BV. Treatment of alcoholic hepatitis with colchicine. Results of a randomized double blind trial. *Gastroenterol Clin Biol* 1989;13:551–555.
- [210] Saunders JB, Walters JRE, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ* 1981;282:263–266.
- [211] Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675–1682.
- [212] Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1343–1350.
- [213] Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26–42.
- [214] N’Kontchou G, Paries J, Htar MTT, Ganne-Carrie N, Costentin L, GrandoLemaire V, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1062–1068.
- [215] Das V, Boelle PY, Galbois A, Guidet B, Maury E, Carbonell N, et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. *Crit Care Med* 2010;38:2108–2116.
- [216] Bell H, Jahnsen J, Kittang E, Raknerud N, Sandvik L. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:858–863.
- [217] Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int* 2003;23:45–53.
- [218] Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK, Lash TL, Sørensen HT. Co-morbidity and survival of Danish cirrhosis patients: a nationwide population-based cohort study. *Hepatology* 2008;48:214–220.
- [219] Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Review article: nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:357–373.
- [220] European Liver Transplant Registry. <<http://www.eltr.org>>; 2011 [cited 2011 November].
- [221] Neuberger J. Transplantation for alcoholic liver disease: a perspective from Europe. *Liver Transpl Surg* 1998;4:S51–S57.
- [222] US Transplant.org. <<http://www.ustransplant.org/default.aspx>>; 2011 [cited 2011 November].
- [223] Neuberger J, Adams D, MacMaster P, Maidment A, Speed M. Assessing priorities for allocation of donor liver grafts: survey of public and clinicians. *BMJ* 1998;317:172–175.
- [224] Hasin D, McCloud S, Li Q, Endicott J. Cross-system agreement among demographic subgroups: DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV and ICD-10 diagnoses of alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend* 1996;41:127–135.
- [225] Adam R, McMaster P, O’Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003;9:1231–1243.
- [226] Burra P, Mioni D, Cecchetto A, Cillo U, Zanusi G, Fagioli S, et al. Histological features after liver transplantation in alcoholic cirrhotics. *J Hepatol* 2001;34:716–722.
- [227] Mackie J, Groves K, Hoyle A, Garcia C, Garcia R, Gunson B, et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: a retrospective analysis of survival, recidivism, and risk factors predisposing to recidivism. *Liver Transpl* 2001;7:418–427.
- [228] Burra P, Senzolo M, Adam R, Delvart V, Karam V, Germani G, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant* 2010;10:138–148.
- [229] Poynard T, Naveau S, Doffoel M, Boudjema K, Vanlemmens C, Mantion G, et al. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis using matched and simulated controls: 5-year survival. Multi-centre group. *J Hepatol* 1999;30:1130–1137.
- [230] Vanlemmens C, Di Martino V, Milan C, Messner M, Minello A, Duvoix C, et al. Immediate listing for liver transplantation versus standard care for Child–Pugh stage B alcoholic cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:153–161.
- [231] Carithers Jr RL, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110:685–690.
- [232] Veldt BJ, Laine F, Guillygomarc’h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* 2002;36:93–98.
- [233] Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DL, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:307–313.
- [234] Lucey MR, Schaubel DE, Guidinger MK, Tome S, Merion RM. Effect of alcoholic liver disease and hepatitis C infection on waiting list and posttransplant mortality and transplant survival benefit. *Hepatology* 2009;50:400–406.
- [235] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464–470.
- [236] Walter M, Scholler G, Moyzes D, Hildebrandt M, Neuhaus R, Danzer G, et al. Psychosocial prediction of abstinence from ethanol in alcoholic recipients following liver transplantation. *Transplant Proc* 2002;34:1239–1241.
- [237] Burra P, Smedile A, Angelico M, Ascione A, Rizzetto M. Liver transplantation in Italy: current status. Study Group on Liver Transplantation of the Italian Association for the Study of the Liver (A.I.S.F.). *Dig Liver Dis* 2000;32:249–256.

- [238] Gish RG, Lee AH, Keeffe EB, Rome H, Concepcion W, Esquivel CO. Liver transplantation for patients with alcoholism and end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1337–1342.
- [239] Pageaux GP, Perney P, Larrey D. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Addict Biol* 2001;6:301–308.
- [240] Tome S, Lucey MR. Timing of liver transplantation in alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39:302–307.
- [241] Tome S, Martinez-Rey C, Gonzalez-Quintela A, Gude F, Brage A, Otero E, et al. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002;36:793–798.
- [242] Kenngott S, Gerbes AL, Schauer R, Bilzer M. Rapid development of esophageal squamous cell carcinoma after liver transplantation for alcohol-induced cirrhosis. *Transpl Int* 2003;16:639–641.
- [243] Murray JF, Dawson AM, Sherlock S. Circulatory changes in chronic liver disease. *Am J Med* 1958;24:358–367.
- [244] Rayes N, Bechstein WO, Keck H, Blumhardt G, Lohmann R, Neuhaus P. Cause of death after liver transplantation: an analysis of 41 cases in 382 patients. *Zentralbl Chir* 1995;120:435–438.
- [245] Sherman D, Williams R. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1995;23:474–479.
- [246] Tang H, Boulton R, Gunson B, Hubscher S, Neuberger J. Patterns of alcohol consumption after liver transplantation. *Gut* 1998;43:140–145.
- [247] Weinrieb RM, Van Horn DH, McLellan AT, Alterman AI, Calarco JS, O'Brien CP, et al. Alcoholism treatment after liver transplantation: lessons learned from a clinical trial that failed. *Psychosomatics* 2001;42:110–116.
- [248] Weinrieb RM, Van Horn DH, McLellan AT, Volpicelli JR, Calarco JS, Lucey MR. Drinking behavior and motivation for treatment among alcohol-dependent liver transplant candidates. *J Addict Dis* 2001;20:105–119.
- [249] Simo KA, Sereika S, Bitner N, Newton KN, Gerber DA. Medical epidemiology of patients surviving 10 years after liver transplantation. *Clin Transplant* 2010;25:360–367.
- [250] Duvoux C, Delacroix I, Richardet JP, Roudot-Thoraval F, Metreau JM, Fagniez PL, et al. Increased incidence of oropharyngeal squamous cell carcinomas after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transplantation* 1999;67:418–421.
- [251] Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, van den Berg AP, de Vries EG, Klompmaker IJ, et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol* 2001;34:84–91.
- [252] Berlakovich GA, Langer F, Freundorfer E, Windhager T, Rockenschaub S, Sporn E, et al. General compliance after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transpl Int* 2000;13:129–135.
- [253] Cowling T, Jennings LW, Goldstein RM, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Klintmalm GB, et al. Societal reintegration after liver transplantation: findings in alcohol-related and non-alcohol-related transplant recipients. *Ann Surg* 2004;239:93–98.
- [254] Mathurin P, Lucey MR. Management of alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2012;56:S39–S45. liver transplantation. *Gut* 1998;43:140–145.