



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

***Les principales complications mortelles liées
au tabac et à l'alcool : cibles d'un dépistage ou
diagnostic précoce en soins primaires.***

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

**Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 18 décembre 2020
En vue d'obtenir le titre de Docteur en médecine**

Par

BORY Anne-Claire

Née le 12 octobre 1992 à Lyon 3^e

Sous la direction du Dr Aurélie BERGER-VERGIAT

Et du Dr Mathieu CHAPPUY

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président	Pr Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pr Pierre COCHAT
Directeur Général des services	M. Damien VERHAEGHE
Secteur Santé :	
Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est	Pr Gilles RODE
Doyenne de l'UFR de Médecine Lyon-Sud Charles Mérieux	Pr Carole BURILLON
Doyenne de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques (ISPB)	Pr Christine VINCIGUERRA
Doyenne de l'UFR d'Odontologie	Pr Dominique SEUX
Directeur de l'Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Dr Xavier PERROT
Directrice du département de Biologie Humaine	Pr Anne-Marie SCHOTT
Secteur Sciences et Technologie :	
Administratrice Provisoire de l'UFR BioSciences	Pr Kathrin GIESELER
Administrateur Provisoire de l'UFR Faculté des Sciences Et Technologies	Pr Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	M. Yannick VANPOULLE
Directeur de Polytech	Pr Emmanuel PERRIN
Directeur de l'IUT	Pr Christophe VITON
Directeur de l'Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	M. Nicolas LEBOISNE
Directrice de l'Observatoire de Lyon	Pr Isabelle DANIEL
Administrateur Provisoire de l'Institut National Supérieur du Professorat et de l'Education (INSPé)	M. Pierre CHAREYRON
Directrice du Département Composante Génie Electrique et Procédés (GEP)	Pr Rosaria FERRIGNO
Directeur du Département Composante Informatique	Pr Behzad SHARIAT TORBAGHAN
Directeur du Département Composante Mécanique	Pr Marc BUFFAT



Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2020/2021

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

BLAY	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
BORSON-CHAZOT	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
CHASSARD	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
CLARIS	Olivier	Pédiatrie
COCHAT	Pierre	Pédiatrie (<i>en retraite à compter du 01/03/2021</i>)
ETIENNE	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FINET	Gérard	Cardiologie
GUERIN	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
GUERIN	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
LACHAUX	Alain	Pédiatrie
MIOSSEC	Pierre	Rhumatologie
MORNEX	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
NEGRIER	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
NIGHOGHOSSIAN	Norbert	Neurologie
NINET <i>01.04.2021</i>	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire (<i>à la retraite au</i>
OBADIA	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
OVIZE	Michel	Cardiologie (<i>en disponibilité jusqu'au 31.08.21</i>)
PONCHON	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
REVEL	Didier	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
VANDENESCH	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
ZOULIM	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

BERTRAND	Yves	Pédiatrie
BOILLOT	Olivier	Chirurgie viscérale et digestive
BRETON	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHEVALIER	Philippe	Cardiologie
COLIN	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'AMATO	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DELAHAYE	François	Cardiologie
DENIS	Philippe	Ophtalmologie
DOUEK	Charles-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DUCERF	Christian	Chirurgie viscérale et digestive
DUMONTET	Charles	Hématologie ; transfusion
DURIEU	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie

EDERY	Charles Patrick	Génétique
GAUCHERAND GUEYFFIER	Pascal François	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
HONNORAT	Jérôme	Neurologie
LERMUSIAUX	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LINA	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MERTENS	Patrick	Neurochirurgie
MORELON	Emmanuel	Néphrologie
MOULIN	Philippe	Endocrinologie
NEGRIER	Claude	Hématologie ; transfusion
RODE	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
SCHOTT-PETHELAZ	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TRUY	Eric	Oto-rhino-laryngologie
TERRA	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
TURJMAN	Francis	Radiologie et imagerie médicale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Première classe

ADER	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
ARGAUD	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
AUBRUN	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
BADET	Lionel	Urologie
BERTHEZENE	Yves	Radiologie et imagerie médicale
BESSEREAU	Jean-Louis	Biologie cellulaire
BRAYE	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
BUZLUCA DARGAUD	Yesim	Hématologie ; transfusion
CALENDER	Alain	Génétique
CHAPURLAT	Roland	Rhumatologie
CHARBOTEL	Barbara	Médecine et santé au travail
COLOMBEL	Marc	Urologie
COTTIN	Vincent	Pneumologie ; addictologie
COTTON	François	Radiologie et imagerie médicale
DAVID	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
DEVOUASSOUX	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
DI FILLIPO	Sylvie	Cardiologie
DUBERNARD	Laurence	Physiologie
DUBOURG	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
DUMORTIER	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
FANTON	Laurent	Médecine légale
FAUVEL	Jean-Pierre	Thérapeutique
FELLAHI	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
FERRY	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
FOURNERET	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
FROMENT (TILIKETE)	Caroline	Neurologie
GUENOT	Marc	Neurochirurgie
GUIBAUD	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
JACQUIN-COURTOIS	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
JAVOUHEY	Etienne	Pédiatrie
JUILLARD	Laurent	Néphrologie
JULLIEN	Denis	Dermato-vénéréologie
KODJIKIAN	Laurent	Ophthalmologie
KROLAK SALMON	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
LEJEUNE	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la

LESURTEL	Mickaël	reproduction ; gynécologie médicale
MABRUT	Jean-Yves	Chirurgie générale
MERLE	Philippe	Chirurgie générale
MICHEL	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MURE	Pierre-Yves	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
NICOLINO	Marc	Chirurgie infantile
PICOT	Stéphane	Pédiatrie
PONCET	Gilles	Parasitologie et mycologie
POULET	Emmanuel	Chirurgie viscérale et digestive
RAVEROT	Gérald	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
RAY-COQUARD	Isabelle	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
ROBERT	Maud	Cancérologie ; radiothérapie
ROSSETTI	Yves	Chirurgie digestive
ROUVIERE	Olivier	Médecine Physique de la Réadaptation
ROY	Pascal	Radiologie et imagerie médicale
SAOUD	Mohamed	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SCHAEFFER	Laurent	Psychiatrie d'adultes et addictologie
VANHEMS	Philippe	Biologie cellulaire
VUKUSIC	Sandra	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
WATTEL	Eric	Neurologie
		Hématologie ; transfusion

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

BACCHETTA	Justine	Pédiatrie
BOUSSEL	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
CHENE	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	Cyrille	Rhumatologie
COUR	Martin	Médecine intensive de réanimation
CROUZET	Sébastien	Urologie
CUCHERAT	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DI ROCCO	Federico	Neurochirurgie
DUCLOS	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUCRAY	François	Neurologie
EKER	Omer	Radiologie ; imagerie médicale
GILLET	Yves	Pédiatrie
GLEIZAL	Amaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	Fitsum	Néphrologie
HENAINE	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HOT	Amaud	Médecine interne
HUISSOUD	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
JANIER	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
JARRAUD	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LESCA	Gaëtan	Génétique
LEVRERO	Massimo	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LUKASZEWICZ	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
MAUCORT BOULCH	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MEWTON	Nathan	Cardiologie
MEYRONET	David	Anatomie et cytologie pathologiques
MILLON	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MOKHAM	Kayvan	Chirurgie viscérale et digestive

MONNEUSE	Olivier	Chirurgie générale
NATAF	Serge	Cytologie et histologie
PERETTI	Noël	Pédiatrie
PIOCHE	Mathieu	Gastroentérologie
RHEIMS	Sylvain	Neurologie
RICHARD	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
RIMMELE	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
ROMAN	Sabine	Gastroentérologie
SOUQUET	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
THAUNAT	Olivier	Néphrologie
THIBAUT	Hélène	Cardiologie
VENET	Fabienne	Immunologie

**Professeur des Universités
Classe exceptionnelle**

PERRU	Olivier	Épistémologie, histoire des sciences et techniques
-------	---------	--

**Professeur des Universités - Médecine Générale
Première classe**

FLORI	Marie
LETRILLIART	Laurent

**Professeur des Universités - Médecine Générale
Deuxième classe**

ZERBIB	Yves
--------	------

Professeurs associés de Médecine Générale

FARGE	Thierry
LAINÉ	Xavier

Professeurs associés autres disciplines

BERARD	Annick	Pharmacie fondamentale ; pharmacie clinique
CHVETZOFF	Gisèle	Médecine palliative
LAMBLIN	Géry	Gynécologie ; obstétrique

Professeurs émérites

BEZIAT	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHAYVIALLE	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
CORDIER	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
DALIGAND	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
DROZ	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
FLORET	Daniel	Pédiatrie
GHARIB	Claude	Physiologie
LEHOT	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
MAUGUIERE	François	Neurologie
MELLIER	Georges	Gynécologie
MICHALLET	Mauricette	Hématologie ; transfusion
MOREAU	Alain	Médecine générale
NEIDHARDT	Jean-Pierre	Anatomie

PUGEAUT	Michel	Endocrinologie
RUDIGOZ	René-Charles	Gynécologie
SCHEIBER	Christian	Biophysique ; Médecine Nucléaire
SINDOU	Marc	Neurochirurgie
THIVOLET-BEJUI	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
TOURAINÉ	Jean-Louis	Néphrologie
TREPO	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TROUILLAS	Jacqueline	Cytologie et histologie

**Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers
Hors classe**

BENCHAIB	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
BRINGUIER	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
CHALABREYSSE	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
HERVIEU	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
KOLOPP-SARDA	Marie Nathalie	Immunologie
LE BARS	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
MENOTTI	Jean	Parasitologie et mycologie
PERSAT	Florence	Parasitologie et mycologie
PIATON	Eric	Cytologie et histologie
SAPPEY-MARINIER	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
STREICHENBERGER	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire

**Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers
Première classe**

BONTEMPS	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
CASALEGNO	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARRIERE	Sybil	Endocrinologie
COZON	Grégoire	Immunologie
ESCURET	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PINA-JOMIR	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
PLOTTON	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
RABILLOUD	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SCHLUTH-BOLARD	Caroline	Génétique
TRISTAN	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VASILJEVIC	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
VLAEMINCK-GUILLEM	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

**Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers
Seconde classe**

BOUCHIAT SARABI	Coralie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
BUTIN	Marine	Pédiatrie
CORTET	Marion	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
COUTANT	Frédéric	Immunologie
CURIE	Aurore	Pédiatrie

DURUISSEAUX	Michaël	Pneumologie
HAESEBAERT	Julie	Médecin de santé publique
HAESEBAERT	Frédéric	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
JACQUESSON	Timothée	Neurochirurgie
JOSSET	Laurence	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LACQIN REYNAUD	Quitterie	Médecine interne ; gériatrie ; addictologie
LEMOINE	Sandrine	Néphrologie
NGUYEN CHU	Huu Kim An	Pédiatrie
ROUCHER BOULEZ	Florence	Biochimie et biologie moléculaire
SIMONET	Thomas	Biologie cellulaire

Maître de Conférences

Classe normale

DALIBERT	Lucie	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
GOFFETTE	Jérôme	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
LASSERRE	Evelyne	Ethnologie préhistoire anthropologie
LECHOPIER	Nicolas	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
NAZARE	Julie-Anne	Physiologie
PANTHU	Baptiste	Biologie Cellulaire
VIALON	Vivian	Mathématiques appliquées
VIGNERON	Arnaud	Biochimie, biologie
VINDRIEUX	David	Physiologie

Maitre de Conférence de Médecine Générale

CHANELIERE	Marc
------------	------

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

DE FREMINVILLE	Humbert
PERROTIN	Sofia
PIGACHE	Christophe
ZORZI	Frédéric

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Remerciements

Au président du jury :

Au Pr Benjamin Rolland

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ma thèse. Votre poste de chef de service vous situe au cœur de l'équipe du CSAPA et de l'ELSA où j'ai effectué mon stage et rencontré mes directeurs de thèse, votre place de président n'en est que plus légitime.

Aux membres du jury :

Au Pr Emmanuel Poulet

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury et de votre intérêt pour mon travail. Je vous accorde mon profond respect.

Au Pr Christian Dupraz

Je suis honorée que vous acceptiez de juger mon travail. Soyez assuré de ma sincère gratitude. Que la médecine générale Drômoise qui m'a attirée se porte toujours à merveille.

Au Docteur Aurélie Berger-Vergiat

Merci infiniment de m'avoir proposé ce sujet si intéressant. Je t'admire pour courage, ton optimisme, ta force de vie. Merci d'avoir poursuivi ta direction malgré les événements qui t'ont affectée. Je te suis profondément reconnaissante de m'avoir encadrée tout au long de ce travail avec autant de bienveillance.

Au Docteur Mathieu Chappuy

Merci infiniment pour ton soutien durant ce travail de thèse, tes remarques pertinentes, ton suivi régulier et ton souci de travail bien fait. Je te suis pleinement reconnaissante de m'avoir soutenu avec bienfaisance pour mener à bien ce travail.

Merci à mes parents, qui m'ont permis de réaliser ces études passionnantes. Vous avez cru en moi depuis le début et m'avez soutenu et grâce à vous je peux pratiquer ce métier que j'aime tant. Vous m'avez transmis ces valeurs d'humanité, d'humilité et de professionnalisme. A Olivier et Alice, de formidables frangins.

Merci à toutes les équipes de soins et collègues que j'ai rencontré depuis mon externat. A toute l'équipe de soins de néphrologie au CHAL, cette équipe si chaleureuse des urgences montilienne, à mes maîtres de stage en cabinet libéral entre Drôme et Ardèche qui m'ont transmis leurs savoirs et conforté dans ce choix de la médecine générale. Merci au Docteur Vincent Bellecoste qui a été un formidable praticien, tant pour ses patients que pour ses internes. Je suis honorée de ton invitation à venir vous rejoindre dans ce cabinet de Beauvallon, avec le Docteur Jouve.

Merci au Docteur Delphine Ragonnet et à toute l'équipe d'addictologie d'Edouard Herriot, pour votre accueil pour ce stage volontaire. Vous m'avez permis de m'intéresser davantage encore à l'addictologie et de mieux comprendre ce domaine passionnant.

A mes amis durant toutes ces belles années. Un grand merci à toute la bande de l'externat, je vous aime tant, que de bons moments passés et futurs à vivre ensemble. Merci à Kadia d'être toujours là, pour le meilleur et pour le pire. A Benjamin, Victor, Aissatou, Geoffrey, François-Louis, Shivani, Alexis, Clément, Evangéline et tout le groupe, les aventures ne font que commencer. Aux plus jeunes, Lauranne, Victor, Alexandru et toute la bande. A Simon, mon professeur de maths préféré. A ces belles rencontres de l'internat, les collègues des différents semestres, des montiliens aux romanais et les amis de promo. Je n'oublierai jamais mes amis d'enfance et de p1, ces belles amitiés qui ne se perdent pas, vous avez cru en moi et m'avez aidé à prendre confiance.

Merci particulièrement à tous les romanais qui ont vu mes projets grandir, c'était le cadre idéal pour avancer cette thèse dans ce cadre estival convivial.

Merci à ceux qui m'ont également aidé dans cette thèse, pour leur relecture de spécialiste Victor, Benjamin et Vic, aux amis qui m'ont donné de précieux conseils car ils sont passés avant : Hanane, Marianne, Maxime et Morgane. Merci à Victoria pour son coaching.

A Samuel Ceyte, l'homme de ma vie.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	1
LISTE DES IMAGES, FIGURES ET TABLEAUX	3
INTRODUCTION	5
I CONTEXTE	6
1) DEFINITION.....	6
a) <i>La Substance psychoactive</i>	6
b) <i>L'alcool</i>	6
c) <i>Le tabac</i>	8
2) EPIDEMIOLOGIE DES CONSOMMATIONS D'ALCOOL ET DE TABAC.....	11
a) <i>Alcool</i>	12
b) <i>Tabac</i>	13
c) <i>Polyconsommation</i>	15
3) EPIDEMIOLOGIE DES COMPLICATIONS LIEES A LA CONSOMMATION DU TABAC ET DE L'ALCOOL.....	15
a) <i>Alcool</i>	15
b) <i>Tabac</i>	19
4) ROLE DE PREVENTION ET DEPISTAGE EN MEDECINE GENERALE	22
a) <i>Dépistage des consommations</i>	22
b) <i>Dépistage des complications</i>	24
5) DEFINITION D'UN DEPISTAGE	25
II REVUE DE LITTERATURE	27
1) AXES DE RECHERCHE	27
2) METHODE	27
3) RESULTATS	28
a) <i>Les complications communes au tabac et à l'alcool</i>	28
➤ Les cancers des voies aéro-digestives supérieures	28
➤ Le cancer colorectal	38
➤ Les maladies cardiovasculaires.....	44
b) <i>Les complications liées à l'alcool</i>	51
➤ Carcinome hépatocellulaire	51
➤ Maladie alcoolique du foie.....	56
c) <i>Les complications du tabac</i>	70
➤ Cancer broncho-pulmonaire	70
➤ Cancer du pancréas	80
➤ Maladie respiratoire : broncho-pneumopathie chronique obstructive	84
III SYNTHESE	99
1) PROPOSITION D'UN SCHEMA DE SURVEILLANCE	99
2) DISCUSSION	101
a) <i>Limites de l'étude</i>	101
b) <i>Forces de l'étude</i>	102
c) <i>Limites d'un dépistage</i>	102
d) <i>Intérêt et applicabilité en médecine générale</i>	102
CONCLUSION	104

BIBLIOGRAPHIE	106
ANNEXES.....	124
ANNEXE 1 : TABLEAU DES SYMPTOMES D'ALERTE DU CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPERIEURES.....	124
ANNEXE 2 : SCORE DE KARMINSKI.....	125
ANNEXE 3 : TEST AUDIT	126
ANNEXE 4 : ECHELLE MMRC	127
ANNEXE 5 : QUESTIONNAIRE HAS SUR LA BPCO.....	128

Abréviations

AASLD American Association for the Study of Liver Diseases ou association américaine pour l'étude des maladies du foie
AFEF Association Française pour l'Etude du Foie
AFP Alphafoetoprotéine
ALAT Alanine Aminotransférase
ALD Affection Longue Durée
ASAT Aspartate Aminotransférase
BPCO Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CBP Cancer broncho-pulmonaire
CIM Classification Internationale des Maladies
CIRC Centre international de Recherche sur le Cancer
CCR Cancer Colorectal
CDT Carbohydate-Déficient Transferrine
CHC Carcinome Hépatocellulaire
CJC Consultations Jeunes Consommateurs
CP Cancer du Poumon
CPT Capacité Pulmonaire Totale
CVF Capacité Vitale Forcée
DALYs = Disability-adjusted life years ou années de vie corrigées par l'incapacité
EASL European Association for the Study of the Liver ou association européenne pour l'étude du foie
EFR Exploration Fonctionnelle Respiratoire
eLIFT easy LIver Fibrosis Test ou test simple de fibrose hépatique
ELSA Equipe de Liaison et de Soins en Addictologie
EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer ou organization européenne pour la recherche et le traitement du cancer
GGT GammaGlutamylTransférase
HAA Hépatite Alcoolique Aigue
HAS Haute Autorité de Santé
HTA Hypertension artérielle
IRM Imagerie par Résonance Magnétique
MAPA Mesure ambulatoire de la pression artérielle
MAF Maladie Alcoolique du Foie
MELD Model for end stage liver disease ou modèle de maladie hépatique en phase terminale
NASH Non Alcoholic Steato Hepatitis ou hépatite stéatosique non alcoolique
NAFLD Non Alcoholic Fatty Liver Disease ou maladie stéatosique non alcoolique du foie
NICE National Institute for Health and Care Excellence
OFDT Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

ORL Oto-Rhino-Laryngologie
OMS Organisation Mondiale de la Santé
PA Paquet-année
PBH Ponction Biopsie HépatiqueSFED Société Française d'Endoscopie Digestive
SFA Société Française d'Alcoologie
SPA Substance Psycho-Active
SPLF Société de Pneumologie en Langue Française
TDM TomoDensitoMétrie ou scanner
TP Taux de Prothrombine
TE Transient Elastographie ou élastographie impulsionnelle
TVO Trouble Ventilatoire Obstructif
USPSTF United States Preventive Services Task Force, groupe de travail américain sur les services de prévention
VADS Voies Aéro-digestives Supérieures
VEMS Volume Expiratoire Maximal à la première Seconde
VPP Valeur Prédictive Positive
VGM Volume Globulaire Moyen
VR Volume Résiduel

Liste des images, figures et tableaux

Images

Image 1 : Verre d'alcool standard, alcool-info-service.fr

Image 2 : Affiche « Autopsie d'un meurtrier » - Ligue nationale contre le cancer (2004)

Image 3 : Quantité de nicotine selon différents produits contenant du tabac

Image 4 : Proportion des cancers liés aux principaux facteurs de risque

Image 5 : Mini-spiromètres électroniques et Spiromètre portatif dit « de bureau »

Figures

Figure 1 : Les catégories d'usage d'alcool

Figure 2 : Evolution depuis 1992 des niveaux d'usage de tabac (cigarette) parmi les 18-75ans.

Figure 3 : Evolution depuis 1992 des niveaux d'usage d'alcool parmi les 18-75ans.

Figure 4 : Consommation d'alcool enregistrée par habitant (âgés de 15 ans ou plus), entre 1961 et 2016 issu du rapport de l'OMS

Figure 5 : Prévalence du tabagisme quotidien parmi les 18-75 ans en France entre 2000 et 2017

Figure 6 : Fractions attribuables à l'alcool pour les causes de décès et les DALYs en 2016, OMS

Figure 7 : Les voies aérodigestives supérieures, schéma issu du Collège d'ORL et de Chirurgie Cervico-faciale

Figure 8 : Schéma de l'organisation du dépistage chez les patients fumeurs, issu des recommandations britanniques.

Figure 9 : Schéma de prise en charge du cancer hépatocellulaire, issu des recommandations de la société nationale française de gastro-entérologie sur le cancer hépatocellulaire en 2019

Figure 10 : Schéma de progression de la maladie alcoolique du foie, issu de « Clinical syndromes of alcoholic liver disease »,

Figure 11 : Schéma de prise en charge des consommateurs d'alcool à risque d'hépatopathie

Figure 12 : Schéma de proposition de prise en charge pour le diagnostic de cirrhose et fibrose avancée

Figure 13 : Schéma de l'effet de l'arrêt du tabac sur le risque de CBP selon l'âge

Figure 14 : Schéma de présentation du Pr Couraud sur l'étude NLST

Figure 15 : Schéma de l'étude NELSON issu de la présentation du Pr Couraud

Figure 16 : Eligibilité actuelle à un dépistage en France, d'après les résultats des études par le Pr Couraud

Figure 17 : Schéma représentant le déclin de la fonction respiratoire chez le sujet normal avec l'âge, en cas de BPCO et selon l'arrêt du tabagisme, issu du collège des enseignants de pneumologie de 2018.

Figure 18 : Les volumes pulmonaires mesurés en spirométrie, Collège de pneumologie

Tableaux

Tableau 1 : Critères diagnostiques du trouble de l'usage de l'alcool, DSM-5

Tableau 2 : Nombre total de décès, fractions et nombres attribuables à l'alcool en France métropolitaine en 2015 (chez les adultes de plus de 15 ans)

Tableau 3 : Nombre de décès attribués au tabac chez les personnes âgées de plus de 35ans

Tableau 4 : Test de Fagerström

Tableau 5 : Test AUDIT-C, Alcohol Used Disorders Identification Test

Tableau 6 : Symptômes du cancer des VADS en fonction du site d'implication

Tableau 7 : Score de Karminski et risque de néoplasie avancée, tableaux issu de du consensus et position de la Société Française d'Endoscopie Digestive de 2016.

Tableau 8 : The easy liver fibrosis test (eLIFT)

Tableau 9 : Schéma issu du référentiel pour les médecins généralistes « Outil pour la pratique » Cancer Broncho Pulmonaire de l'Institut National du Cancer, 2016

Tableau 10 : Echelle modifiée du Medical Research Council, issue du Collège de Pneumologie

Tableau 11 : Score de GOLD

Tableau 12 : Auto-questionnaire de dépistage de BPCO issu du guide de parcours de soins de l'HAS

Tableau 13 : Synthèse des propositions de repérage précoce et dépistage

Introduction

La consommation de substances psychoactives en France est une problématique de santé publique du fait de leur très haut niveau d'usage et des conséquences sanitaires qu'elles entraînent. Les plus utilisées sont le tabac, consommé quotidiennement par 11 millions de personnes et l'alcool, consommé par 5 millions de français chaque jour selon l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT)(1).

La consommation du tabac entraîne de nombreuses complications somatiques. On estime à 75 000 par an le nombre de décès attribués à cet usage(2). La consommation d'alcool peut être classifiée selon différentes catégories allant de l'usage simple à la dépendance. On estime que la consommation avec mésusage de l'alcool entraîne chaque année 41 000 décès(3). L'OFDT a évalué en 2015 à 240 milliards d'euros le coût annuel global pour la société des méfaits du tabac et de l'alcool.

La prise en charge des addictions est une part primordiale du rôle du médecin généraliste. Il est en première ligne des soins primaires et compte tenu de la prévalence des consommations de ces deux substances il se doit de participer à leur prévention, à leur traitement, à la réduction des risques liés à leur usage ainsi qu'au dépistage des complications qui en découlent. Pour cela, il réalise d'abord un repérage des consommations de substances psychoactives avant d'évaluer leurs conséquences physiques, mentales et sociales.

Le médecin généraliste n'étant pas spécialisé dans l'addictologie, des guides de pratique ou des recommandations pour l'accompagner dans son exercice de prévention sont utiles. Peu de recommandations des autorités de santé ou des sociétés savantes récentes existent concernant le repérage des complications liées aux consommations d'alcool et de tabac et il n'y a actuellement pas de dépistage organisé. Nous nous sommes donc posé la question dans cette thèse des moyens de repérage et de dépistage précoce des complications somatiques liées à la consommation de tabac et d'alcool qui peuvent être mis en place par les médecins de première ligne (généralistes ou addictologues).

Prenant pour référence les principales causes de mortalité par complication somatique (accidentologie et psychiatrie exclues), nous étudierons grâce à une revue de la littérature, les outils de repérage précoce des pathologies organiques concernées et les dépistages pouvant être proposés. L'objectif est de dégager des propositions de diagnostic précoce et de dépistage des principales pathologies organiques mortelles liées à la consommation de tabac et d'alcool. Ces propositions devront être applicables à grande échelle, dans le cadre de la médecine ambulatoire, pour un médecin généraliste, un addictologue ou tout professionnel de santé prenant en charge un patient consommateur.

I Contexte

1) Définition

a) La Substance psychoactive

Une substance psychoactive (SPA) est une substance qui, lorsqu'elle est administrée, altère les processus mentaux, comme les fonctions cognitives ou l'affect (4).

La SPA peut être légale (alcool, tabac) ou illégale (cannabis, cocaïne, héroïne etc.)

D'après la définition de l'OFDT, les SPA sont consommées dans un but d'effet immédiat sur les perceptions, l'humeur et le comportement. Ces effets varient selon les substances, les quantités, la fréquence et la durée des consommations et sont aussi modulés par des facteurs individuels et environnementaux(1).

La consommation d'une substance psychoactive peut, surtout si elle est prise de façon régulière, engendrer des complications psychiques et organiques. Elle modifie la vie personnelle, professionnelle et sociale des usagers.

b) L'alcool

L'alcool ou éthanol ou alcool éthylique est une substance d'origine naturelle. Il est obtenu par fermentation de végétaux riches en sucre ou par distillation.

L'alcool n'est pas digéré : il passe directement du tube digestif aux vaisseaux sanguins en quelques minutes et diffuse rapidement dans tout l'organisme.

Sa consommation peut entraîner une forte dépendance psychique et physique avec syndrome de manque en cas de sevrage, pouvant aller jusqu'à des délires hallucinatoires (*delirium tremens*) et des décès.

Un verre-standard est défini en France par une quantité d'éthanol de 10 grammes. Ce qui correspond approximativement à un verre standard servi dans un bar soit :

10 cl de vin à 12.5 degrés, 25 cl de bière à 5 degrés ou 3 cl d'alcool à 40 degrés.



Image 1 : Verre d'alcool standard, alcool-info-service.fr (5)

Les seuils de consommation recommandés en France selon Santé Publique France en

2019 sont (6) :

- Pas plus de 10 verres par semaine
- Pas plus de 2 verres par jour
- Des jours sans alcool

D'où la recommandation : " Pour votre santé, l'alcool c'est maximum 2 verres par jour, et pas tous les jours ".

La Société Française d'Alcoologie (SFA) considère cinq catégories d'usage de l'alcool (7) :

- Le non-usage,
- L'usage simple (ou à faible risque),
- Le mésusage qui rassemble les types d'usage qui entraînent des conséquences négatives et ceux qui sont à risque d'en entraîner. Il comprend trois catégories :
 - l'usage à risque,
 - l'usage nocif,
 - l'usage avec dépendance.

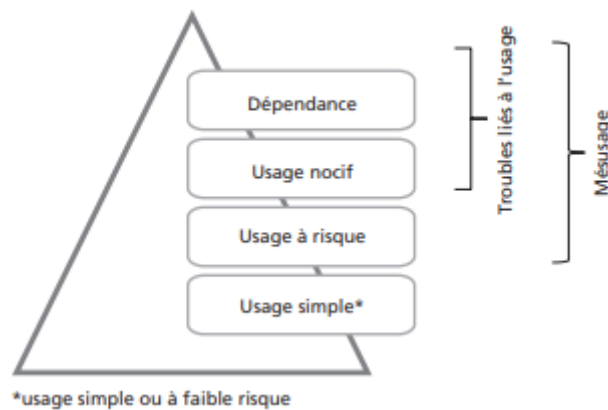


Figure 1 : Les catégories d'usage d'alcool (7)

La classification du DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (8) est complémentaire de celle de la SFA dans la mesure où elle ne s'intéresse qu'aux troubles de l'usage installés, qu'elle classe en trois degrés de sévérité selon le nombre de critères présents.

La façon d'utiliser l'alcool, menant à des dysfonctionnements cliniquement significatifs ou à de la détresse psychique, se manifeste par au moins deux des critères suivants, durant les 12 derniers mois:
1. L'alcool est souvent consommé en quantité supérieure ou plus longtemps que prévu
2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux de diminuer ou de contrôler l'usage de l'alcool
3. Beaucoup de temps est passé dans des activités nécessaires à obtenir de l'alcool, à consommer de l'alcool ou à récupérer de ses effets
4. Il existe un craving, un fort désir ou une urgence à consommer de l'alcool
5. Un usage récurrent d'alcool résultant en l'impossibilité d'assumer ses obligations majeures au travail, à l'école ou au domicile
6. L'usage d'alcool se poursuit malgré la survenue de problèmes récurrents et persistants sociaux ou interpersonnels causés ou exacerbés par l'alcool
7. Les activités sociales, occupationnelles importantes ou récréatives sont abandonnées ou réduites à cause de l'usage d'alcool
8. L'usage récurrent d'alcool dans des situations à risques physiques
9. L'usage d'alcool est maintenu malgré le fait d'être au courant de problèmes persistants et récurrents, physiques ou psychologiques, qui sont probablement causés ou exacerbés par l'alcool
10. La tolérance, définie comme l'un des critères suivants: a. Un besoin marqué d'augmenter les quantités d'alcool pour parvenir à l'intoxication ou aux effets désirés b. Des effets diminués significativement avec l'usage continu de la même quantité d'alcool
11. Le sevrage, manifesté par l'un des critères suivants: a. Les caractéristiques des syndromes de manque d'alcool (mentionnés) b. De l'alcool (ou une substance similaire telle les benzodiazépines) est consommé pour soulager ou éviter des symptômes de sevrage
Degré de sévérité: léger: présence de 2-3 symptômes; modéré: présence de 4-5 symptômes; sévère: présence de 6 symptômes ou davantage. Traduit de l'American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.

Tableau 1 : Critères diagnostiques du trouble de l'usage de l'alcool, DSM-5 (8)

c) **Le tabac**

Le tabac est une plante cultivée dans le monde entier. Après séchage, les feuilles sont mises à fermenter pour obtenir un goût spécifique. Il est proposé à la consommation sous forme de cigarettes, cigares, en vrac et à chiquer.

Les produits du tabac sont composés principalement de la nicotine, des goudrons, de l'oxyde de carbone, des composés irritants, des gaz toxiques (monoxyde de carbone, oxyde d'azote, acide cyanhydrique, ammoniac) produits à la combustion et des métaux lourds (cadmium, plomb, chrome, mercure).

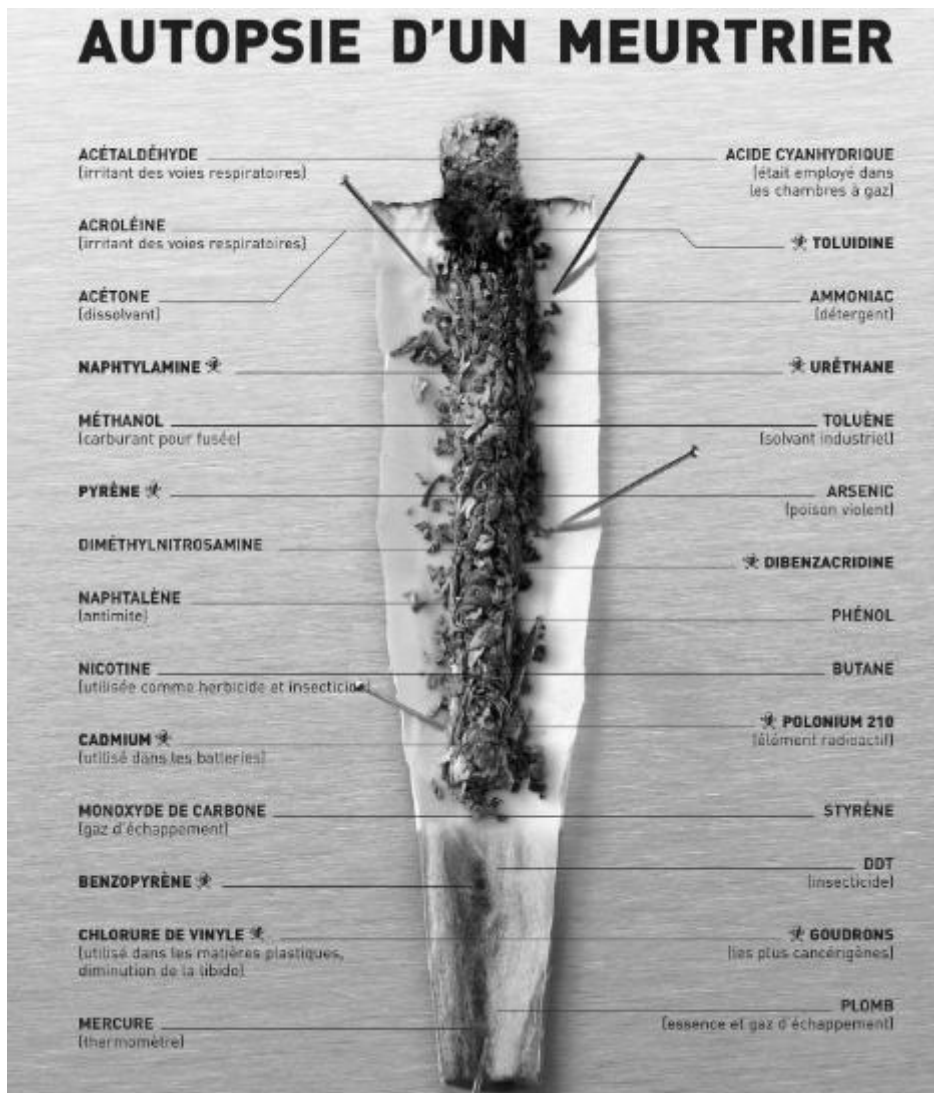


Image 2 : Affiche « Autopsie d'un meurtrier » - Ligue nationale contre le cancer (2004) (9)

La fumée de tabac est un aérosol, c'est-à-dire un mélange de gaz et de particules. C'est au moment où la fumée se forme (combustion) que les 2 500 composés chimiques contenus dans le tabac non brûlé passent à plus de 4 000 substances dont beaucoup sont toxiques et 40 sont considérées comme cancérigènes. Sa composition n'est pas constante et sa nature varie en fonction du type de tabac, de son mode de séchage, des traitements appliqués, des additifs, etc. (10-12).

La nicotine est l'agent psychoactif majeur du tabac. Elle possède un effet "éveillant", anxiolytique et coupe-faim. C'est cette substance qui entraîne la dépendance. Celle-ci apparaît dès les premières semaines d'exposition et pour une faible consommation de tabac.

Les goudrons sont les composés principalement mis en cause dans l'apparition des cancers liés à la consommation de cigarettes. Ce terme générique englobe un grand nombre de molécules différentes dont des hydrocarbures comme le benzène et le benzopyrène, qui est cancérigène à cause de ses propriétés d'agent intercalant de l'acide désoxyribonucléique (ADN).

Le monoxyde de carbone (CO) est un gaz formé lors de la combustion de la cigarette. Sa toxicité est due à sa forte affinité avec la molécule d'hémoglobine. Une fois fixé sur cette dernière, le CO ayant une affinité plus forte que celle du dioxygène vis-à-vis du fer de l'hémoglobine provoque une hypoxie par défaut du transport de l'oxygène. Il participe aux lésions endothéliales. Il entraîne également une vasoconstriction des vaisseaux à l'origine d'AVC, infarctus notamment. Sa mesure dans l'air expiré est un bon marqueur du tabagisme des dernières heures.

Les substances irritantes comme les nitrosamines sont fortement cancérigènes. L'inhalation de l'acroléine provoque une sensation de brûlure, de la toux, des maux de gorges, des nausées etc.

Le mode de consommation du tabac (cigarette, chicha, cigare, chiqué...) a bien sûr un impact sur le taux de nicotine absorbé et sur le développement sélectif de certains cancers, mais globalement, il est toujours nocif s'il est chronique. De même, il a été prouvé que le tabagisme passif est nocif et à l'origine de nombreux décès (13,14).

Nicotine Content in Tobacco Products



Image 3: Quantité de nicotine selon différents produits contenant du tabac (15)

On quantifie la consommation de tabac en « paquets-années ». C'est le nombre de paquets manufacturés consommés par jour multiplié par le nombre d'années pendant lesquelles la personne a fumé cette quantité. La notion de paquet-année n'est pas un bon indicateur du facteur de risque tabagique, car la durée du tabagisme est davantage un facteur de risque de complication organique. La quantité de tabac augmente le risque de développer un cancer avec un facteur 2, alors que la durée de l'exposition le multiplie avec un facteur 4. Il est donc plus nocif de fumer 10 cigarettes /j pendant 20 ans (10 PA) que 20 cigarettes /j pendant 10 ans (10 PA) (16).

2) Epidémiologie des consommations d'alcool et de tabac

L'alcool et le tabac sont les substances psychoactives les plus consommées en France. (17). Le rapport du baromètre Santé de 2017 a estimé la consommation chez les 11 à 75 ans (18,19) :

- pour le tabac : 12 millions avec un usage quotidien
15 millions avec un usage dans l'année

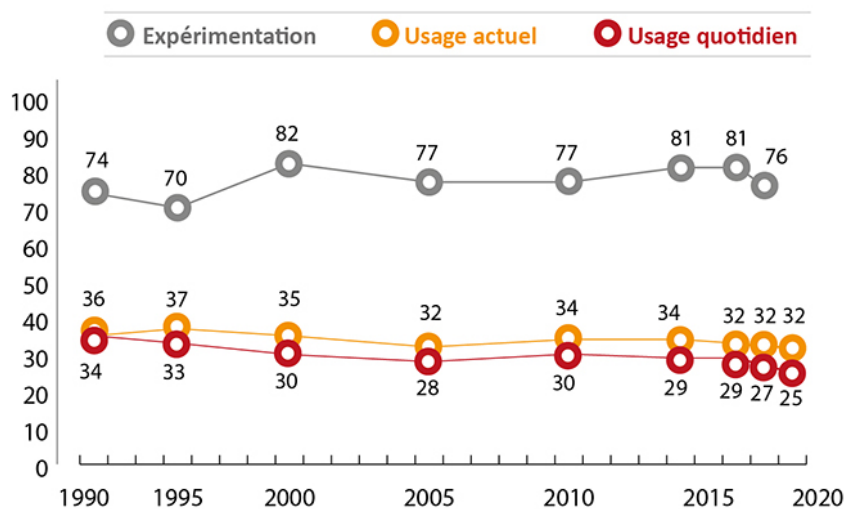


Figure 2 : Evolution depuis 1992 des niveaux d'usage de tabac (cigarette) parmi les 18-75ans (1).

- pour l'alcool : 5 millions de consommateurs avec un usage quotidien
9 millions avec un usage régulier (au moins 3 fois par semaine)
43 millions avec un usage dans l'année

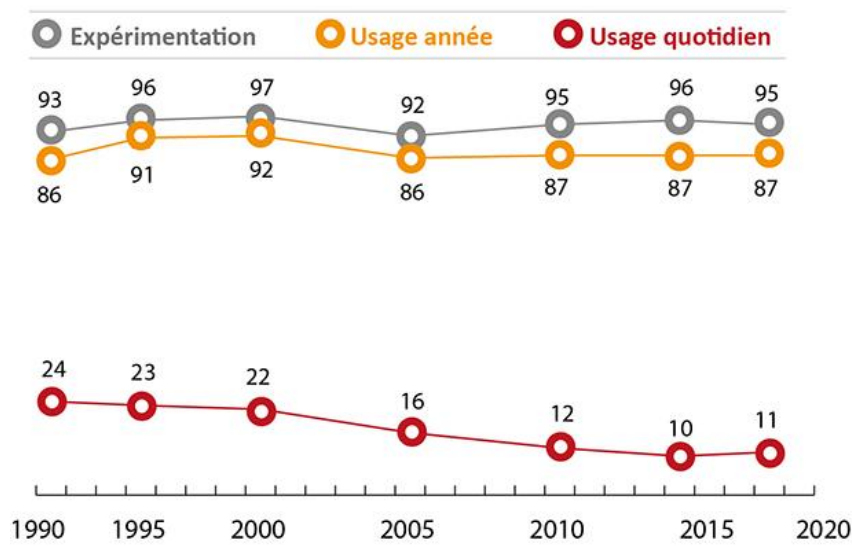


Figure 3 : Evolution depuis 1992 des niveaux d'usage d'alcool parmi les 18-75ans (1).

a) Alcool

L'alcool est la SPA la plus consommée en France. Ancrée dans la tradition française, elle fait partie des mœurs, assimilée au contexte de convivialité et à la gastronomie. Elle est également un élément d'intégration sociale.

En 2017 parmi les 18-75 ans (19,20) :

- 86 % déclarent avoir bu de l'alcool au moins une fois dans l'année.
- 40 % consomment au moins de manière hebdomadaire.
- 10 % boivent quotidiennement. La consommation quotidienne d'alcool, qui concernait environ 1 adulte sur 4 au début des années 1990, est désormais stable depuis 2010.
- 21% déclaraient avoir connu une ivresse dans l'année.
- 10% étaient des consommateurs quotidiens.

La consommation d'alcool apparaît de plus en plus masculine à mesure que la fréquence de consommation augmente. Le vin est la boisson alcoolisée la plus consommée chez les adultes : trois Français sur dix en boivent chaque semaine (1).

Concernant les consommations massives d'alcool, de 6 verres ou plus chez les hommes, 4 verres ou plus chez les femmes, en une occasion, parmi les 18-75 ans (19) :

- 5 % consommaient six verres ou plus en une même occasion toutes les semaines.
- 16 % ont déclaré en avoir consommé au cours du mois écoulé.
- Près d'un tiers des Français déclarent en avoir eu dans l'année.

On observe une diminution régulière du volume d'alcool consommé depuis 50 ans, passé de 26 à 11,7 litres d'alcool pur en moyenne par habitant entre 1961 et 2017 (19).

Recorded alcohol per capita (15+) consumption, 1961–2016

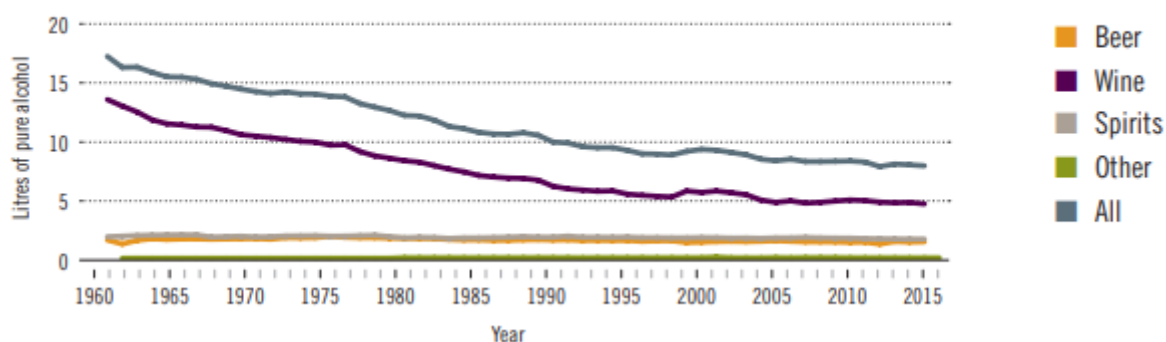


Figure 4 : Consommation d'alcool enregistrée par habitant (âgés de 15 ans ou plus), entre 1961 et 2016 issu du rapport de l'OMS (21).

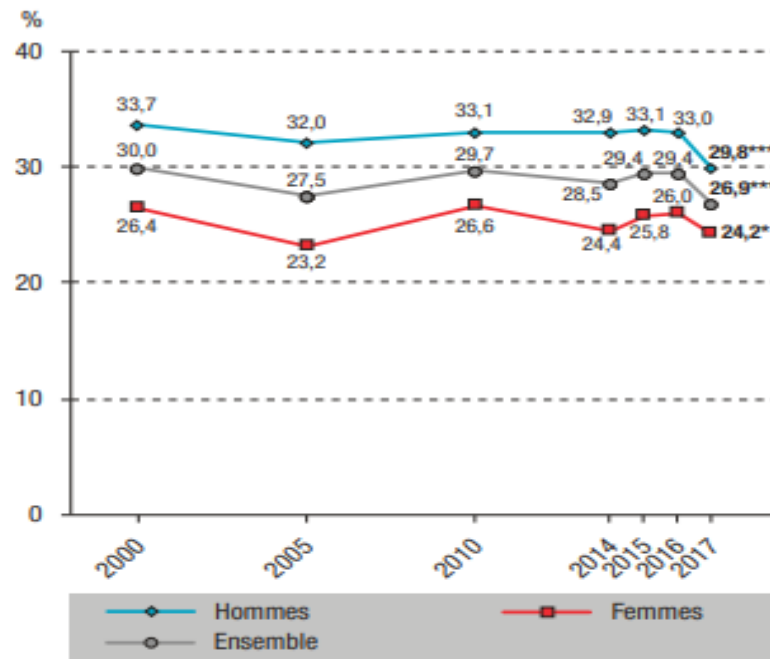
On constate donc depuis plus de vingt ans, un recul des usages fréquents, qu'il s'agisse des usages réguliers au cours du dernier mois ou des usages quotidiens. Cependant, en 2017, près de 24 % des 18-75 ans, soit 10,6 millions de personnes, dépassent toujours les seuils de consommation à risque de Santé Publique France.

b) **Tabac**

La France comptait près de 11 millions de fumeurs en 2019(18). En 2019 parmi les 18-75ans, 30 % des adultes déclaraient fumer, les hommes (35 %) un peu plus souvent que les femmes (29 %). La consommation quotidienne de tabac, concernait 24 % de cette population.

Une baisse globale des usages de tabac a été observée entre 2000 et 2019 (malgré une hausse entre 2010 et 2014).

- Une baisse de la consommation quotidienne (30% des 18-75 ans en 2000, 28 % en 2014 et 24% en 2019) est partagée par les hommes et les femmes et se trouve davantage parmi les hommes de 18-24 ans.
- Le nombre moyen de cigarettes fumées quotidiennement par l'ensemble des consommateurs recule également puisqu'il est passé de 15,1 en 2005 à 12.5 en 2019.
- La part de personnes déclarant n'avoir jamais fumé a augmenté de 33% à 37% entre 2014 et 2019 (18,22) .



Sources : Baromètres santé 2000, 2005, 2010, 2014, 2016 et 2017, Santé publique France. Baromètre cancer 2015, INCa.

Figure 5 : Prévalence du tabagisme quotidien parmi les 18-75 ans en France entre 2000 et 2017(18).

Cette baisse pourrait être expliquée notamment par le programme national de réduction du tabagisme 2014-2019 et par l'impact possible de trois mesures phares mises en place en 2016 (22) :

- l'instauration du paquet neutre
- l'augmentation du forfait de prise en charge des substituts nicotiques puis le remboursement à 65 % des traitements d'aide à l'arrêt du tabac depuis 2019
- la mise en place du grand évènement national médiatique de prévention intégrée d'aide au sevrage tabagique du mois de novembre : « Mois sans tabac ».

En 2019, les fumeurs quotidiens de 18-75 ans fumaient en moyenne 12,5 cigarettes. La cigarette manufacturée est le produit du tabac le plus consommé en France (88 %), loin devant le tabac à rouler et les cigares et cigarillos (1).

Concernant le tabagisme passif, on estime qu'en 2014, 15,5 % des personnes âgées de 15 à 75 ans occupant un emploi étaient exposées à la fumée des autres à l'intérieur des locaux de leur lieu de travail. Au domicile, 28,2 % des 15-75 ans déclaraient que quelqu'un fumait à l'intérieur du domicile. En dix ans, cette proportion est en baisse puisqu'elle était de 32,8 % en 2005 (24).

c) Polyconsommation

La consommation conjointe de plusieurs produits psychoactifs concerne 15 % de la population générale. Elle associe le plus souvent le tabac à l'alcool ou au cannabis (25).

L'association de l'alcool et du tabac potentialise leurs dépendances respectives : les fumeurs dépendants à la nicotine ont 2,7 fois plus de risque de devenir alcoolo-dépendants que les non-fumeurs (12).

Les comportements de consommation d'alcool et de tabac sont associés comme le décrit la Haute Autorité de Santé (12) :

- les fumeurs sont plus à risque de consommer de l'alcool que les non-fumeurs ;
- une consommation importante de tabac est souvent associée à une consommation excessive d'alcool ; de même, les personnes qui ont une alcoolisation excessive ont aussi tendance à fumer plus ;
- les personnes qui boivent de l'alcool sont d'avantage susceptibles de fumer (et réciproquement) ;
- le pourcentage de fumeurs parmi les alcoolo-dépendants a été estimé à 90 %, et les fumeurs qui sont dépendants à la nicotine ont 2,7 fois plus de risque de devenir dépendants à l'alcool que les non-fumeurs.(1)

Certaines pathologies, comme il sera étudié par la suite, ont un risque potentialisé par l'association du tabac et de l'alcool, c'est le cas du cancer des voies aérodigestives supérieures.

3) Epidémiologie des complications liées à la consommation du tabac et de l'alcool

a) Alcool

Selon l'OMS, l'usage nocif de l'alcool a entraîné environ 3 millions de décès (5,3% de tous les décès) dans le monde en 2016 (21) .

Cette année là, de tous les décès attribuables à la consommation d'alcool dans le monde :

- 28,7 % étaient dus à des traumatismes
- 21,3 % dus à des maladies digestives
- 19 % dus à des maladies cardiovasculaires
- 12,9 % dus aux maladies infectieuses
- 12,6 % dus aux cancers

Il existe des différences importantes entre les sexes : 7,6 % des décès chez les hommes et 4 % des décès chez les femmes étaient attribuables à l'alcool. Ceci s'explique par des quantités de consommations plus élevées chez les hommes (21).

L'alcool entraîne également une lourde charge en termes de morbidité et de blessures, causant 132,6 millions de DALYs (années de vie corrigées par l'incapacité) soit 5,1 % de la charge mondiale. Parmi les pathologies auxquels l'alcool est lié, les maladies digestives, les blessures non intentionnelles, les maladies cardiovasculaires et les troubles liés à l'usage de l'alcool étaient les principaux contributeurs(21).

Le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a déterminé que la consommation d'alcool est associée à une augmentation du risque de cancers de la cavité buccale, du pharynx, du larynx, de l'œsophage, du côlon, du rectum, du foie, des voies biliaires intrahépatiques et des cancers du sein. Le CIRC affirme qu'il existe des indications suffisantes de la cancérogénicité de l'alcool, même lorsqu'il est consommé à des volumes moyens ou faibles. Il est estimé que 4,2 % de tous les décès par cancer sont attribuables à l'alcool. Les cancers colorectaux, hépatiques, de l'œsophage et des voies aérodigestives supérieures étaient les principaux contributeurs de la charge du cancer attribuable à l'alcool (14, 26, 27).

L'alcool cause 593 000 décès par maladies cardiovasculaires. Il a un impact négatif sur les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, la cardiopathie hypertensive, la cardiomyopathie et les cardiopathies ischémiques. Il augmente également le risque de fibrillation auriculaire et le flutter (21).

L'alcool est lié à une augmentation du risque de cirrhose et de pancréatite causant environ 637 000 décès par maladie digestive par an. Parmi les maladies digestives attribuables à l'alcool, la cirrhose hépatique alcoolique cause 607 000 décès, tandis que la pancréatite alcoolique entraîne 30 000 décès (21).

Enfin, on comptabilise environ 0,9 million de décès par blessures ou traumatisme attribuables à l'alcool. Ils concernent principalement les accidents de la route, les automutilations, la violence interpersonnelle et les chutes (21).

Au total, la consommation d'alcool cause plus de 200 maladies selon l'OMS. Outre les troubles liés à l'usage d'alcool et le syndrome d'alcoolisation fœtale, qui sont définis comme étant à 100 % attribuables à l'alcool, les maladies alcooliques du foie ont la plus haute fraction attribuable à l'alcool. Au-delà de ces 3 pathologies, l'alcool est lié à de nombreuses maladies et causes de décès avec des fractions attribuables variables (21). Selon le bulletin épidémiologie hebdomadaire issu de Santé Publique France, les causes de décès entièrement attribuables à l'alcool sont : la cardiomyopathie alcoolique, les varices œsophagiennes, la gastrite alcoolique, la maladie alcoolique du foie, l'hépatite chronique, la fibrose et la cirrhose du foie, l'encéphalopathie de Wernicke, la maladie mentale liée à l'alcool, la dégénérescence du système nerveux due à l'alcool et la polynévrite alcoolique (3).

Pour les maladies qui ne sont que partiellement liées à la consommation d'alcool, une approche par fraction attribuable est calculée. Afin d'effectuer une estimation de la fraction de décès attribuable à l'alcool, il est nécessaire de connaître la distribution de la consommation par sexe et classe d'âge dans la population, d'identifier l'ensemble des causes de décès dont l'alcool modifie le risque et de connaître la relation entre la dose d'alcool et le risque pour

chacune de ces causes de décès. Le calcul de la fraction attribuable combine les données de consommation avec le risque relatif de décéder d'une maladie, en supposant un temps de latence de plus de 10 ans entre la consommation et le décès (3).

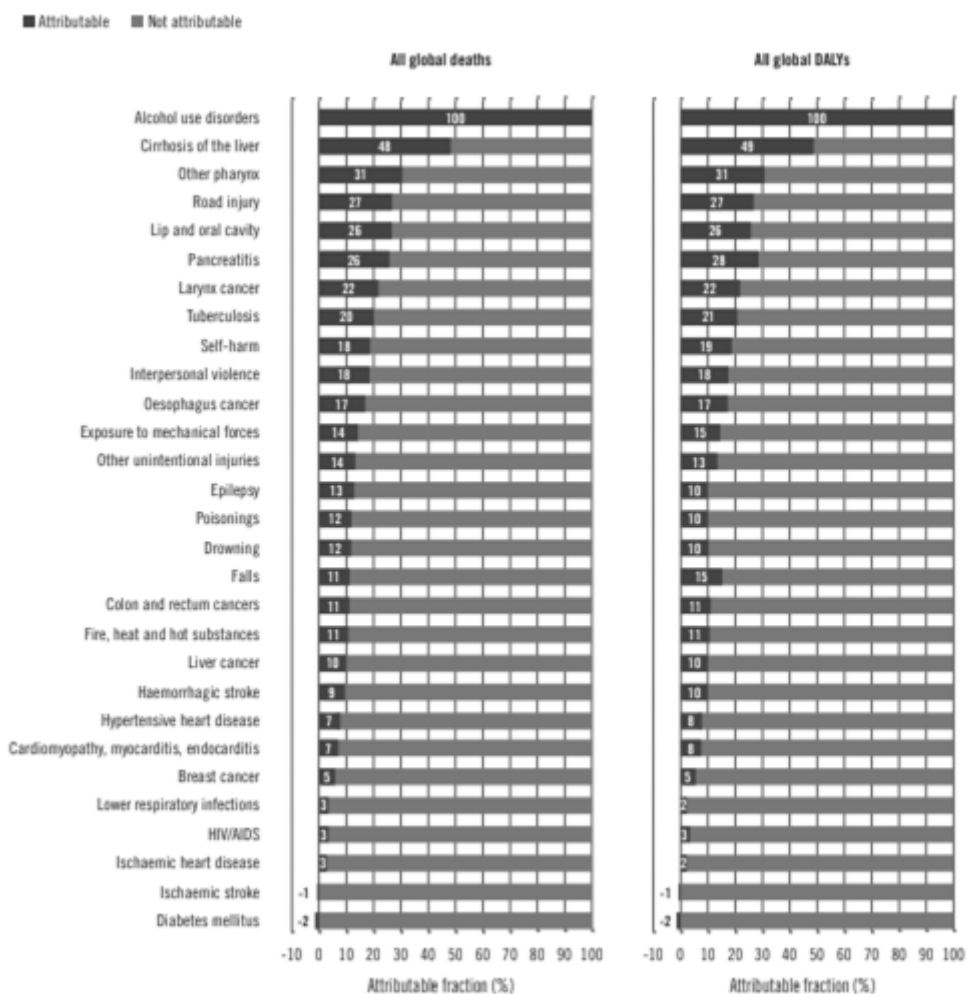


Figure 6 : Fractions attribuables à l'alcool pour les causes de décès et les DALYs en 2016, OMS (21).

En France, la mortalité globale attribuable à l'alcool est élevée : 7 % des décès des plus de 15 ans en 2017, ce qui correspond à 41 000 morts (30 000 hommes et 11 000 femmes). La fraction attribuable de l'alcool dans la mortalité des 35-64 ans est de 15 % (3,28).

Sur l'ensemble des décès, en 2015, d'après le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire de Santé Publique France (3):

- 39 % sont provoqués par des cancers, soit 16 000 décès.
- 24 % par des maladies cardio-vasculaires, soit 9 900 décès.
- 17 % par des maladies digestives (cirrhose essentiellement), soit 6 800 décès.
- 13 % par accidents ou suicides, soit 5 400 décès.
- 7 % par d'autres causes, soit 3 000 décès (maladies mentales, troubles du comportement, accident de la route, suicide, violences entre personnes etc.)

Cause de décès	Hommes			Femmes			Total		
	Décès	Fraction attribuable (%)	Décès attribuable	Décès	Fraction attribuable (%)	Décès attribuable	Décès	Fraction attribuable (%)	Décès attribuable
Cancer	91 133	13,6	12 358	67 532	5,3	3 573	158 665	10,0	15 931
Bouche	1 188	78,1	927	547	37,1	203	1 735	65,1	1 130
Pharynx	1 764	78,2	1 380	367	39,0	143	2 131	71,5	1 523
Œsophage	2 970	75,6	2 245	871	39,3	342	3 841	67,4	2 587
Colon et rectum	9 178	30,4	2 791	7 828	8,2	645	17 006	20,2	3 436
Foie	6 100	73,7	4 499	2 300	17,1	394	8 400	58,2	4 893
Larynx	918	56,2	516	157	21,7	34	1 075	51,2	550
Sein	–	–	–	12 294	14,7	1 812	–	–	–
Maladie cardiovasculaire	65 651	8,9	5 872	76 232	5,3	4 025	141 883	7,0	9 897
Maladie hypertensive	3 643	30,3	1 105	6 700	13,8	924	10 343	19,6	2 029
Cardiopathie ischémique	19 798	1,3	257	13 620	2,3	314	33 418	1,7	571
Cardiomyopathie alcoolique	77	100	77	18	100	18	95	100	95
Arythmie cardiaque	2 749	51,9	1 426	3 120	21,1	659	5 869	35,5	2 085
Accident vasculaire cérébral hémorragique	6 466	32,8	2 124	8 499	21,5	1 830	14 965	26,4	3 954
Accident vasculaire cérébral ischémique	5 981	13,4	801	9 486	2,7	254	15 467	6,8	1 055
Varices œsophagiennes	82	100	82	26	100	26	108	100	108
Maladie digestive	12 464	39,7	4 951	10 935	16,7	1 829	23 399	29,0	6 780
Gastrite alcoolique	1	100	1	0	100	0	1	100	1
Maladie alcoolique du foie	3 164	100	3 164	1 053	100	1 053	4 217	100	4 217
Hépatite chronique sans précision	14	100	14	6	100	6	20	100	20
Fibrose et cirrhose du foie	1 781	100	1 781	785	100	785	2566	100	2566
Cholélithiase	147	-45,6	-67	223	-9,0	-20	370	-23,5	-87
Pancréatite	83	69,9	58	23	21,7	5	106	59,4	63
Externes (accidents et suicides)	22 219	20,5	4 562	15 518	6	870	37 737	14	5 432
Autres maladies	82 993	3,1	2 607	107 090	0,4	433	190 083	1,6	3 040
Diabète de type 2	3 877	2,9	114	3 921	-5,6	-221	7 798	-1,4	-107
Encéphalopathie de Wernicke	7	100	7	5	100	5	12	100	12
Maladie mentale due à l'alcool	1 994	100	1 994	496	100	496	2 490	100	2 490
Dégénérescence du système nerveux due à l'alcool	44	100	44	11	100	11	55	100	55
Épilepsie et mal épileptique	818	53,2	435	786	17,7	139	1 604	35,8	574
Polynévrite alcoolique	13	100	13	3	100	3	16	100	16
Total	287 198	10,6	30 350	288 844	3,7	10 730	576 042	7,1	41 080

Tableau 2 : Nombre total de décès, fractions et nombres attribuables à l'alcool en France métropolitaine en 2015 (chez les adultes de plus de 15 ans) (3).

Mécanismes des complications

La toxicité de l'alcool est démontrée sur de nombreux organes avec une inégalité selon les individus. Il existe des susceptibilités individuelles notamment d'ordre génétique. L'un des facteurs de variabilité le plus important est lié au métabolisme de l'alcool.

Les femmes, les sujets jeunes, les personnes âgées, les sujets à risque de développer ou porteur d'une pathologie de l'un des organes cibles de l'alcool, certains traitements comme les psychotropes, ou des conditions socio-économiques défavorables représentent des situations à risque majoré vis-à-vis de l'alcool.

L'alcool est plus soluble dans l'eau que dans les graisses, or le corps des femmes comporte plus de tissu adipeux et moins d'eau que celui des hommes. Les femmes ont aussi de moindres quantités d'enzymes éliminant l'alcool. À consommation égale, les femmes sont donc plus vulnérables que les hommes. Il s'y ajoute des modes de consommation différents et une plus grande vulnérabilité d'organe pour le foie, le cœur et le risque de cancer mammaire. Enfin, la grossesse est une situation à risque, surtout pour le fœtus. Les sujets jeunes sont plus petits en taille, en poids et en âge (manque d'expérience vis-à-vis de l'alcool, de ses effets ; absence de tolérance ; moindres quantités d'enzymes hépatiques métabolisant l'alcool). Ils sont aussi à risque en raison de leurs modalités de consommation (binge drinking) et de l'impact à long terme de l'alcool sur des organes en cours de développement, comme le cerveau et le squelette. À l'opposé, les sujets âgés sont également à risque en raison d'une diminution de l'eau corporelle et des capacités d'élimination de l'alcool, d'une plus grande fragilité d'organe et des risques de chutes et de fractures (29,30).

b) Tabac

Selon l'OMS, l'épidémie de tabagisme est l'une des plus graves menaces ayant jamais pesé sur la santé publique mondiale. Elle fait plus de 8 millions de morts chaque année dans le monde. Plus de 7 millions d'entre eux sont des consommateurs ou d'anciens consommateurs, et environ 1,2 million des non-fumeurs involontairement exposés à la fumée (13).

Les fumeurs ont perdu en moyenne entre 13,2 et 14,5 années de vie. La probabilité de décès des fumeurs avant 70 ans est trois fois plus élevée que celle des non-fumeurs. Les pays à revenu modéré ou faible sont le siège de plus de 80% de ces décès. Le tabagisme est la première cause de mortalité évitable (31). La proportion de mortalité attribuable au tabac est plus élevée chez les hommes que chez les femmes.

Près de 50 maladies diverses sont liées au tabac, en particulier les maladies cardiovasculaires, le cancer et les maladies respiratoires (32). Toutes les formes de tabac sont nocives et il n'y a pas de seuil au-dessous duquel l'exposition est sans danger.

En 2017, le tabac a tué 3,3 millions de fumeurs et de personnes exposées au tabagisme passif par des maladies respiratoires, notamment (24) :

- 1,5 million de décès dus à des affections respiratoires chroniques ; c'est la première cause de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

- 1,2 million de décès imputables au cancer (de la trachée, des bronches et du poumon)
- 600 000 décès liés à des affections respiratoires et à la tuberculose

Le tabagisme est le facteur de risque évitable le plus important de la mortalité par cancer dans le monde.

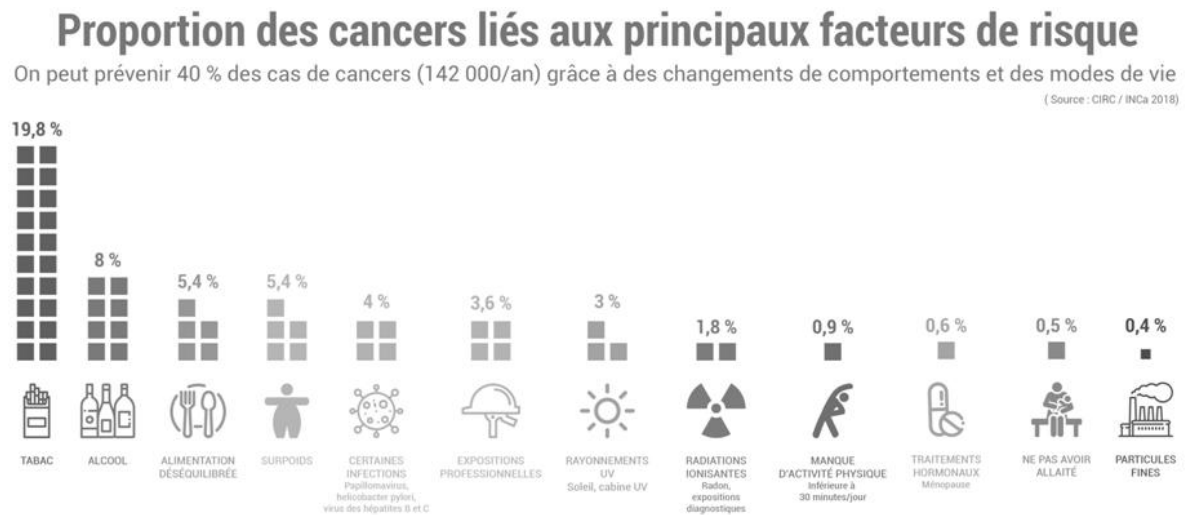


Image 4 : Proportion des cancers liés aux principaux facteurs de risque (33).

Le CIRC a classé avec certitude le tabac comme cancérigène pour le développement des cancers du poumon, du larynx, de la cavité buccale, du pharynx, du sinus, de l'œsophage, de l'estomac, du côlon, du rectum, du pancréas, du foie, du rein, de l'urètre, de la vessie, du col de l'utérus, des tumeurs mucineuses de l'ovaire et de la moelle osseuse (leucémie myéloïde aiguë). Près de 70% du poids du cancer pulmonaire peuvent être attribués uniquement au tabagisme (14, 26, 27).

En France comme au niveau mondial, la consommation de tabac est la première cause de mortalité évitable, avec 75 000 décès attribuables au tabac en 2015, soit 13% des décès totaux. Un fumeur sur 2 mourra prématurément d'une maladie due au tabac (1,34). Entre 2000 et 2015, la part des décès attribuables semble baisser au cours du temps pour les hommes alors que cette même proportion chez les femmes augmente de façon continue de plus de 5 % par an en moyenne (35).

Les pathologies et les décès principalement liés au tabac sont les cancers des bronches et des poumons (35 % des décès liés au tabac), les cancers des voies aéro-digestives supérieures, les maladies respiratoires et les maladies cardio-vasculaires (12,35). Le tabagisme n'est jamais le seul facteur de risque, quelle que soit la pathologie. Comme pour l'alcool, il est nécessaire de calculer une fraction attribuable au tabac. Il s'écoule souvent plusieurs décennies entre la consommation de tabac et la survenue des conséquences sanitaires de cet usage. Les décès interviennent en moyenne à l'âge de 71 ans (1,34).

Nombre total de décès et estimation de la fraction attribuable au tabagisme par cause de décès chez les hommes et les femmes âgés de 35 ans et plus, France métropolitaine, 2015

Pathologies (code CIM-10)	Hommes		Femmes		Total	
	N	FA (%)	N	FA (%)	N	FA (%)
Cancers						
Poumon (C33-34)	22 544 (24 758)	88	8 981 (9 895)	67	31 525 (34 653)	82
Voies aérodigestives supérieures (C00-14, C15, C32)	6 770 (7 444)	74	1 912 (2 112)	46	8 682 (9 556)	68
Estomac (C16)	2 774 (3 046)	29	1 511 (1 680)	7	4 285 (4 726)	21
Foie (C22)	6 038 (6 614)	34	2 269 (2 510)	7	8 307 (9 124)	27
Pancréas (C25)	5 380 (5 899)	32	5 303 (5 863)	16	10 683 (11 762)	24
Col de l'utérus (C53)	–	–	702 (776)	10	702 (776)	10
Ovaire mucineux (C56*)	–	–	197 (218)	18	197 (218)	18
Colon-rectum (C18-21)	9 189 (10 064)	10	8 008 (8 898)	6	17 197 (18 962)	8
Rein (C64)	2 328 (2 556)	35	1 245 (1 381)	7	3 573 (3 937)	25
Vessie (C67)	3 940 (4 307)	38	1 196 (1 332)	15	5 136 (5 639)	32
Leucémie (C91-95)	3 081 (3 371)	22	2 542 (2 823)	3	5 623 (6 194)	13
Cardiovasculaires						
Cardiopathies Ischémiques (I20-25)	19 628 (20 474)	15	13 545 (14 085)	7	33 173 (34 559)	12
Maladies cérébrovasculaires (I60-69)	12 691 (13 203)	11	18 350 (19 081)	4	31 041 (32 284)	7
Cardiopathies hypertensives (I10-13, I15)	3 629 (3 773)	20	6 662 (6 925)	10	10 291 (10 698)	14
Autres maladies cardiaques (I00-09, I26-51)	24 400 (25 375)	23	33 163 (34 480)	9	57 563 (59 855)	15
Respiratoires						
Maladies chroniques des voies respiratoires inférieures (J40-47)	6 607 (6 866)	72	4 782 (4 974)	54	11 389 (11 840)	64
Affection des voies respiratoires inférieures (J10-18, J20-22)	7 393 (7 671)	18	9 510 (9 889)	10	16 903 (17 560)	14
Autres maladies respiratoires (reste de J00-J98)	6 742 (7 006)	20	6 693 (6 957)	11	13 435 (13 963)	16
Infectieux						
Tuberculose (A15-19, B90)	206 (217)	15	211 (218)	6	417 (435)	11

Tableau 3 : Nombre de décès attribués au tabac chez les personnes âgées de plus de 35ans (34)

Physiopathologie des complications

La consommation de tabac entraîne une vasoconstriction, une augmentation de l'agrégation plaquettaire et une réduction du transport de l'oxygène dans le sang.

La fumée principale (celle que le fumeur inhale) et la fumée secondaire (celle qui se dégage lorsque la cigarette se consume librement) contiennent des substances irritantes et des agents cancérigènes. Les effets toxiques du tabagisme chronique sur l'organisme sont liés (12) :

- Au monoxyde de carbone qui possède une affinité plus grande que l'oxygène pour l'hémoglobine, provoquant une diminution en apport d'oxygène des tissus, activant également les mécanismes de l'athérosclérose
- Aux produits irritants provoquant des lésions inflammatoires chroniques des voies respiratoires, une paralysie du tapis mucociliaire et une hypersécrétion bronchique
- Aux agents cancérigènes

- A la chaleur de la fumée de tabac qui irrite les muqueuses de l'oropharynx qui entrent à son contact

4) Rôle de prévention et dépistage en médecine générale

L'addictologie est une question importante dans la pratique du médecin généraliste, tant par sa fréquence que par les conséquences physiques, psychiques et sociales qu'il est amené à prendre en charge. Le médecin généraliste voit par mois en moyenne 4 hommes de plus de 40 ans consommant quotidiennement plus de 60 gr d'alcool et 20 gr de tabac (36).

Un des rôles phares de la médecine générale est la prévention. La prévention consiste à éviter l'apparition, le développement ou l'aggravation de maladies ou d'incapacités et on distingue :

- La prévention primaire qui passera par l'éducation des patients aux risques encourus avec la consommation de tabac et d'alcool.
- La prévention secondaire qui consistera en un dépistage le plus précoce possible de la maladie. Elle peut être l'identification de la maladie alors qu'elle est encore asymptomatique. Cela correspond au dépistage.

a) Dépistage des consommations

Le médecin généraliste dépiste la consommation de substance psychoactive en interrogeant son patient. Il permet de diagnostiquer un mésusage ou une addiction à la substance. Le repérage des consommations d'alcool devrait, dans la mesure du possible être systématique, sinon au moins concerner certaines populations plus à risque.

Les consommateurs excessifs échappent pendant longtemps au système de soins pour de multiples raisons, dont la première est l'absence de symptômes et de conséquences apparentes de leur consommation. Les complications liées à la consommation d'alcool surviennent de manière dose-dépendante lors d'une alcoolisation aiguë ou chronique et sont déterminées par le volume total d'alcool consommé et le mode de consommation. Certaines de ces complications sont réversibles au moins partiellement. Par conséquent, toute réduction ou arrêt de la consommation est bénéfique, permettant de réduire ou de supprimer ces complications, et représente le premier traitement.

Il en va de même pour le tabac, toute réduction ou arrêt est bénéfique, la durée de la consommation étant primordiale (29,30).

Alcool

Selon la société d'hépatologie européenne, le dépistage de la consommation nocive d'alcool doit être effectué de manière systématique par les médecins généralistes.

Des indices peuvent faire suspecter un mésusage :

- des indicateurs sociaux: problèmes au travail, la situation financière, la situation

conjugale, problèmes relationnels répétés, violence domestique...

- des indicateurs cliniques non spécifiques : troubles du sommeil, dépression, anxiété, hypertension, accidents répétés, dilatation capillaire du visage, yeux rouges, troubles gastro-intestinaux, troubles cognitifs...
- des indicateurs biologiques tardifs et non spécifiques : GGT, ASAT, ALAT et CDT (39).

Le questionnaire le plus couramment utilisé pour évaluer l'addiction à l'alcool est l'AUDIT (alcohol use disorders identification test), ou sa version courte AUDIT-C. Le score AUDIT est composé de dix questions qui évaluent la consommation, la dépendance et les problèmes associés à la consommation d'alcool. Un score supérieur ou égal à 8 est considéré comme positif et évoque une consommation à risque, un score supérieur ou égal à 13 évoque une dépendance. La capacité à affirmer le diagnostic de mésusage de l'alcool est améliorée lorsque le questionnaire est associé à au moins deux tests biologiques perturbés comprenant le VGM, l'ASAT, l'ALAT et le GGT (7,40,41). Le score AUDIT-C est un score court qui ne comprend que les trois premières questions et qui explore surtout la consommation à risque. Il est considéré comme positif si le score obtenu est supérieur ou égal à 4 (39).

Test AUDIT-C (Alcohol Used Disorders Identification Test)					
Question	Cotation				
	0	1	2	3	4
1) Combien de fois vous arrive-t-il de consommer de l'alcool (par mois, par semaine) ?	Jamais	Une fois /mois	2 à 3 fois /mois	2 à 3 fois /semaine	4 fois ou + /semaine
2) Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 à 9	10 ou plus
3) Combien de fois vous arrive-t-il de boire 6 verres standard ou davantage au cours d'une même occasion ?	Jamais	Moins d'une fois /mois	Une fois /mois	Une fois /semaine	Chaque jour ou presque
Risque de consommation excessive d'alcool : score > 4 chez l'homme, > 3 chez la femme					
Consommation excessive ou dépendance : score > 8 chez l'homme, > 7 chez la femme					

Tableau 5 : Test AUDIT-C, Alcohol Used Disorders Identification Test (42).

Tabac

La prise en charge du patient tabagique passe en premier lieu par l'évaluation de sa consommation. Elle se fait par l'interrogatoire et peut être aidée par le test de Fagerström afin de mieux appréhender la dépendance physique et psychologique (37, 38).

QS1 : Combien de temps après votre réveil fumez-vous votre première cigarette ?	
Dans les 5 premières minutes	3 <input type="checkbox"/>
Entre 6 et 30 minutes	2 <input type="checkbox"/>
Entre 31 et 60 minutes	1 <input type="checkbox"/>
Après 60 minutes	0 <input type="checkbox"/>
QS 2 : Trouvez-vous difficile de s'abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ?	
Oui	1 <input type="checkbox"/>
Non	0 <input type="checkbox"/>
QS 3 : À quelle cigarette de la journée vous sera-t-il le plus difficile de renoncer ?	
La première le matin	1 <input type="checkbox"/>
N'importe quelle autre	0 <input type="checkbox"/>
QS 4 : Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?	
10 ou moins	0 <input type="checkbox"/>
11 à 20	1 <input type="checkbox"/>
21 à 30	2 <input type="checkbox"/>
31 ou plus	3 <input type="checkbox"/>
QS 5 : Fumez-vous à un rythme plus soutenu le matin que l'après-midi ?	
Oui	1 <input type="checkbox"/>
Non	0 <input type="checkbox"/>
QS 6 : Fumez-vous lorsque vous êtes malade et que vous devez rester au lit presque toute la journée?	
Oui	1 <input type="checkbox"/>
Non	0 <input type="checkbox"/>

Interprétation du test de dépendance à la nicotine ou test de Fagerström :

0 à 2	Non dépendant à la nicotine. Le fumeur peut arrêter de fumer sans avoir besoin de substituts nicotiniques
3 à 4	Faiblement dépendant à la nicotine
5 à 6	Moyennement dépendant à la nicotine.
7 à 10	Fortement ou très fortement dépendant à la nicotine.

Tableau 4 : Test de Fagerström (37)

Selon la recommandation de bonne pratique de la HAS de 2015, le repérage des consommations doit se faire (40) :

- au moins une fois par an si possible, et/ou à un moment opportun (tout changement bio-psychosocial)
- en cas de risque situationnel : grossesse, précarité, conduite de véhicules, poste de sécurité, conditions de stress psychosocial (échec scolaire, examens, changement de travail, retraite, divorce, deuil, etc.).

En parallèle, le médecin doit rechercher une consommation d'autres produits psychoactifs : alcool et tabac associés, cannabis, héroïne, cocaïne, amphétamines... pouvant justifier une prise en charge spécialisée. Par exemple, la consommation d'alcool, même contrôlée, est un facteur de risque de rechute du tabagisme et un stimulus déclencheur de l'envie de fumer. La consommation de cannabis réduit les chances de sevrage tabagique. Le dépistage des polyconsommations est d'autant plus primordial que les substances interagissent entre elles et majorent les risques de complications. Il est nécessaire de rechercher les comorbidités addictologiques, somatiques, cognitives, psychiatriques et sociales de ces consommations.

b) Dépistage des complications

Le médecin de premier recours du patient consommateur a pour rôle à la fois la prise en charge addictologique, la prévention et le dépistage des complications. Selon la société française d'alcoologie, il y a une preuve scientifique établie que le dépistage des complications fait partie de la prise en charge des patients avec mésusage de l'alcool. La HAS

recommande également le dépistage des complications liées au tabac. Ce repérage des complications s'effectue que le patient soit en consommation active ou sevré (12, 38, 43). Il a pour but une prise en charge précoce pour améliorer la qualité de vie du patient et diminuer sa morbi-mortalité. Il peut s'effectuer en l'absence de toute plainte, par opposition au diagnostic.

Peu de recommandations officielles de type HAS ou société d'experts récentes et multidisciplinaires proposent des schémas de dépistage officiels de ces complications, le praticien est libre de prescrire les examens qu'il souhaite. Cependant, évaluer l'efficacité des examens à proposer est pertinent avant de les prescrire en pratique courante.

5) Définition d'un dépistage

Selon l'OMS, le dépistage consiste à identifier de manière présomptive, à l'aide de tests appliqués de façon systématique et standardisée, les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie passée jusque-là inaperçue. Les tests de dépistage doivent permettre de faire le partage entre les personnes apparemment en bonne santé mais qui sont probablement atteintes d'une maladie ou d'une anomalie donnée et celles qui en sont probablement exemptes. La sous-population avec une probabilité plus élevée d'être atteinte, une fois identifiée, fera l'objet d'investigations à visée diagnostique, puis d'une intervention. On entend par le mot « intervention » un traitement, une mesure préventive, ou une information jugée importante pour la personne malade (44).

Selon le guide méthodologique de la HAS de 2004, il existe différents types de dépistage (45) :

- systématique dit « de masse » : la population recrutée est non sélectionnée. Dans le cas particulier du critère d'âge, le dépistage est considéré comme généralisé à l'ensemble de la tranche d'âge considérée. Pour sa mise en place, il faut une pathologie à prévalence importante
- sélectif ou ciblé : la population recrutée est sélectionnée sur des critères préalablement définis (facteurs de risque mis en évidence par des études contrôlées) ; comme la consommation tabagique ou d'alcool dans notre cas
- organisé ou communautaire : la population est recrutée dans la communauté. Le dépistage est proposé dans le cadre de campagnes de dépistage et il s'appuie sur la participation volontaire des sujets
- opportuniste : la population est recrutée pour le dépistage lors d'un recours aux soins : hospitalisation, visite médicale, centre de santé ou de dépistage, médecine du travail
- multiple : il consiste en la recherche simultanée de plusieurs affections par l'utilisation simultanée de plusieurs tests de dépistage

Cette distinction entre dépistage systématique et dépistage sélectif n'existe pas dans la littérature anglo-saxonne. En revanche, la notion de repérage (active case finding) se rapproche de celle de dépistage sélectif.

Le dépistage ne répond pas à une demande explicite des populations : le professionnel de santé prend l'initiative de l'examen clinique ou biologique, de personnes a priori en bonne

santé car ne présentant pas de signes de la maladie. Il est une étape avant le diagnostic de certitude. Les outils utilisés pour le dépistage sont parfois différents des examens diagnostiques car ils doivent pouvoir être utilisés sans risque sur de larges populations à un coût unitaire faible. Ils permettent de sélectionner dans la population générale les personnes porteuses d'une affection définie et de différencier, avec une certaine marge d'erreur, les sujets probablement sains des sujets probablement malades. Ces derniers seront ensuite référés aux médecins et soumis à d'autres tests avant que le diagnostic ne soit établi ou récusé.

Les objectifs et avantages du dépistage sont le repérage d'une anomalie ou d'une maladie à un stade précoce, afin de :

- Mettre en évidence un facteur de risque, ce qui peut permettre de le corriger pour éviter la survenue d'une maladie.
- Mettre en évidence une lésion favorisant une autre maladie.
- Traiter à un stade précoce une maladie, afin d'améliorer le pronostic de celle-ci, avec des moyens thérapeutiques les moins invasifs possibles.
- Traiter la maladie avant que des séquelles ne surviennent.

Une politique de dépistage ne peut être retenue sans répondre aux questions suivantes :

- Les exigences de santé publique du dépistage sont-elles remplies ?
- Le groupe de patients devant bénéficier du dépistage est-il défini ?
- Dispose-t-on d'une méthode fiable de dépistage ?

D'après les critères HAS et OMS, un dépistage est pertinent si (46):

- il concerne une pathologie fréquente et grave
- un facteur de risque est identifié
- le dépistage augmente la détection de formes précoces
- cette pathologie est accessible à un traitement précoce et efficace
- les bénéfices du dépistage surpassent ses effets indésirables

Le surdiagnostic, événement indésirable courant du dépistage, conduit à un traitement excessif. Les deux conditions préalables au surdiagnostic sont l'existence d'un réservoir silencieux de la maladie et les activités menant à sa détection (44, 47) .

II Revue de littérature

1) Axes de recherche

Pour les deux substances étudiées, nous axons nos recherches sur les trois principaux groupes de pathologies mortelles compliquant la consommation, en détaillant les pathologies principales dans chaque groupe. Nous prenons comme base les données de Santé publique France (3,34).

Pour l'alcool, en 2015, le nombre de décès attribuables :

- par cancer s'élève à 15 931 (dont foie : 4 893, colorectal : 3 436 et bouche/pharynx : 2 653)
- par maladie cardiovasculaire à 9 897 (dont AVC hémorragique : 3 954, arythmie : 2 085 et maladie hypertensive : 2 029)
- par maladie digestive à 6 780 (dont maladie alcoolique du foie : 4 217 et cirrhose du foie : 2 566)

Concernant le tabac, en 2015, le nombre de décès attribuables :

- par maladie cardiovasculaire s'élève à 132 068 (dont cardiopathie ischémique : 33 000, maladie cérébro-vasculaire : 31 000, cardiopathie hypertensive : 10 000)
- par cancer à 95 910 (dont poumon : 31 525, colorectal : 17 197 et pancréas : 10 683)
- par maladie respiratoire à 41 727 (dont affection des voies respiratoires inférieures : 16 903, maladie chronique des voies respiratoires inférieures : 11 000)

Au total, nous allons donc chercher à répondre à la question suivante pour chacune des pathologies concernées : quel dépistage peut-on mettre en place en soins primaires ambulatoires pour repérer précocement l'apparition de ces différentes complications ?

2) Méthode

Nous avons étudié ici la personne majeure, sans grossesse ou allaitement en cours. Les recherches ont été effectuées entre juin et octobre 2020. Elles ont porté sur les bases de données suivantes :

- o MEDLINE,
- o COCHRANE
- o SUDOC
- o Web Of Science

Google Scholar a également permis d'avoir accès à différents articles qui n'étaient pas disponibles sur les autres moteurs de recherche.

Une recherche dans la littérature grise, comprenant l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) et les sites gouvernementaux comme Santé Publique France et la Haute Autorité de Santé a également été conduite.

Seuls les articles rédigés en anglais et en français ont été inclus dans notre recherche. Une présélection des articles sur le titre et le résumé a été faite, avant leur lecture complète. La bibliographie des articles trouvés a été étudiée. Des recherches sur Cochrane Library et Google Scholar avec le même type d'équations ont été réalisées. Les dates de publications retenues étaient limitées entre 2010 et 2020.

Les termes/ mots clés de recherche utilisés ont été par exemple :
(((diagnostic.mc[TER_MSH]) AND hypertension artérielle.mc[TER_MSH]) AND
consommation d'alcool.mc[TER_MSH]) AND médecine générale.mc[TER_MSH]

La gestion des sources et des références bibliographiques a été effectuée grâce au logiciel ZOTERO.

3) Résultats

a) Les complications communes au tabac et à l'alcool

➤ *Les cancers des voies aéro-digestives supérieures*

- Définition

Les voies aérodigestives supérieures (VADS) assument les fonctions d'alimentation (mastication, déglutition), d'articulation, de phonation, de respiration, tout en protégeant les poumons des risques d'inhalation. Elles comprennent les lèvres, les fosses nasales, les sinus, la bouche, le pharynx et le larynx.

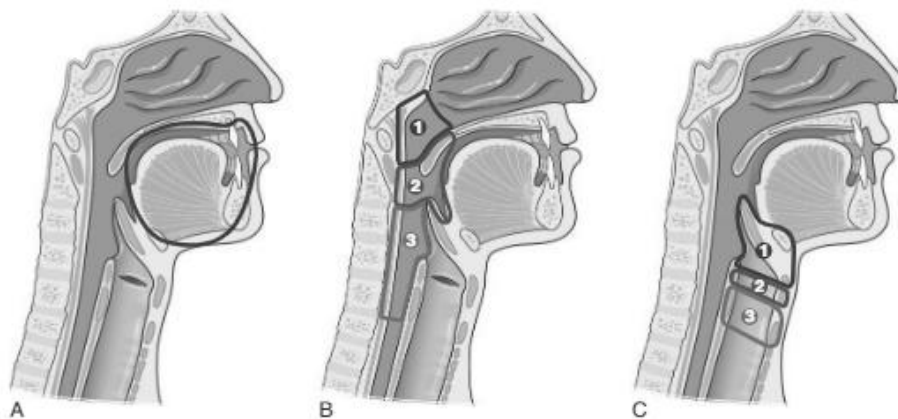


Fig. 18.1. Voies aérodigestives supérieures.

A. Cavité orale : lèvres rouges, vestibule labial/jugal, gencives, régions rétromolaires (non visibles sur le schéma), plancher buccal, langue mobile (jusqu'au « V » lingual), palais.

B. Pharynx. 1. Nasopharynx (ou cavum) : base du crâne (corps du sphénoïde), torus tubaires (ou bourrelets tubaires), paroi pharyngée postérieure en regard (où se développent les végétations adénoïdes). 2. Oropharynx : base de langue, vallécules, sillons amygdaloglosses, voile du palais et ses piliers, tonsilles (ou amygdales) linguales et palatines, paroi pharyngée postérieure en regard. 3. Pharyngolarynx (ou hypopharynx) : sinus piriformes, paroi pharyngée postérieure en regard, région rétrocricoarythénoïdienne jusqu'à la bouche œsophagienne.

C. Larynx. 1. Étage supraglottique : épiglote, plis aryépiglottiques, arythénoïdes, plis vestibulaires (ou bandes ventriculaires). 2. Étage glottique : cordes vocales, commissure antérieure, commissure postérieure. 3. Étage sous-glottique : cricoïde.

Figure 7 : Les voies aérodigestives supérieures, schéma issu du Collège d'ORL et de Chirurgie Cervico-faciale (48).

Les cancers qui surviennent dans ces organes dérivent en grande majorité des cellules du revêtement épithélial, et sont le plus souvent des carcinomes épidermoïdes (80 %) et plus rarement des adénocarcinomes. Ils s'accompagnent souvent d'adénopathies sauf pour le cancer glottique. Les métastases hémotogènes (pulmonaires, hépatiques, osseuses, cérébrales) sont classiquement peu fréquentes (30).

Lors du diagnostic d'un cancer des VADS, il faut toujours rechercher un cancer associé : synchrone (cancer de l'œsophage, du poumon ou autre cancer des VADS), mais aussi secondaire ou métachrone (plus de 20 % des patients font un deuxième cancer des VADS et 10 % un cancer bronchique) d'autant plus qu'il existe un facteur de risque tel que l'alcool ou le tabac (48).

Le pronostic de ces cancers varie beaucoup, selon la localisation et le stade au moment du diagnostic. La survie à 5 ans est, selon le stade clinique et la sous-localisation anatomique, de l'ordre de 50 % à 90 %. Malgré d'importants progrès réalisés dans la chirurgie, particulièrement pour les formes débutantes localisées, et dans la chirurgie plastique, ces cancers laissent souvent des séquelles physiques graves d'un point de vue fonctionnel et esthétique (30).

- Physiopathologie

L'acétaldéhyde produit au niveau local par les glandes salivaires est à l'origine des effets cancérigènes de l'alcool. La consommation de tabac a un rôle potentialisateur sur cette toxicité. La malnutrition, l'immunodépression et la mauvaise hygiène buccale sont également des facteurs aggravants. Le déficit en hygiène buccale double la production salivaire d'acétaldéhyde du fait d'une prolifération bactérienne. Au niveau du larynx et de l'hypopharynx l'alcool seul a un modeste effet dose-dépendant (risque doublé au-delà de 45 g/j). L'alcool potentialise fortement l'effet cancérigène du tabac (risque multiplié par 15 au-delà de 40 cigarettes par jour). La consommation de tabac expose à des substances cancérigènes et à une irritation permanente des muqueuses. La fragilisation des muqueuses par l'irritation engendrée par le tabac est un terrain d'autant plus favorable au développement d'un cancer des VADS (29).

Le risque de développer un cancer de la cavité buccale ou du pharynx est réduit chez les anciens fumeurs par rapport aux fumeurs actuels, de manière proportionnelle à la durée de l'abstinence. Le risque relatif de développer un cancer buccal, chez les anciens fumeurs ayant arrêté depuis au moins 20 ans, n'était pas plus élevé que celui des personnes n'ayant jamais fumé (12).

La double consommation alcool-tabac décuple d'autant plus le risque de développer ce type de cancer que chacun potentialise l'effet de l'autre par un effet synergique. La suppression du tabac et une consommation modérée de boissons alcoolisées réduirait des 2/3 le nombre de cancers des VADS. Une forte exposition simultanée au tabac et à l'alcool augmente de 40 fois le risque de cancer des VADS (49,50).

- Epidémiologie liée à l'alcool et au tabac

Il y a environ 15 000 nouveaux cas par an de cancer des VADS en France, prédominant chez l'homme (95%). Ils représentent 15% de la totalité des cancers chez l'homme. Leur maximum de fréquence se situe entre 45 et 70 ans (48).

Les cancers épidermoïdes de l'oropharynx, hypopharynx, larynx et de la cavité buccale représentent en France plus de 90 % des cancers des VADS. Le tabac et l'alcool en sont les principaux facteurs de risque, plus de 90 % des patients atteints d'un cancer des VADS sont doublement exposés (48).

Les taux d'incidence et de mortalité des cancers des VADS baissent nettement parmi les hommes alors que, chez les femmes, le taux d'incidence augmente et que le taux de mortalité décroît très légèrement depuis le début des années 2010 (1).

Tabac:

L'exposition au tabac est le plus grand contributeur connu et le mieux établi aux cancers des VADS. Les gros fumeurs de cigarettes ont un risque de cancer des VADS 5 à 25

fois plus élevé que les non-fumeurs (1). Avec l'arrêt du tabac, le cancer des VADS est réduit à un risque proche du pré-tabagisme après 20 ans (50).

Alcool :

On estime que la consommation d'alcool sans tabac représente 4 % des cancers des VADS dans le monde. En tant que deuxième facteur de risque majeur, l'alcool agit comme un solvant pour améliorer l'exposition des muqueuses aux cancérogènes, augmentant l'absorption cellulaire d'autres cancérogènes tels que ceux contenus dans le tabagisme et l'alimentation.

Il semble exister une relation dose-effet entre la durée, la quantité d'alcool et le risque de cancers des VADS. Les individus consommant au moins 50 grammes d'alcool par jour ont deux à trois fois plus de risque de développer des cancers des VADS que les non-buveurs. La relation entre le type d'alcool et le risque de cancer n'est pas claire (30,50).

- Diagnostic des cancers des VADS

Pronostic lié au diagnostic précoce

Dans seulement 30 % des cas, les cancers des VADS sont diagnostiqués à un stade localisé (48,51). Une lésion découverte tôt (T1, lésion < 2 cm) garde un pronostic de survie à 5 ans de 80 à 90 %, pour une survie inférieure à 50 % dans les lésions avancées (T3 et T4) (49,52).

Moyens

Une étude française rétrospective de 2016 décrit comment les personnes ont consulté un professionnel de santé au cours de l'année précédant le diagnostic et son impact sur le stade du cancer des VADS. Elle retrouve que dans 86 % des cas les patients avec un diagnostic de cancer des VADS ont consulté leur médecin traitant dans l'année précédant le diagnostic. Ceci quelque soit le milieu social d'origine. Un stade localisé au moment du diagnostic était plus fréquent chez les patients consultant un médecin généraliste, surtout s'ils avaient bénéficié de plus de 3 consultations, ou un ORL au cours de l'année précédant le diagnostic. Un stade localisé au diagnostic était lié à la consultation d'un médecin généraliste, avec un effet dose-réponse en fonction du nombre de consultations. Il existe donc un réel potentiel de diagnostic précoce de ce cancer par les médecins généralistes (51).

Compte tenu de la fréquence des consultations des médecins généralistes, de l'existence d'une association significative entre les consultations des médecins généralistes et d'un stade localisé du diagnostic ainsi que l'absence de frein socio-économique lié à ce mode de recours aux services médicaux ; la détection précoce des cancers des VADS par les généralistes semble être la manière la plus appropriée. L'élaboration et l'utilisation d'une liste des symptômes évocateurs de cancer en tant qu'outil accessible de diagnostic en soins primaires pourrait améliorer les résultats du dépistage.

Le plan gouvernemental français contre le cancer 2009-2013 préconisait une détection précoce des cancers de la cavité buccale. L'Institut National du Cancer (INCa) a mis en place une formation multimédia à destination des dentistes (2009) et des médecins généralistes (2010) pour leur apprendre à détecter lésions suspectes grâce à un examen approfondi de la cavité buccale chez les patients à haut risque (53).

Le rôle conjoint du chirurgien-dentiste dans l'examen de la cavité buccale et l'orientation vers un spécialiste en cas de lésion suspecte est primordial. Il est désormais admis que les patients, en particulier ceux des groupes à haut risque, devraient être examinés de manière opportuniste pour détecter tout signe de cancer de la bouche dans le cadre de leurs soins dentaires de routine (54,55). Cependant, il a été suggéré que les groupes à haut risque ne consultent pas un dentiste suffisamment régulièrement pour rendre possible un dépistage opportuniste. L'étude rétrospective de 2015 a montré que parmi les patients avec un diagnostic de cancer, seulement 21 % ont consulté un dentiste dans l'année précédant le diagnostic (51,56).

Clinique

Au début de son évolution, le cancer des VADS est pauci ou asymptomatique. Le diagnostic précoce de cancer des VADS dépend des compétences du médecin généraliste qui sait évoquer le cancer devant tout symptôme d'appel des VADS et de la région cervicale, surtout si ce symptôme est fixe, unilatéral et persiste plus de trois semaines. En cas de signe d'alerte, le médecin de premier recours doit adresser le patient à un spécialiste dans les délais les plus brefs (48).

L'interrogatoire recherche systématiquement des facteurs de risque incluant les expositions professionnelles.

Examen clinique

Un examen clinique complet peut être réalisé chez le médecin traitant. Il inclut une inspection à l'aide de deux abaisse-langue, d'un miroir et d'un éclairage adapté. Il permet, par un déplissement progressif et attentif, d'examiner l'ensemble de la muqueuse buccale et une partie de la muqueuse oropharyngée (49,57).

L'inspection est suivie d'une palpation endobuccale. La palpation de la bouche et de l'oropharynx au doigt, protégé par un doigtier, explore toute la cavité buccale et tout l'oropharynx, en particulier le plancher buccal postérieur, la base de la langue, le voile du palais, les loges amygdaliennes et les sillons latéraux glossoamygdaliens. Il faut palper les gencives, les dents, l'intérieur des joues, la langue, le palais et la région sublinguale. Pour la base de la langue, il faut demander au patient de tirer la langue et procéder à une palpation. Les lésions malignes ont des marges et une base indurées fermes et saignent au toucher. Le doigt repère toute zone indurée, ulcérée, fissurée, bourgeonnante ou saignant au contact du doigtier, toute infiltration. L'examen de l'hypopharynx est plus compliqué et donc ne peut être réalisé par le praticien généraliste puisqu'il nécessite du matériel spécialisé: laryngoscopie indirecte au miroir, laryngofibroscopie. Il nécessite en effet chez un malade

souvent hyper-réfléctique, nauséux, une grande habitude et un matériel adéquat. Du fait de sa localisation, l'examen clinique du larynx ne peut être fait que par le spécialiste en ORL (49,57).

Ces tumeurs, particulièrement lymphophiles, peuvent également être révélées par une atteinte ganglionnaire cervicale isolée. L'examen des aires ganglionnaires recherche une ou plusieurs adénopathie(s) cervicale(s), habituellement unilatérale(s), dure(s) et initialement indolore(s).

Une vidéo explicative de l'examen clinique de la cavité buccale et palpation endobuccale a été développée par l'institut national du cancer pour les médecins généralistes (53).

Signes d'appel(12, 48, 49, 57, 58)

Toute douleur, ulcération persistante, trouble de la voix ou de la déglutition chez un patient qui présente des facteurs de risque alcoolo-tabagique doit alerter et inciter à faire un examen clinique minutieux à la recherche d'une ulcération ou d'une tumeur bourgeonnante. Leur caractère unilatéral et/ou leur persistance sont évocateurs et doivent systématiquement faire rechercher un cancer. Les signes cliniques sont souvent indolores.

Selon le NICE (National Institute for Health and Care Excellence), la société médicale britannique, les lésions présentant des caractéristiques « drapeaux rouges » pour un possible cancer de la bouche nécessitant une orientation vers un médecin ORL sont (58) :

Tout patient ayant des antécédents de tabagisme et l'un des éléments suivants :

- Plaie non cicatrisante dans la bouche pendant plus de 3 semaines
- Croissance rapide dans la bouche
- Mobilité des dents dans une mâchoire par ailleurs saine
- Limitation de l'ouverture buccale
- Douleur irradiante d'une lésion

Il est indiqué d'après le NICE une orientation vers un spécialiste en ORL, avec un rendez-vous dans les 2 semaines chez les personnes atteintes de (58) :

- Ulcération inexplicquée de la cavité buccale durant > 3 semaines
- Adénopathie cervicale
- Tuméfaction sur la lèvre ou dans la cavité buccale
- Lésion rouge ou rouge et blanche dans la cavité buccale compatible avec une érythroplasie ou une érythroleucoplasie
- Le diagnostic peut être suspecté en cas d'altération de l'état général et d'amaigrissement chez un patient à risque. L'expression première par une métastase à distance est rare.

Localisation	Signes cliniques
Cavité buccale	<p>Leucoplasie, lichen plan</p> <p>Ulcération muqueuse rebelle aux soins</p> <p>Glossodynie, gêne buccale, dysarthrie</p> <p>Hypersialorrhée et dysphagie (tardif)</p> <p>Mobilité dentaire</p> <p>Engourdissement labial</p> <p>Adénopathie sous mentonnière</p>
Amygdale	<p>Gêne pharyngée unilatérale à la déglutition</p> <p>Otalgie</p> <p>Tumeur bourgeonnante ulcérée avec infiltration profonde, saignant au contact, indurée au toucher</p> <p>Tumeur de petite dimension, cachée derrière le pilier antérieur, au fond d'un récessus amygdalien</p> <p>Adénopathie sous-angulomaxillaire, dure</p>
Voile du palais	<p>Lésions leucoplasiques facteurs favorisants</p> <p>Dysphagie haute, otalgie réflexe unilatérale,</p> <p>Ulcération indurée du voile mou : érythème diffus d'aspect framboisé ou au contraire dépoli</p> <p>Adénopathie cervicale</p>
Base de la langue	<p>Dysphagie haute avec otalgie réflexe</p> <p>Dysarthrie</p> <p>Déviations homolatérales à la tumeur, lors de la protrusion de la langue et une induration de la base de la langue en arrière du V lingual</p> <p>Adénopathie cervicale</p>
Hypopharynx	<p>Gêne pharyngée unilatérale puis dysphagie haute progressive.</p> <p>Otalgie réflexe unilatérale.</p> <p>Dysphonie, une dyspnée laryngée (tardif)</p> <p>Immobilité laryngée unilatérale.</p> <p>Adénopathie cervicale moyenne unilatérale</p>
Larynx	<p>La laryngite chronique avec dysplasie</p> <p>Dysphonie++ ou modification d'une dysphonie préexistante</p> <p>Dyspnée laryngée (tardif)</p> <p>Gêne pharyngée ou la dysphagie avec otalgie (tardif)</p>

Tableau 6 : Symptômes du cancer des VADS en fonction du site d'implication

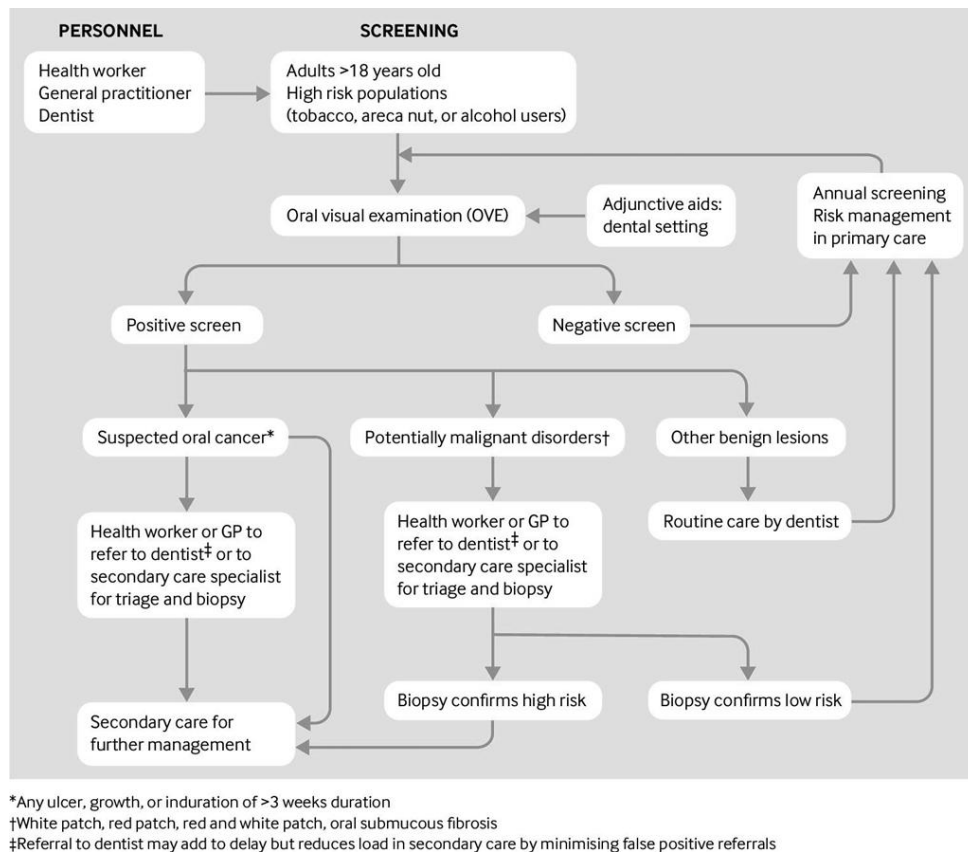


Figure 8 : Schéma de l'organisation du dépistage chez les patients fumeurs, issu des recommandations britanniques (58)

- Dépistage systématique ou dépistage ciblé

Dans cette perspective de repérage précoce, la question d'un dépistage chez les personnes à risque, tels que les personnes consommatrices de tabac ou d'alcool, se pose. Le terme de dépistage en cancérologie des VADS n'est pas adapté à sa définition à proprement parler et il ne fait pas l'objet d'une prise en charge de santé publique nationale organisée, comme celui des cancers du sein ou du côlon. Bien que de nombreuses études aient examiné l'utilité des tests de dépistage potentiels, il y a eu peu d'évaluations des programmes de dépistage et un seul essai contrôlé randomisé.

D'après une étude française rétrospective de 2016, au vu des résultats sur la fréquence des consultations médicales dans l'année antérieure au diagnostic de cancer des VADS, la détection précoce par les médecins généralistes de ce cancer semble le moyen le plus approprié (51).

En Inde, un essai contrôle randomisé de grande ampleur a été effectué entre 1996 et 2004 (96 517 participants). Cet essai a été publié dans la revue The Lancet en 2005. Les sujets inclus étaient âgés de plus de 35 ans, hommes et femmes, habitant à Kerala (Inde). Les personnes étaient incluses quelles que soient leur consommation de tabac (chiqué ou fumé) et d'alcool. Des agents de santé qualifiés, spécialement formés pendant 3 mois au recueil des

données et à l'inspection et la palpation de la bouche étaient chargés de l'examen. Le dépistage a été réalisé 3 fois à 3 ans d'intervalle. Les personnes repérées étaient adressées dans un centre pour investigations complémentaires. Le résultat principal montre que le dépistage visuel des cancers ORL peut diminuer la mortalité chez les sujets à haut risque. L'examen visuel a entraîné une réduction de 35 % de la mortalité globale chez les consommateurs à haut risque de tabac et d'alcool (59).

L'étude a été prolongée en 2009, avec un 4^e dépistage. Il y avait une réduction de 24 % de la mortalité par cancer de la bouche chez les consommateurs de tabac et/ou d'alcool dans le bras d'intervention après 4 séances de dépistage. Il y avait une réduction de 38 % de l'incidence du cancer de la bouche et de 81 % de la mortalité par cancer de la bouche chez les consommateurs de tabac et/ou d'alcool adhérant à ces quatre cycles de dépistage. Les résultats ne sont pas significatifs pour la population générale. Les données suggèrent que le dépistage des groupes à haut risque peut être efficace pour réduire la mortalité. Les auteurs ont conclu que le dépistage opportuniste des groupes à haut risque est susceptible d'être une intervention efficace (60).

Cette étude montre même que ce dépistage peut être réalisé par des non-médecins, ce qui peut être intéressant concernant le transfert de tâche, vers une infirmière en pratique avancée par exemple. Cependant elle a été réalisée en Inde, où les facteurs de risque peuvent différer, avec notamment l'utilisation de la noix de bétel et des risques nutritionnels qui diffèrent des pays occidentaux.

La revue de littérature du groupe Cochrane de 2013 a étudié l'efficacité des programmes de dépistage du cancer de la bouche. Elle a mis en évidence le manque d'études permettant d'évaluer l'efficacité et le coût d'un programme de dépistage des cancers de la cavité buccale. La revue a identifié 30 études potentiellement éligibles, mais un seul essai contrôlé randomisé - l'étude de Kerala, en Inde - répondait aux critères d'inclusion. Les auteurs ont trouvé des preuves insuffisantes pour recommander des programmes de dépistage basés sur la population sur le critère d'une réduction de la mortalité. Selon eux, il est prouvé qu'un examen visuel dans le cadre d'un programme de dépistage réduit le taux de mortalité du cancer de la bouche chez les personnes à haut risque. Il permet une détection à un stade plus précoce du cancer et une amélioration des taux de survie dans l'ensemble de la population. Il n'y a aucune preuve de l'efficacité de l'utilisation de technologies d'appoint comme outils de dépistage comme le bleu de toluidine, la biopsie au pinceau ou l'imagerie par fluorescence pour réduire la mortalité par cancer de la bouche. Les auteurs recommandent un «dépistage visuel opportuniste par des dentistes et des praticiens de la santé bucco-dentaire formés», en particulier pour les fumeurs et les patients qui boivent de l'alcool (51,61).

Une revue de littérature internationale issue de "Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology" publiée en 2017 a étudié le dépistage des cancers des VADS. La revue systématique a conclu qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour montrer que le dépistage du cancer de la bouche dans la population générale peut réduire la mortalité par cancer de la bouche. Les auteurs concluent que le dépistage opportuniste dans les cabinets dentaires ou le dépistage de certains groupes de population à haut risque peut être envisagé.

Ils précisent que des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'efficacité de telles interventions dans ces milieux (54).

Un essai français, DepistORL, avait été ouvert entre 2006 et 2011 afin de déterminer l'intérêt d'un dépistage et son impact sur la diminution de la mortalité parmi les populations ayant une consommation alcoolo-tabagique mais, faute d'inclusions, il est impossible de conclure (62).

Il est d'usage qu'un patient soit adressé en consultation d'ORL par des confrères d'autres disciplines qui ont à prendre en charge une pathologie oncologique relevant des conséquences de l'intoxication tabagique pour rechercher un cancer synchrone. Néanmoins, le patient présentant une intoxication ancienne (> 30 paquets-année), sevrée ou non, plus ou moins associée à la consommation d'alcool, voire d'autres toxiques, peut être adressé pour un examen de routine ayant pour objectif de rechercher une tumeur ORL (52).

Dans une revue de littérature de 2019 issue de la revue américaine *Annals of Oncology*, un schéma dose-réponse pour les soins primaires continus était associé à un diagnostic de stade précoce pour les cancers de la cavité buccale, mais pas pour les cancers du larynx ou du pharynx (50).

L'absence de consensus sur le dépistage des cancers des VADS est due à la rareté des essais prospectifs randomisés bien conçus. L'US Preventive Services Task Force a conclu que les preuves actuelles sont insuffisantes pour évaluer l'équilibre entre les avantages et les inconvénients du dépistage du cancer buccal chez les adultes asymptomatiques (63,64). Les trois principaux obstacles à la mise en œuvre à grande échelle des mesures de prévention secondaire des cancers des VADS sont les suivants (50) :

- Aucune preuve solide à ce jour que la prévention secondaire des cancers des VADS est efficace pour réduire considérablement la mortalité liée à ces cancers
- Un manque de consensus sur quelle population devrait faire le dépistage
- Aucun protocole ou algorithme de dépistage systématique basé sur le risque pour les cancers des VADS qui puisse être facilement appliqué

Pour les personnes à risque et asymptomatiques, le dépistage du cancer de la bouche est recommandé dans le cadre d'un bilan de santé lié au cancer lors d'examens médicaux de routine par l'American Cancer Society (65).

Le *British Medical Journal*, dans son article publié en juin 2019 recommande un examen visuel oral trimestriel par une infirmière ou un professionnel de santé qualifié pour les personnes consommatrices de tabac, en particulier celles qui ont consommé du tabac et de l'alcool pendant plusieurs années. Dans son article, il répertorie également les symptômes suspects de cancers des VADS et impliquant un examen spécialisé afin d'en établir un guide pour les praticiens (58).

La HAS dans son rapport de 2015, note l'importance d'un examen clinique systématique de la sphère ORL de tout fumeur ou ex-fumeur (notamment si un alcoolisme est ou a été associé), sans préciser la fréquence ni les modalités. Elle précise également qu'en cas

de suspicion de cancer du larynx, une endoscopie laryngée doit être faite dans les meilleurs délais (12).

En conclusion, un dépistage visuel avec examen clinique opportuniste peut être proposé semestriellement chez les fumeurs et consommateurs d'alcool avec mésusage. Les signes d'alerte doivent amener à une consultation spécialisée dans le plus court délai possible.

➤ *Le cancer colorectal*

- Définition

Le cancer colorectal (CCR) est une tumeur maligne du côlon ou du rectum de type adénocarcinome majoritairement. Il fait suite dans 60 % à 80 % des cas à une tumeur bénigne, appelé polype. La durée de transformation d'un polype en cancer est estimée entre 5 et 10 ans (66).

Environ 60 % de ces cancers touchent le côlon où la localisation principale est le sigmoïde et 40 % concernent le rectum, Le sex-ratio hommes/femmes du cancer du côlon est de 1 ; celui du cancer du rectum est de 2. Le CCR, rare avant 50 ans (6 % des cas), augmente en fréquence après cet âge. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans. L'incidence du CCR a augmenté ces dernières années, mais parallèlement la mortalité diminue grâce aux progrès de la prise en charge et à la mise en place des stratégies de dépistage. La mortalité globale est de 60 % 5 ans après le diagnostic (42,66).

Le CCR est multifactoriel et on peut distinguer plusieurs facteurs de risque :

- Age supérieur à 50 ans, sexe masculin
- Antécédent familial ou personnel d'adénome ou de CCR
- Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn colique, rectocolite hémorragique)
- Mutation génétique (syndrome de Lynch, polyposes adénomateuses familiales, autres)
- Mode de vie : sédentarité, obésité, alimentation riche en viande rouge et charcuterie et/ou pauvre en fibres, consommation d'alcool et de tabac
- Diabète

Ces facteurs de risque coexistent souvent et interagissent entre eux, comme étudié dans une revue du Lancet de 2014 (66,67).

L'augmentation du risque est la plus forte pour les personnes ayant des parents au premier degré atteints d'un CCR et les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire de

l'intestin. Selon une étude européenne qui analyse les données de jumeaux, 35 % du risque de CCR pourrait être attribuable à des facteurs héréditaires (68).

Concernant les autres facteurs de risque, bien qu'ils aient individuellement un risque relatif plus faible que les facteurs génétiques, ils sont, surtout lorsqu'ils sont associés, responsables d'une plus grande morbidité au niveau de la population. En revanche, il est possible d'agir dessus en réalisant des actes de prévention afin de les limiter. Au niveau individuel, le risque s'accroît à mesure qu'on cumule les facteurs de risque (67).

Le CIRC a conclu que la consommation d'alcool est associée au CCR. Le risque dépend de la quantité totale d'alcool consommée et non du type d'alcool. Les mécanismes en jeu sont la carence en folates et la transformation de l'alcool en acétaldéhyde (molécule cancérigène) par le microbiote colique. L'alcool est classé dans le groupe 1 dit agents nutritionnels cancérigènes pour l'homme. (26,66) Une méta-analyse fournit des preuves d'une association entre la consommation d'alcool > 1 verre / jour et le risque de CCR, avec un effet-dose. (69) Une interaction entre l'alcool et l'alimentation a été évoquée : le risque semble plus élevé lorsque l'apport en méthionine et en folates est faible (70).

Le tabac est un facteur indépendant de l'alcool pour le risque d'adénome et de cancer rectocolique. (66) Une méta-analyse de 2009 s'intéresse à l'effet du tabac sur le risque de CCR. Les résultats montrent que le tabac est un facteur de risque, de part sa durée, sa quantification en paquet-année, l'âge de son initiation, sa consommation quotidienne ou non. Les auteurs démontrent une augmentation statistiquement significative pour une consommation de 40 cigarettes/jour, une durée de consommation de 40 ans ou pour un nombre de 60 paquets/années. Le risque est davantage augmenté pour le cancer rectal que pour le cancer du colon. Cet effet cancérigène persiste de manière irréversible, même après l'arrêt des consommations (70).

Le risque combiné tabac-alcool, chez les consommateurs importants d'alcool (> 60 g/j) et de tabac, est 8,6 fois plus élevé que celui des non-fumeurs buvant moins de 10 g d'alcool/j (66).

- Epidémiologie

En France, avec plus de 44 000 nouveaux cas par an, le CCR est le troisième cancer le plus fréquent après le cancer du sein et de la prostate. Il représente la deuxième cause de mortalité par cancer après le cancer du poumon (42,71). D'après le rapport de Santé Publique France, on estime à 17 197 décès en 2015 attribuables au tabac par CCR et 3 436 attribuables à l'alcool (3,34).

- Diagnostic

Il est constaté que 44 % des cancers du côlon sont détectés à un stade précoce et un tiers à un stade avancé malgré la stratégie de dépistage nationale mise en place (72,73).

Plus le CCR est diagnostiqué tôt, meilleur est le taux de survie (90 % de survie à 5 ans pour le stade localisé contre 10 % pour le stade avancé) (66).

Clinique:

Le cancer du côlon est très longtemps asymptomatique. On peut observer (42,66) :

- des douleurs abdominales d'apparition récente
- un trouble du transit intestinal d'apparition récente (ou la modification récente de troubles anciens du transit intestinal)
- un méléna ou des rectorragies
- une altération de l'état général
- une tumeur abdominale ou un foie métastatique
- une occlusion intestinale ou perforation en cas de complication
- une endocardite ou une septicémie à germes digestifs (notamment à *Streptococcus bovis*)
- une symptomatologie évoquant une sigmoïdite.

Le cancer du rectum peut être révélé par (42,66) :

- des rectorragies
- un syndrome rectal (faux besoins impérieux et fréquents avec émission fécale de glaires et de sang, épreintes, ténésme)
- une constipation ou une diarrhée récente
- plus rarement une occlusion, la découverte de métastases.

Le diagnostic peut être fait cliniquement par le toucher rectal en cas de cancer développé dans la partie moyenne ou basse du rectum.

Imagerie:

La coloscopie totale est un examen essentiel pour le diagnostic de CCR. Des prélèvements biopsiques sont effectués pour un examen anatomopathologique visant à établir le diagnostic.

Avant sa confirmation par coloscopie, le diagnostic peut être évoqué par d'autres examens morphologiques (scanner, coloscopie virtuelle). Les imageries telles que le scanner, l'échographie et l'IRM font également partis du bilan d'extension dans un 2^e temps (66).

Biologie:

La principale anomalie biologique présente dans le CCR est l'anémie ferriprive, favorisée par le saignement. On retrouve également un syndrome inflammatoire biologique (42).

Les marqueurs tumoraux tels que l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) sont utilisés dans un 2^e temps après la confirmation du diagnostic. En pré-opératoire pour sa valeur pronostique, en post-opératoire pour la détection précoce de métastases locales et en suivi à long terme pour la détection de récurrences ou l'évaluation du traitement en cas de cancer métastatique (66).

- Dépistage

En France, une stratégie de dépistage organisé du CCR est mise en place. Elle se décline selon le niveau de risque (66,72) :

- Dépistage national organisé pour les personnes à risque modéré reposant sur la réalisation d'un test immunologique de recherche de sang occulte dans les selles, puis, en cas de résultat positif, la réalisation d'une coloscopie
- Dépistage individualisé pour les personnes à risque élevé et à risque très élevé qui relèvent d'emblée de la coloscopie, avec un suivi spécialisé.

Les personnes classées comme étant à risque modéré sont les hommes et les femmes de plus de 50 ans de la population générale asymptomatiques qui ne sont ni à risque élevé ni à risque très élevé. En cas de symptôme digestif pouvant faire suspecter un CCR, la coloscopie est indiquée et le dépistage n'est pas à effectuer. Dans cette population, un test de recherche d'un saignement occulte dans les selles (anciennement Hémocult® et tests immunologiques depuis avril 2015) est organisé. Il est proposé tous les deux ans entre 50 et 74 ans. L'invitation est reçue par courrier, le patient peut alors se procurer le dispositif chez son médecin traitant.

La population évaluée comme étant à risque élevé (15 à 20 % de la population générale) a un risque cumulé de CCR de plus de 5 % tout au long de la vie. Elle est représentée par les personnes avec (66,72) :

- Un antécédent personnel d'adénome ou de CCR.
- Un parent du premier degré (père, mère, frère, sœur, enfant) qui a eu un CCR diagnostiqué avant l'âge de 60 ans, ou deux parents du premier degré, quel que soit l'âge.
- Une maladie de Crohn colique ou une recto-colite hémorragique.
- Une acromégalie.

Les personnes à risque classées à risque très élevé (1 à 3 % de la population générale) sont les personnes qui ont une prédisposition génétique prouvée (66, 72) :

- une polypose adénomateuse familiale ;
- un syndrome génétique : CCR héréditaire non polyposique (syndrome de Lynch) ou HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer).

Le taux de participation à ce dépistage organisé était de 33,5 % en 2016-2017. La participation est plus élevée chez les femmes que chez les hommes et augmente avec l'âge. Il est théoriquement possible de diminuer la mortalité par CCR de 15 à 20 % si la participation de la population à ce dépistage atteint 50 %. En cas de test positif, un adénome de taille supérieure à 1 cm ou un cancer est diagnostiqué quatre fois sur dix par la coloscopie. La sensibilité pour le CCR est de 80 % et la spécificité de 96 %, il évite donc les coloscopies inutiles et ses effets indésirables. Les trois quarts des cancers dépistés par cette méthode sont de bon pronostic car d'étendue limitée à la paroi. Il faut encourager les patients à accepter cette procédure de dépistage de masse (42,72).

Le dépistage organisé du cancer colorectal a fait la preuve de son efficacité pour diminuer la mortalité induite par ce type de cancer (72).

Evaluation d'un niveau de risque chez le patient consommateur d'alcool et/ou de tabac:

La population à risque moyen est hétérogène et comporte des sujets dont le risque individuel est voisin des sujets dits à risque élevé de CCR en raison de l'accumulation des différents facteurs de risque (74). Il est possible actuellement d'individualiser et de quantifier ce risque à l'aide de scores pour tenter d'estimer le risque de CCR. De nombreux modèles avec des scores de risque ont été publiés.

La plupart incluent six à sept variables prises en compte parmi les critères suivants : âge, antécédent familial, sexe, tabagisme, IMC, diabète, consommation de légumes verts, consommation d'aliments frits, consommation de viande blanche, consommation d'alcool, consommation de viande rouge, prise d'AINS et antécédent personnel de polype. Plusieurs revues systématiques ont examinés ces modèles de scores de risque. Ils sont développés à partir d'études observationnelles (cohortes ou études cas-contrôle) ou en population générale. Certains modèles proposent une intégration des variations génétiques (66). Une méta-analyse a défini l'influence respective des facteurs environnementaux et des comorbidités et le risque relatif de CCR qu'ils confèrent. Ils ont été la base de la création de ces scores (75-77).

S'ils ne font pas l'objet d'un consensus scientifique international, l'usage de ces scores pourrait permettre à terme de mieux définir les individus à risque de CCR en identifiant les sujets présentant un risque plus élevé en raison de facteurs personnels qui seraient susceptibles de bénéficier d'une coloscopie. La HAS l'évoque comme une piste d'amélioration du dépistage dans son rapport de 2017 (66).

La Société française d'endoscopie digestive a proposé dans son consensus de 2016 l'usage d'un score de risque appelé score de Kaminski afin d'élargir les indications de la coloscopie au sujet à risque moyen en cas de sur-risque lié à des facteurs environnementaux

ou comorbidités. Dans ce modèle, les critères retenus pour définir le risque individuel de néoplasie colorectale sont l'âge, l'antécédent familial, le sexe, la consommation de tabac (avec un cut-off à 11 paquets-année) et l'IMC. Sa sensibilité est élevée (92,4 %) mais il souffre d'une non spécificité (13,9 %) (77–79).

Le score de Kaminski, a été retenu parmi huit modèles en raison de sa simplicité et sa validité sur une population caucasienne. D'après ce score, le risque des sujets ayant un score ≥ 5 est comparable à celui des sujets à risque élevé de CCR. Le score a été élaboré sur deux études de cohortes polonaises soumises à coloscopie. Le score correspond à la somme des points (de 0 à 3) affectée aux six variables (78). Selon ce modèle, le risque des sujets est inférieur à 5 % pour un score de 0-2, compris entre 5-10 % pour un score de 3-4 et compris entre 10-20 % pour un score > 5 (voir ci-dessous le tableau correspondant).

Selon la SFED, une coloscopie de prévention est recommandée en cas de sur-risque significatif de CCR lié à une exposition à des facteurs environnementaux ou à des comorbidités, définie par un score de Kaminski supérieur ou égal à 5 (79).

Nous pouvons toutefois poser la question des limites de ce modèle, particulièrement pour le critère d'antécédent familial. Selon le dépistage actuel, un antécédent familial de CCR au premier degré avant 60 ans ou de 2 parents au premier degré avec antécédent de CCR quelque soit l'âge est directement classé comme étant à risque élevé, indiquant alors une coloscopie d'emblée. Ce score pourrait être intéressant en dehors de ces 2 situations.

SCORE	0	1	2	3	Score
Age	40-49 ans	50-54 ans	55-59 ans	> 60 ans	/
ATCD familial	aucun	CCR 1 ^{er} degré et ≥ 60 ans	CCR 1 ^{er} degré et < 60 ans	2 CCR au 1 ^{er} degré	/
Sexe	Femme	--	Homme	--	/
Tabagisme	< 11 paquets-années	≥ 11 paquets-années	--	--	/
IMC	< 30	≥ 30	--	--	/
TOTAL =					/

Score total	Risque d'Adénome Avancé et/ou CCR
Score 0 à 2	< 5%
Score 3 – 4	5 à 10%
Score ≥ 5	10 à 20%

Tableau 7 : Score de Kaminski et risque de néoplasie avancée, tableaux issu du consensus et position de la Société Française d'Endoscopie Digestive de 2016 (79)

➤ *Les maladies cardiovasculaires*

Choix du sujet:

La consommation d'alcool est associée à une forte mortalité par affection cardiovasculaire. Santé publique France a estimé à 9 897 le nombre de décès attribuables toutes causes cardiovasculaires confondues en 2015 (3). La première cause énoncée est l'accident vasculaire cérébral ischémique, vient ensuite l'arythmie, puis la maladie hypertensive. Une méta-analyse de 2014 a suggéré que la réduction de la consommation d'alcool, même pour les consommateurs légers à modérés, pourrait être bénéfique pour la santé cardiovasculaire (80).

De même, le tabagisme est responsable de nombreuses maladies cardiovasculaires mortelles. C'est le premier facteur de risque évitable de maladie cardiovasculaire. La toxicité cardiovasculaire du tabagisme chronique est présente pour des niveaux de consommation très faibles, avec une relation dose-effet non linéaire. Il n'y a pas de seuil de consommation en-dessous duquel le tabagisme est nul pour ce risque, une simple réduction de la consommation n'apporte pas de bénéfice significatif en termes de réduction de mortalité et de morbidité (81). On estime qu'il est à l'origine de 132 000 décès toutes causes confondues en 2015 (34). Les principales étiologies sont :

- Les maladies cardiaques telles que la péricardite, endocardite, myocardite, tachycardie, arythmie, insuffisance cardiaque, maladie de la circulation pulmonaire (embolie pulmonaire)
- Les cardiopathies ischémiques
- Les maladies cérébro-vasculaires
- La maladie hypertensive

Le sujet étant le repérage précoce et/ou le dépistage des pathologies mortelles, cette sous-partie portera sur la pathologie la plus prévalente et accessible à un repérage précoce qu'est l'hypertension artérielle associée au tabac et à l'alcool.

- Définition

L'hypertension artérielle (HTA) est définie par l'OMS comme une tension systolique supérieure ou égale à 140 millimètres de mercure (mmHg) et/ou une tension diastolique supérieure à 90 mmHg (82).

Selon l'OMS, les facteurs qui peuvent contribuer à l'HTA liés aux comportements et aux modes de vie sont notamment le tabagisme, l'alimentation malsaine, la consommation excessive de sel, la sédentarité, l'obésité et la consommation nocive d'alcool. La tension artérielle augmente également avec l'âge (82).

L'HTA non traitée est un facteur de risque cardiovasculaire. Ses complications sont d'ordre neurosensorielles, cardiovasculaires et rénales. Elle favorise les cardiopathies ischémiques, l'insuffisance cardiaque, la fragilisation des réseaux vasculaires amenant aux ruptures d'anévrisme, les accidents vasculaires cérébraux, l'insuffisance rénale, la cécité, les troubles cognitifs (82,83).

Ces risques de complications sont augmentés en parallèle des chiffres tensionnels de manière linéaire. Ce risque est aggravé lors de la coexistence d'autres facteurs de risques cardiovasculaires (84,85).

- Association au tabac et à l'alcool

- Alcool:

- L'alcool a des effets aigus et chroniques sur la pression artérielle. C'est la première cause d'hypertension artérielle toxique en France et c'est une cause très fréquente de résistance au traitement antihypertenseur (85).

- La relation entre la consommation d'alcool, les chiffres tensionnels et la prévalence de l'HTA est linéaire. En cas de consommation excessive, une élévation tensionnelle avec augmentation des complications associées notamment l'accident vasculaire cérébral est constatée (85).

- La consommation d'alcool est reliée de manière dose-dépendante à une élévation des chiffres de la tension artérielle systolique et diastolique. Cette augmentation s'observe essentiellement pour des consommations supérieures à 20 grammes par jour aussi bien chez l'homme que chez la femme. La prévalence de l'hypertension double pour des consommations supérieures à trois et à cinq verres par jour, respectivement pour la femme et l'homme, quelle que soit la boisson consommée. (70) Une réduction de la consommation d'alcool est efficace pour abaisser la tension artérielle à la fois chez les hypertendus et les normotendus et peut aider à prévenir le développement de l'hypertension.

- Cependant une méta-analyse Cochrane de juillet 2020 contredit cet effet linéaire. Les effets à court terme de l'alcool sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque y sont étudiés. Les conclusions sont principalement applicables à l'homme en bonne santé au vu des données (86).

- Une faible dose d'alcool (inférieur à 14 g) n'affecte pas la pression artérielle dans les six heures qui suivent la consommation.
 - Une dose moyenne d'alcool (de 14 à 28 g), réduit la pression artérielle systolique et diastolique dans les six heures suivant la consommation puis n'a pas d'influence au-delà de 7 heures après la consommation.
 - L'alcool à forte dose a un effet biphasique sur la pression artérielle. Il diminue la pression artérielle jusqu'à 12 heures après consommation et l'augmente au-delà de 13h.

On constate qu'une prise unique d'alcool s'accompagne d'une chute tensionnelle dans les heures qui suivent, avec un effet rebond qui persiste plusieurs heures. Quelque soit la dose d'alcool ingérée, la fréquence cardiaque augmente à tout moment jusqu'à 24 heures (limite temporelle de l'étude).

Une étude s'intéressant aux effets du sevrage de la consommation d'alcool chez les patients dépendants consommateurs chroniques a montré que les chiffres de tensions artérielles baissent dans les premiers jours qui suivent le sevrage. Toutefois 20 % des patients sont encore hypertendus 18 jours après l'arrêt de la consommation. Cela suppose que l'alcool induirait des perturbations durables dans le temps (87, 88).

Une méta-analyse de 2017 a étudié la relation entre la réduction de la consommation d'alcool et la pression artérielle. Une réduction de la consommation d'alcool diminue les valeurs de la tension artérielle de manière dose-dépendante. Il semble exister un effet de seuil apparent à deux verres par jour. Les personnes buvant deux verres ou moins quotidiennement n'ont pas eu de réduction significative de la pression artérielle lorsqu'elles ont réduit leur consommation d'alcool à une quasi-abstinence. Plus les personnes boivent au-delà de ce niveau, plus la réduction de la pression artérielle est élevée en cas de réduction de la consommation (89).

Les recommandations européennes sont de limiter la consommation d'alcool à 20-30 g/j chez les hommes et 10-20 g/j chez les femmes. (85,90) Les recommandations concernant la consommation d'alcool par rapport au risque de l'hypertension sont sensiblement les mêmes au niveau international, les Etats-Unis et l'Australie recommandent une consommation maximale de 2 verres par jour chez l'homme et un verre par jour chez la femme. Les Etats Unis précisent que cette consommation doit être moindre en cas de faible corpulence. Le Canada précise deux consommations au maximum avec une limite hebdomadaire à 14 pour les hommes et 9 pour les femmes (90).

Les mécanismes par lesquels l'alcool augmente la tension artérielle ne sont pas clairs, divers mécanismes pourraient interagir (29, 86, 91) :

- L'affection du système rénine-angiotensine-aldostérone en augmentant l'activité rénine plasmatique
- Une stimulation du système nerveux sympathique et une augmentation de la noradrénaline après consommation d'alcool.
- Une diminution de la sensibilité des barorécepteurs, qui est un facteur clé dans la régulation de la pression artérielle
- L'augmentation des taux plasmatiques de cortisol
- L'action sur la vasoconstriction artérielle et les cellules musculaires lisses

Tabac:

Le tabagisme chronique est un puissant facteur de risque cardiovasculaire modifiable, également impliqué dans la genèse d'une HTA permanente (92).

Le tabac constitue un risque majeur d'athérosclérose et chaque cigarette a un effet direct sur la pression artérielle. Il entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle qui persiste plus de 15 minutes après la fin de la consommation. Des mesures de pression artérielle diurne relevées par mesure ambulatoire ont montré des valeurs de pressions artérielles plus élevées chez les fumeurs normotendus et hypertendus non traités (85,92).

Le tabagisme peut modifier de façon transitoire la régulation de la pression artérielle par un effet rapide sur le système nerveux autonome. Le tabagisme accélère aussi le vieillissement artériel, qui est impliqué dans l'HTA chronique et responsable d'une rigidité accrue. Le tabagisme peut ainsi contribuer au développement de sténoses artérielles rénales athéromateuses, causes aggravantes d'HTA. Le tabagisme diminuerait l'efficacité de la plupart des familles d'antihypertenseurs. L'arrêt du tabac est efficace quel que soit l'âge du patient et l'ancienneté de la consommation (92).

Dans la grille de score de risque européen, « Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE) », le tabac et l'HTA ont un effet synergique majeur sur le risque d'accident mortel cardiovasculaire à 10 ans, à partir de 50 ans, quel que soit le sexe et le milieu socioéconomique (93).

L'arrêt du tabac serait, selon le groupe de recherche européen de l'hypertension, la mesure la plus efficace dans la prévention du risque cardiovasculaire incluant le risque d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde et des troubles vasculaires périphériques (85).

- Epidémiologie

L'hypertension est un problème de santé publique mondial. C'est l'une des principales causes de mortalité précoce et la première cause évitable de maladie cardiovasculaire et d'accident vasculaire cérébral dans le monde (82). Selon l'OMS, elle est responsable de 18 % des décès dans les pays riches et de 45 % des décès cardiovasculaires et génère de lourds handicaps par ses complications (94).

En 2015, environ 10,7 millions de décès dans le monde étaient attribuables à des complications de santé liées à l'hypertension. On estime qu'en France 15 millions de personnes sont atteintes d'hypertension, dont 5 millions non diagnostiquées (83). Santé publique France a estimé en 2015 le nombre de décès par maladie hypertensive à 2 000 attribués à l'alcool et 10 200 attribués au tabac. (3,34) Le nombre de décès est considérablement augmenté si on considère les maladies cardiopathies ischémiques et

cérébrovasculaires qui sont favorisées par l'hypertension. La prévalence de l'hypertension artérielle dans une population de patients alcooliques est beaucoup plus élevée entre 15 et 30 % selon les études (95).

- Diagnostic

Majoritairement, l'HTA est totalement latente et est découverte à l'occasion d'un examen systématique. (83) Il est recommandé que le médecin généraliste mesure régulièrement la PA de ses patients afin de dépister précocement l'apparition d'une HTA (84).

Clinique:

L'HTA est « un mal qui tue en silence » car elle n'entraîne que rarement des signes avant-coureurs ou des symptômes (96).

- Les symptômes peuvent être : céphalées matinales occipitales légèrement battantes, épistaxis, palpitations, phosphènes, fatigabilité anormale, nervosité, insomnie
- Les symptômes de l'hypertension sévère sont la fatigue, les nausées et vomissements, la confusion, l'anxiété, les douleurs à la poitrine et les tremblements musculaires.

Le diagnostic d'HTA ne peut pas être affirmé sur cette seule symptomatologie. Les critères habituels du diagnostic doivent être exigés (83,84).

Examens complémentaires:

Les recommandations de mesure de la tension artérielle en consultation sont : sujet assis ou allongé au repos physique et psychique depuis plus de 5 minutes, à distance de plus de 30 minutes d'un effort physique, d'une prise de café ou d'exposition à la cigarette. Il est recommandé de faire au moins deux mesures espacées d'une minute, d'utiliser un brassard de taille adaptée, positionné à hauteur du cœur. Le chiffre retenu est la moyenne des tensions artérielles évaluées après deux à trois mesures. L'utilisation du tensiomètre électronique est recommandée (97).

Il est actuellement recommandé par la société française d'hypertension artérielle et la HAS de mesurer la pression artérielle en dehors de la consultation pour confirmer l'HTA par mesure ambulatoire de pression artérielle ou par auto mesure au domicile, sauf en cas d'HTA sévère (PA \geq 180/110 mmHg) (84). Ceci afin d'éviter :

- l'effet « blouse blanche » ou hypertension isolée de consultation (15 % de la population générale)

- l'HTA ambulatoire isolée ou HTA masquée dont la pression artérielle est normale uniquement en consultation. (13 % dans la population générale)

L'hypertension masquée est retrouvée chez environ 15% des patients avec une TA normale au en consultation. Sa prévalence est d'environ 13 % dans la population générale. Sa prévalence est plus élevée chez les jeunes, les hommes, les fumeurs et les personnes ayant des niveaux d'activité physique plus élevés, chez les personnes avec une consommation d'alcool, une anxiété, une obésité, un diabète, une lésion rénale chronique, des antécédents familiaux d'hypertension, une tension dans des valeurs normales supérieures en consultation. L'hypertension masquée est associée à une augmentation des facteurs de risque métaboliques telles qu'une dyslipidémie, un risque accru de développer un diabète et à une atteinte des organes cibles compliquant l'HTA.

Des méta-analyses et des études récentes ont montré que le risque d'événements cardiovasculaires est nettement plus élevé dans l'hypertension masquée par rapport à une tension normale, avec un risque similaire à ceux observés chez les patients hypertendus (85,90).

- Mesure ambulatoire de la pression artérielle ou MAPA:

Cette mesure est mieux corrélée à l'atteinte des organes cibles. Elle se mesure durant 24 heures, durant une période d'activité habituelle. Un journal d'activité est à remplir par le patient. Les normes supérieures tolérées sont inférieures aux normes en consultation :

- Inférieur à 135/85 mmHg en période de jour
- Inférieur à 120/70 mmHg en période de nuit
- Une moyenne inférieure à 130/80 mmHg sur 24 heures.

Les appareils de mesure étant limités, les principales indications sont :

- Une grande variabilité de la pression artérielle afin d'évaluer la pression nocturne
- Une discordance entre les pressions mesurées en consultation et au domicile

Il est suggéré par la société française d'hypertension artérielle de préférer l'auto-mesure à la MAPA pour des raisons pratiques en dehors de ces indications spécifiques (83).

- Auto-mesures à domicile:

L'auto-mesure tensionnelle à domicile est également mieux corrélée à l'atteinte des organes cibles, à la prédiction du risque cardiovasculaire. Cette méthode favorise l'adhésion du patient à son traitement, par l'éducation du patient et son implication. Les mesures doivent être prises au calme, assises, la première mesure n'est pas comptabilisée, la seconde est prise 5 minutes plus tard. Le relevé tensionnel est rendu et analysé par le médecin ensuite.

La Société française d'HTA recommande le schéma suivant : réaliser trois mesures en position assise le matin au petit déjeuner, le soir avant le coucher, trois jours de suite, les mesures étant espacées de quelques minutes. Les limites sont fixées comme devant être inférieures à 135/85 mmHg (97).

- Dépistage

Les données scientifiques démontrent l'intérêt d'une prise en charge de l'HTA la plus précoce possible et aucune donnée convaincante n'indique des préjudices à ce dépistage, la mesure étant non invasive (90,98).

La société européenne de l'hypertension recommande un dépistage à intervalles réguliers en fonction du niveau de tension artérielle :

- Pour les personnes en bonne santé avec une tension artérielle optimale au cabinet (<120/80 mmHg), la TA doit être réévaluée au moins tous les 5 ans.
- Chez les patients ayant une TA normale (120–129 / 80–84), la TA doit être remesurée au moins tous les 3 ans.
- Les patients avec tension « normale haute » (130–139 / 85–89 mmHg) devraient avoir leur PA enregistrée annuellement en raison d'un risque élevé de progression vers une HTA et une mesure ambulatoire ou à domicile doit compléter la mesure au cabinet (85).

La société américaine élargit les indications de mesure au domicile chez les patients sans traitement avec une tension artérielle au cabinet entre 120 et 129 mmHg pour la systolique ou entre 75 et 79 mmHg pour la diastolique afin de dépister l'HTA masquée (99).

L'USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) a publié en 2015 des recommandations pour le repérage de l'HTA chez les personnes majeures. Selon eux, il est recommandé de surveiller la pression artérielle annuellement chez les adultes âgés de 40 ans ou plus ainsi que chez les personnes à haut risque d'HTA. Chez les autres personnes, cette surveillance peut être espacée tous les 3 à 5 ans. L'impact de cette surveillance pour prévenir les complications cardio-vasculaires est significatif d'après les auteurs et les risques liés à cette surveillance sont mineurs (100).

La Société médicale Canadienne (Canadian Family Physician) a publié en 2013 des recommandations concernant le dépistage en population générale. Elle recommande de mesurer la pression artérielle à toutes les consultations appropriées en soins primaires, en

consultation d'urgence au cabinet pour des motifs d'ordre neurologique ou cardio-vasculaire, en visite pour renouvellement des ordonnances ou dès lors que le médecin le jugera pertinent (98).

Au vu de l'importance de l'hypertension artérielle masquée lorsqu'il y a une consommation d'alcool et/ou de tabac et des fluctuations tensionnelles liées à l'alcool, ces mesures de tensions doivent être vérifiées par des auto-mesures tensionnelles à domicile par les patients.

b) Les complications liées à l'alcool

➤ Carcinome hépatocellulaire

• Définition

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est un cancer primitif du foie. Il se développe dans 90% des cas sur une maladie chronique du foie, habituellement sur une cirrhose (75 à 80% des cas). Il l'est plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, exceptionnellement sur un foie sain. Le carcinome hépatocellulaire survient le plus souvent sur une cirrhose compensée, avec une longue période asymptomatique (42).

L'incidence annuelle du CHC est de l'ordre de 2 à 7 % en cas de cirrhose. Au bout de 5 ans, un patient cirrhotique a un risque cumulé de cancer de 5 à 25 %. Actuellement, le taux de survie à 5 ans est proche de 10 % tous stades confondus et peut atteindre 25 % à un stade localisé (101, 102).

Cette tumeur est vascularisée exclusivement par l'artère hépatique, à la différence du parenchyme hépatique non tumoral qui est également vascularisé par la veine porte. Ces particularités expliquent les aspects caractéristiques en imagerie (tomodensitométrie, IRM ou échographie de contraste) : nodule qui après injection de produit de contraste vasculaire se rehausse plus que le parenchyme voisin au temps artériel de l'administration, mais devient moins dense que le parenchyme voisin au temps portal ou veineux (« wash-out ») (42).

Les facteurs de risque de CHC chez les patients atteints de cirrhose, notamment alcoolique sont (42, 102–104) :

- Le sexe masculin
- L'âge > 55 ans
- La durée d'évolution de la maladie du foie
- L'association de plusieurs causes de maladie chronique du foie
- La présence d'un syndrome métabolique, l'obésité et le diabète

- L'absence de contrôle de la maladie causale
- Les antécédents familiaux de 1^{er} degré de CHC
- La consommation excessive d'alcool
- La consommation de tabac
- Les infections par les virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC), surtout lorsque persiste une répllication virale. Une prévention vaccinale en cas de cirrhose alcoolique est recommandée (39).
- L'hémochromatose

Les facteurs pronostiques du CHC sont (42) :

- l'état général du patient (index de performance) et les comorbidités ;
- la sévérité de la maladie chronique du foie (score de Child-Pugh ou MELD) et de l'hypertension portale ;
- le nombre de nodules ;
- la taille des plus gros nodules ;
- l'invasion vasculaire macroscopique (veine porte et veines hépatiques) ;
- l'analyse histologique (différenciation, envahissement microvasculaire)

- Epidémiologie liée à l'alcool

Selon l'OMS, le CHC est le septième cancer observé en termes d'incidence avec environ 782 000 nouveaux cas mondiaux par an. Dans le monde, la cirrhose est la onzième cause de mortalité due aux maladies non transmissibles et le carcinome hépatocellulaire est la deuxième cause de décès par cancer (106).

En 2018, selon l'observatoire des cancers de l'OMS, l'incidence de cancers primitifs du foie a atteint 10 624 cas en France, plaçant ainsi les cancers primitifs du foie au 13^{ème} rang des cancers et au 3^{ème} rang des cancers digestifs (107).

La MAF est responsable en France de 10 % des décès liés à l'alcool, mais atteint 15 % au stade de cirrhose et 19 % avec le cancer hépatique. (105) En réalité, l'alcool est un facteur de risque pour le développement d'une cirrhose, et celle-ci augmente le risque de cancer du foie, sans doute indépendamment de toute consommation d'alcool (70).

Dans le CHC, on constate une nette prédominance masculine (79 %) et des sujets de plus de 65 ans (62 %) (102).

Santé Publique France estime à 4 893 le nombre de décès par cancer hépatocellulaire attribuable à l'alcool en 2015 (3).

D'après une étude américaine de 2018, en comparaison avec les patients atteints d'un CHC non lié à l'alcool, les patients atteints d'un CHC lié à l'alcool ont une survie médiane réduite, principalement en raison d'une fonction hépatique et des caractéristiques tumorales moins bonnes au moment du diagnostic (108).

Dans le cadre de la cirrhose alcoolique, le risque de survenue du CHC est de 7 à 16 % à cinq ans, et d'environ 30 % à dix ans, y compris chez des malades qui ont stoppé la consommation d'alcool. (103). Il existe une relation dose-effet entre la quantité d'alcool consommée et le risque de survenue d'un CHC sur un foie cirrhotique (105).

- Diagnostic

La détection précoce du CHC permet un traitement curatif plus fréquent et il a été prouvé que son rapport coût-efficacité est très favorable y compris en France (109). Le pronostic chez les personnes atteintes de CHC dépend essentiellement du stade de la tumeur au moment du diagnostic (110). Les patients qui ont un CHC découvert au stade précoce, défini comme un nodule de moins de 5 cm ou trois nodules de moins de 3 cm, peuvent atteindre des taux de survie à 5 ans proches de 70 % avec une résection chirurgicale ou une transplantation hépatique. En revanche, le taux de survie chez les personnes qui présentent des symptômes associés à une tumeur volumineuse est faible, avec une survie médiane inférieure à 6 mois.

Le CHC est habituellement révélé par une complication de la cirrhose, ou un syndrome tumoral en cas de tumeur évoluée, plus rarement au cours d'un examen systématique de dépistage chez un patient cirrhotique (42).

En cas de carcinome hépatocellulaire sur foie cirrhotique, la transplantation hépatique est le meilleur traitement car elle traite le cancer et la maladie hépatique sous-jacente ; elle n'est possible que pour une minorité des patients (5 %) (111).

Clinique:

Le carcinome hépatocellulaire reste longtemps asymptomatique. Quand il est symptomatique, le CHC peut être révélé par des complications de la cirrhose ou des signes tumoraux (douleurs de l'hypochondre droit) (101).

Imagerie:

De nombreuses études et recommandations se basent sur l'échographie pour le dépistage du CHC chez les patients atteints de cirrhose. L'échographie a une précision diagnostique acceptable lorsqu'elle est utilisée comme test de surveillance chez le patient atteint de cirrhose (sensibilité allant de 58 % à 89 % selon la taille de la tumeur ; spécificité supérieure à 90 %) (102,112). L'échographie détecte des nodules de très petite taille (1 cm de diamètre, voire moins), qui ne correspondent à un CHC que dans moins de 50 % des cas. La

mise en évidence d'une lésion focale (nodule) de petite taille dans un foie de cirrhose nécessite la confirmation du diagnostic de CHC, qui est fondée sur l'imagerie avec injection (TDM et/ou IRM) et éventuellement la biopsie. L'interprétation des examens diagnostiques, doit se faire dans le cadre d'une structure multidisciplinaire spécialisée (102).

Chez les patients cirrhotiques, tout nodule de moins de 1 cm de diamètre détectés par échographie doit être surveillés par échographie (et/ou TDM ou IRM) tous les 3 mois. S'il n'y a pas d'augmentation du diamètre avec un recul de 2 ans, on peut revenir à la périodicité habituelle de la surveillance échographique (104,111).

Dans ces conditions, l'EASL en 2018 stipule que le diagnostic de CHC peut être retenu pour les nodules de diamètre supérieur à 1 cm si, lors de l'exploration par une technique d'imagerie en coupe avec injection de produit de contraste et acquisition en 4 phases (scanner, IRM ou échographie de contraste), l'aspect est typique de CHC. Si l'aspect n'est pas typique, on peut soit explorer le nodule avec une autre technique d'imagerie, soit réaliser une biopsie (104).

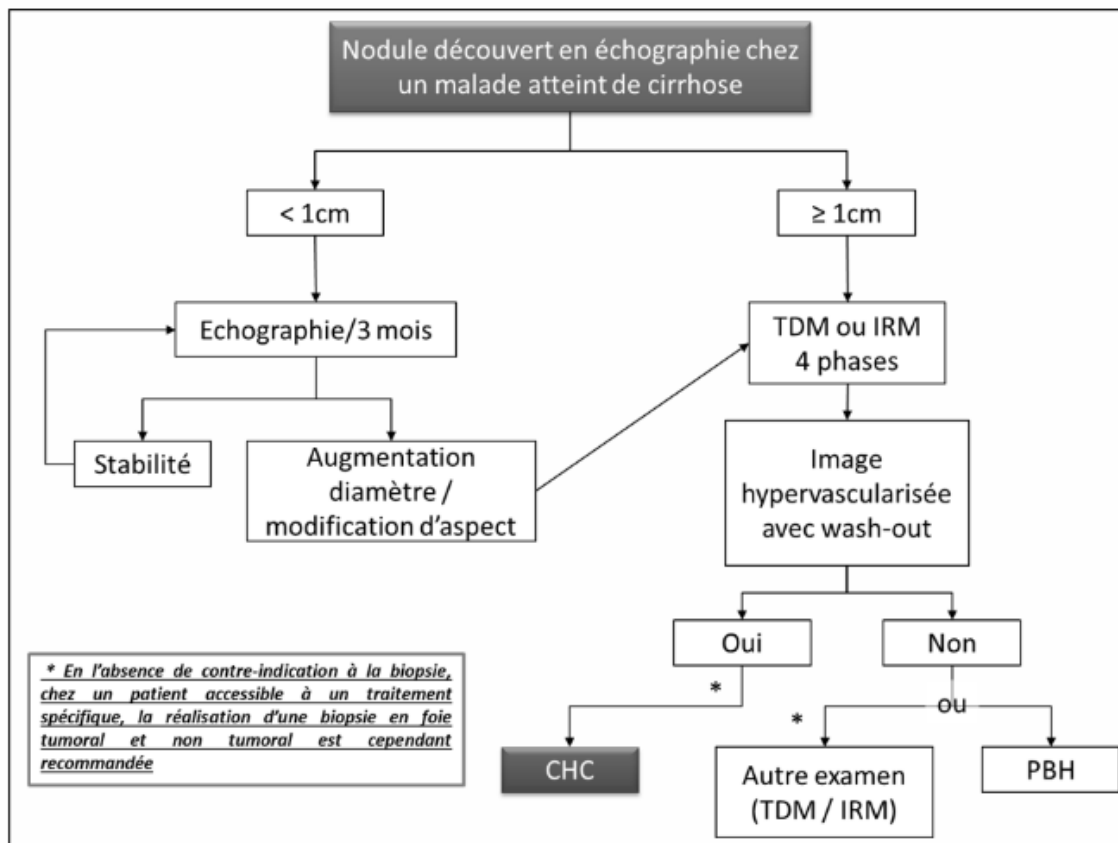


Figure 9 : Schéma de prise en charge du cancer hépatocellulaire, issu des recommandations de la société nationale française de gastro-entérologie sur le cancer hépatocellulaire en 2019 (111).

En dehors d'une situation de dépistage, l'échographie est demandée devant une suspicion clinique de CHC. En cas de suspicion forte associée à une échographie normale, le diagnostic ne doit pas être éliminé. Une imagerie de deuxième intention doit alors être réalisée. Une image douteuse à l'échographie requiert également une imagerie de deuxième intention. L'EASL et l'AASLD (association américaine pour l'étude des maladies du foie) recommandent d'envisager une TDM ou une IRM pour la surveillance chez certains patients atteints de une forte probabilité d'avoir une échographie inadéquate ou si une échographie est tentée mais inadéquate (par exemple en raison de l'obésité, d'une déformation de la paroi thoracique ou de gaz intestinaux) (113).

Biologie:

L'augmentation de l'alphafœtoprotéine (AFP) est un marqueur peu sensible pouvant être lié à des tumeurs germinales ou d'autres tumeurs digestives, bien que spécifique si > 500 ng/mL. Pour cette raison, son utilisation n'est plus recommandée dans le dépistage du CHC. Son intérêt est uniquement pronostique, une fois le diagnostic établi (42,111).

- Dépistage

Le dépistage du CHC chez les malades atteints de cirrhose est justifié par :

- le risque élevé dans cette population
- le pronostic sombre en cas de tumeur évoluée
- la possibilité d'un traitement curatif lorsqu'il est appliqué à un stade précoce
- la possibilité d'une détection par échographies répétées

L'échographie semestrielle seule, permet de diagnostiquer le CHC au stade curable dans plus de 70 % des cas (114,115).

L'EASL, préconise la mise en œuvre du dépistage périodique du CHC chez tous les malades à risque de CHC. Ceci s'applique aux malades atteints de cirrhose et éligibles pour un traitement à visée curative en cas de diagnostic avéré de CHC. Les malades doivent avoir une cirrhose compensée, dans le cas contraire, le traitement de la cirrhose décompensée est prioritaire (104,113). Le dépistage du CHC n'est pas recommandé chez les patients non-cirrhotiques, excepté dans les cas de l'hépatite B (113). En cas de contrôle ou éradication de la cause de cirrhose, le risque diminue mais persiste et justifie la poursuite du dépistage du CHC (42).

En France, selon les résultats de l'étude de cohorte préliminaire CHANGH qui a recensé de manière prospective tous les nouveaux cas de CHC dans plus de 100 hôpitaux français pendant la période 2008-2009, seulement 20 % des patients avaient été inclus dans un programme de dépistage par échographie semestrielle, ce qui a abouti à un pourcentage très élevé de tumeurs évoluées au moment du diagnostic (75 %), conduisant à la limitation de l'usage des traitements à visée curative et compromettant la survie (117).

Au vu de l'importance du respect de la périodicité de 6 mois et du caractère défavorable en termes d'accès au traitement curatif et de survie si le délai entre 2 examens d'imagerie dépasse 7 mois, des systèmes de rappel automatique des patients sont une piste d'amélioration (102).

➤ **Maladie alcoolique du foie**

- Définition de la maladie (30, 39, 105, 118, 119)

La maladie alcoolique du foie (MAF) est un ensemble d'atteintes hépatiques caractérisées par des spécificités histologiques, cliniques et paracliniques provoquées par une consommation excessive d'alcool. Elle comporte des entités de trois types : stéatose, hépatite alcoolique et cirrhose.

D'un point de vue clinique, la stéatose peut exister seule ou en association avec une hépatite alcoolique ou une cirrhose. La cirrhose peut être associée à une hépatite alcoolique, et les hépatites alcooliques sévères sont habituellement observées chez les patients cirrhotiques (30). Au-delà d'une consommation journalière de 30 g d'alcool/ jour, ou d'une consommation hebdomadaire supérieure à sept unités chez la femme et 14 unités chez l'homme, le risque de développer une maladie alcoolique du foie est augmenté. Le taux de mortalité de cause hépatique à cinq ans est de 13 % chez les patients atteints de fibrose hépatique alcoolique précoce et de 43 % chez ceux dont la maladie est avancée (39, 118).

- La stéatose est une accumulation, à un degré variable, de triglycérides sous forme de macrovésicules, préférentiellement dans les hépatocytes de la zone centrale du lobule hépatique. Elle est quasiment constante chez les consommateurs chroniques présentant des perturbations du bilan biologique hépatique. En dehors de l'alcool, il existe de nombreuses causes de stéatose, comme la stéatose dysmétabolique. La stéatose est bénigne et réversible en cas d'abstinence ou de réduction conséquente de la consommation. Chez certains patients, elle peut évoluer vers une hépatite alcoolique et une cirrhose dans 10 % des cas dans les dix ans.

- L'hépatite alcoolique est une inflammation du foie, constituée d'une association de nécrose hépatocytaire, d'inflammation à polynucléaires et de fibrose initialement péri-sinusoïdale avec présence de corps hyalins de Mallory. A long terme, elle entraîne la formation de fibrose, qui dans 40 % des cas, aboutit à une cirrhose. Il est très difficile de déterminer un seuil de consommation d'alcool au-delà duquel le risque d'hépatite alcoolique survient. La consommation minimale semble être de 40 g/j chez la femme et 50-60 g/j chez l'homme pour une durée d'au moins cinq ans. En revanche, parmi les consommateurs excessifs, il ne semble pas que la quantité d'alcool consommée soit un déterminant majeur de la survenue de l'hépatite alcoolique histologique. La présence de l'hépatite alcoolique histologique est associée à la survenue d'une fibrose plus rapide et il semble que certains consommateurs excessifs d'alcool développent des épisodes répétés d'hépatite alcoolique infra clinique avec un risque important d'évoluer vers la cirrhose. La présence d'une hépatite alcoolique semble favorisée par le sexe féminin et par la présence d'un surpoids ou d'une obésité.

L'hépatite alcoolique et la stéato-hépatite sont présentes chez 35 % des alcooliques (120).

La fibrose est une résultante de l'inflammation, c'est une augmentation anormale de la quantité de tissu conjonctif fibreux dans le foie. Il y a cinq stades de fibrose hépatique selon le score de Metavir, score anatomo-pathologique utilisé lors d'une étude du tissu hépatique :

F0 : pas de fibrose

F1 : fibrose minime

F2 : fibrose significative (s'étendant hors du parenchyme hépatique)

F3 : fibrose sévère (s'étendant en pont avec d'autres aires de parenchyme hépatique)

F4 : cirrhose ou fibrose avancée (42, 118).

L'hépatite alcoolique est une entité hétérogène qui recouvre sous un même terme les anomalies inflammatoires intra-hépatiques présentes chez un patient asymptomatique qui consomme de l'alcool de manière excessive et la forme sévère aigue survenant chez un patient présentant le plus souvent une cirrhose décompensée.

Dans la forme asymptomatique, elle se traduit simplement par des anomalies du bilan hépatique. La forme symptomatique survient dans la grande majorité des cas chez un patient ayant déjà une cirrhose alcoolique:

-soit sous forme de décompensation de cette cirrhose chez un patient non sevré (la plus fréquente),

- soit sur présentation dite "typique" avec altération de l'état général associée à une symptomatologie pouvant mimer une angiocholite (douleurs hypochondre droit, fièvre, ictère).

La sévérité de l'HAA est basée sur le calcul du score pronostique de Maddrey, comprenant la bilirubine et le taux de prothrombine. Lorsqu'il est supérieur à 32, la mortalité à court terme est proche de 80 % à 6 mois sans traitement. En l'absence d'efficacité thérapeutique, une transplantation hépatique peut être discutée chez certains malades (39,118,119).

• La cirrhose alcoolique est une désorganisation diffuse de l'architecture hépatique, avec une fibrose annulaire délimitant des nodules d'hépatocytes en amas, appelés nodules de régénération, formés par la régénération anarchique des cellules hépatiques détruites. Elle est due à l'inflammation chronique du foie. C'est le stade ultime de toute pathologie hépatique chronique, elle est considérée comme irréversible. Seuls 10 à 20 % des sujets éthyliques la développent. La cirrhose alcoolique est une maladie de constitution progressive, le temps nécessaire pour le développement d'une cirrhose est estimé en moyenne entre 20 et 25 ans (39, 120).

D'après une méta-analyse de 2019, le risque de cirrhose du foie chez les anciens buveurs en comparaison avec les abstinents était de 3 fois supérieur. Le risque de cirrhose du

foie est augmenté de façon exponentielle chez les femmes (121). Cependant, la majorité des patients atteints de cette affection sont de gros buveurs quotidiens, avec une consommation médiane d'alcool d'environ 120 unités / semaine. La relation entre la consommation d'alcool et la cirrhose du foie est exponentielle; à 20 unités / semaine, le risque relatif d'avoir une cirrhose est de 3, alors qu'à 80 unités / semaine il est de 30,1 (122).

Les conséquences des modifications de l'architecture du foie sont : une insuffisance hépatocellulaire et une hypertension portale. La gravité de la cirrhose peut-être calculée par le score de Child-Pugh (42).

L'hypertension portale est responsable des principales complications de la cirrhose qui sont : l'hémorragie digestive (par rupture de varice œsophagienne le plus souvent), la décompensation ascitique et ses propres complications, le carcinome hépatocellulaire (CHC), le syndrome hépato-rénal, les infections et les manifestations pleuro-pulmonaires.

L'insuffisance hépatique est responsable de complications telles que l'encéphalopathie hépatique en cas d'atteinte avancée, une dénutrition et une amyotrophie sont fréquemment associées.

La mortalité liée à la cirrhose est de 30 % à un an et de 60 % à cinq ans (39).

Hormis la prise en charge des complications, le traitement repose sur la transplantation hépatique. La maladie hépatique liée à l'alcool est la première cause de transplantation hépatique en France, que ce soit pour cirrhose décompensée ou pour carcinome hépatocellulaire (118).

La cirrhose peut rester compensée et asymptomatique pendant de nombreuses années. À un stade plus avancé, il existe une altération franche des fonctions hépatiques et des complications graves apparaissent. Il s'agit alors d'une cirrhose décompensée. Les patients avec une cirrhose cliniquement compensée qui deviennent abstinents ont une chance de survie de 90 % à 5 ans. En revanche, si ces mêmes patients continuent de boire, la survie tombe à environ 70%.

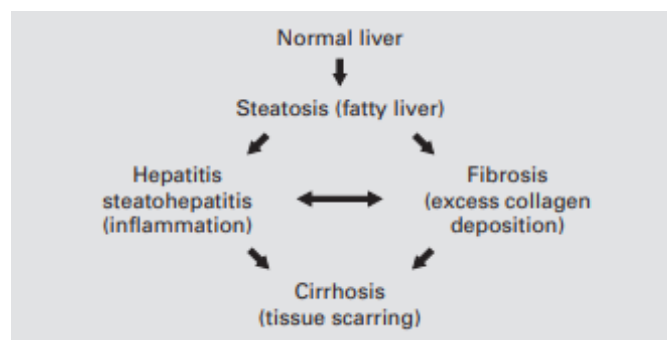


Figure 10 : Schéma de progression de la maladie alcoolique du foie, issu de « Clinical syndromes of alcoholic liver disease ».(123)

L'évolution inconstante vers la cirrhose est liée à des raisons génétiques (polymorphismes des enzymes de métabolisation de l'alcool) et des facteurs associés qui accentuent la toxicité de l'alcool (30, 105). Ces facteurs sont (39, 82) :

- La consommation d'alcool en dehors des repas (124)
- La consommation quotidienne d'alcool (124)
- Le sexe féminin (volume de distribution, stress radicalaire et inflammation majorés par les œstrogènes) (125)
- Le surpoids (défini par un indice de masse corporel supérieur à 27) (126) et le syndrome métabolique
- L'insulino-résistance
- La consommation de tabac et/ou de cannabis, augmentant également le risque de développer un carcinome hépatocellulaire
- Les virus hépatotoxiques B et C
- Les produits aliphatiques issus des alcools de fabrication artisanale
- Les hépatopathies associées, médicaments hépatotoxiques, l'hétérozygotie pour l'allèle Z du déficit en α 1-antitrypsine, les surcharges en fer

Il est recommandé par la société Européenne pour l'étude du foie de dépister et de traiter ces cofacteurs pour éviter la progression des lésions hépatiques (39,118).

- Epidémiologie liée à l'alcool

On compte 40 400 personnes en affection longue durée (ALD) pour maladie alcoolique du foie en 2016, soit une prévalence de 66 pour 100 000 personnes, inchangée depuis 2010. La maladie alcoolique du foie (MAF) représente près de 50 % des hépatopathies chroniques (1).

La maladie du foie liée à l'alcool est la première cause de mortalité hépatique en France (118). La MAF est responsable de 10 % des décès liés à l'alcool, mais atteint 15 % au stade de cirrhose et 19 % avec le cancer hépatique (105). D'après Santé Publique France, en 2015 le nombre de décès attribuables à l'alcool par maladie alcoolique du foie s'élève à 4 217 et par fibrose et à 2 566 par cirrhose (3).

En 2008, il y avait 3,3 fois plus d'hommes que de femmes hospitalisés pour une MAF. Leur âge médian était de 59 ans (1).

- Histoire de la maladie, processus physiopathologique

L'hépatotoxicité de l'alcool se manifeste par un stress oxydatif dans le foie, notamment à cause de la production d'acétaldéhyde. De plus, on a décrit chez le consommateur d'alcool chronique de multiples délétions dans l'ADN mitochondrial évoquant un phénomène de

vieillesse précoce. Par ailleurs, la production d'acétaldéhyde semble altérer la fonction biologique de plusieurs protéines et les rendre immunogènes (105,127).

- Diagnostic précoce, signes d'appel

Le diagnostic de MAF repose sur l'association de :

- 1) un mésusage de l'alcool (consommation d'alcool > 20 g/j chez les femmes et > 30 g/j chez les hommes)
- 2) une biologie évocatrice (cytolyse modérée, de deux à cinq fois la limite supérieure de la normale, prédominant sur les ASAT et augmentation marquée des GGT)
- 3) l'élimination d'autres causes de maladie hépatique (39)

Les patients atteints de maladie chronique du foie sont nombreux et ne peuvent donc pas tous être référés dans les centres d'hépatologie. L'évaluation de la MAF qui reste silencieuse pendant de nombreuses années est complexe. Au moment du diagnostic, 75% des patients atteints de cirrhose sont déjà décompensés avec une faible survie à court terme. (39) Les médecins de premier recours doivent tenter d'évaluer la fibrose hépatique avec les moyens à disposition à grande échelle, et adresser uniquement les cas de fibrose les plus avancés.

L'évaluation de la fibrose hépatique est indispensable à la prise en charge des patients. En effet, le stade de fibrose conditionne les décisions thérapeutiques et permet de déclencher la prise en charge spécifique notamment en termes de dépistage et de traitement des complications (hypertension portale, carcinome hépatocellulaire) afin d'en diminuer la morbi-mortalité et d'aider à la détermination du moment optimal d'une éventuelle transplantation. Chez les patients présentant d'autres étiologies hépatiques chroniques, la détection de la cirrhose représente le critère d'évaluation clinique le plus pertinent (39, 128).

Il a été montré dans un essai clinique de 2013 qu'une évaluation de la consommation d'alcool avec bilan de santé hépatique influence de manière positive les résultats sur le comportement de consommation ultérieur. Les réductions les plus importantes de la consommation d'alcool étant observées dans les groupes les plus à risque (129).

L'Association européenne pour l'étude du foie (European Association for the Study of the Liver EASL) a publié des recommandations en 2018 concernant la maladie alcoolique du foie. Elle recommande un dépistage dans les populations à risque, telles que celles des centres d'addictologie ou les patients avec un trouble lié à l'usage identifiés par leur médecin généraliste (39, 130).

Clinique (42) :

Aucun signe clinique ne permet en soi d'affirmer la présence d'une maladie alcoolique du foie, et a fortiori de diagnostiquer une hépatite alcoolique. La clinique contribue essentiellement en cas de cirrhose constituée et d'hépatite alcoolique aigüe sévère (30, 42).

En cas de cirrhose on observe à l'examen clinique :

- des signes d'insuffisance hépatocellulaire :
 - Angiomes stellaires prédominant à la partie supérieure du thorax
 - Hypertrophie de la glande parotide
 - Erythrose palmaire
 - Ongles blancs
 - Ictère conjonctival ou cutané
 - Fœtor hepaticus (odeur particulière de l'haleine)
 - Troubles de conscience qui débentent par une inversion du rythme nyctéméral et un astérixis, pouvant aller jusqu'aux troubles de la vigilance
 - Hypogonadisme (atrophie des organes génitaux externes, gynécomastie chez l'homme, spanio- ou aménorrhée)
 - Contracture de Dupuytren

- des signes d'hypertension portale :
 - Ascite
 - Dilatation des veines sous-cutanées abdominales (circulation veineuse collatérale)
 - Splénomégalie
 - Hépatomégalie ferme ou dure avec un bord inférieur irrégulier

Examens paracliniques:

Le diagnostic de fibrose du foie considéré comme le plus exact se fait via une ponction biopsie hépatique. Cette approche invasive, potentiellement risquée, pas toujours bien acceptée par les patients, est du ressort du spécialiste en hépatologie. Elle a été en partie remplacée par des tests non invasifs de fibrose, comme les tests sanguins (Fibromètre, Fibrotest), ou par une mesure d'élasticité du foie, fournie par un appareil dérivé de l'échographie (FibroScan®). En cas de suspicion de cirrhose compensée, il est recommandé en première intention de faire le diagnostic par ces méthodes non invasives. En cas de suspicion de fibrose avancée ou de cirrhose, une orientation vers un spécialiste en hépatologie est recommandée (42).

Les outils diagnostiques qu'emploie habituellement le clinicien pour confirmer une maladie alcoolique du foie incluent les tests hépatiques et l'appréciation de l'aspect du foie par imagerie, le plus souvent par une échographie abdominale.

Biologie (30, 42, 45, 118, 127):

Contrairement à la clinique, la biologie est souvent perturbée. Les tests sanguins donnent une estimation semi-quantitative du degré de fibrose (30). Un marqueur non invasif idéal pour l'évaluation de la fibrose dans la MAF devrait détecter avec précision et avec une sensibilité diagnostique élevée la présence de fibrose ainsi que l'évaluation du stade de la fibrose hépatique. On dispose de marqueurs sanguins qui se distinguent en 2 catégories :

- les marqueurs directs (molécules directement impliquées dans la structure de la fibrose hépatique) qui reflètent le renouvellement de la matrice extracellulaire (produits de la synthèse ou de la dégradation de la matrice et des enzymes impliquées dans ces processus). Ils sont principalement représentés par l'acide hyaluronique, le propeptide N-terminal du procollagène de type III, la laminine, le collagène IV, l'apha2macroglobuline et des métalloprotéases.

- les marqueurs indirects reflètent des altérations de la fonction hépatique, ils ne sont pas partie intégrante de la matrice extracellulaire mais plutôt les conséquences d'une fibrose souvent significative, comme le taux de prothrombine (TP), l'albuminémie, les transaminases et le taux de plaquettes. Ces paramètres, anormaux à un stade avancé d'hépatopathie, sont utiles pour faire le diagnostic de fibrose extensive ou de cirrhose.

Les deux types de marqueurs, seuls ou en combinaison, ont montré une bonne précision pour distinguer les stades de fibrose modérés à sévères, mais ne sont pas utiles pour le diagnostic précoce de MAF (39).

Selon les recommandations de la Société Britannique de Gastroentérologie de 2018, l'investigation initiale d'une maladie hépatique potentielle doit inclure la bilirubine, l'albumine, l'ALAT, la phosphatase alcaline et la GGT, ainsi qu'une numération formule sanguine complète si elle n'a pas déjà été effectuée dans les 12 mois précédents (122).

- Le volume globulaire moyen (VGM) est augmenté par une consommation excessive et prolongée d'alcool. Après arrêt de la consommation, le retour à la normale nécessite plus de 3 mois du fait de la durée de vie des globules rouges (120 jours). Il peut être augmenté en cas de maladie chronique du foie quelle que soit l'étiologie. Il est modifié à la fois par l'atteinte hépatique et par l'alcoolisation (30).

- La gammaglutamyltransférase (GGT) est une enzyme membranaire présent dans de nombreux organes : rein, foie, pancréas. La GGT plasmatique est d'origine hépatique. Elle peut être élevée du fait de l'induction par d'autres agents que l'alcool (médicaments, syndrome métabolique, dyslipidémie, diabète, obésité, hyperthyroïdie) et en cas de cholestase. L'augmentation de la GGT signe la chronicité de la consommation d'alcool. La valeur absolue de la GGT n'est pas représentative de la quantité d'alcool consommée. On estime que 60 % des buveurs excessifs ont une GGT élevée (sensibilité médiocre) mais la sensibilité passe à 85 % s'il y a une hépatopathie associée ; les valeurs de GGT sont alors plus élevées que celles du malade d'alcool à foie sain.

- Les transaminases sont des enzymes traduisant une souffrance des cellules hépatiques mais aussi du muscle cardiaque. En cas de souffrance d'origine hépatique, leur augmentation porte essentiellement sur les ASAT. Elles peuvent être normales ou n'être que peu élevées (<5 fois la norme) lors d'hépatite alcoolique. Le ratio ASAT/ALAT semble être un indice pertinent pour distinguer l'hépatite stéatosique non alcoolique (NASH) de l'hépatite alcoolique. Un ratio inférieur à 1 est en faveur d'une NASH, tandis qu'un ratio supérieur à 2 suggère fortement une hépatite alcoolique. Malgré cela, le rapport ASAT/ALAT peut être supérieur à 1 lors de n'importe quelle maladie chronique du foie, et en particulier de cirrhose virale C. Toutes les maladies hépatobiliaires peuvent être responsables d'une augmentation modérée des transaminases (ASAT et ALAT < 5-10 fois la normale)

- La carbohydre-déficiente transferrine (CDT) est un marqueur plus spécifique de la consommation d'alcool élevée et chronique que les marqueurs conventionnels. La CDT apparaît comme un outil de choix pour le diagnostic précoce des consommateurs à risque, pour le dépistage des patients dépendants à l'alcool avec des GGT normales (concerne 25% des alcooliques), ainsi que pour le suivi du maintien de l'abstinence et le diagnostic des rechutes. Il a une sensibilité supérieure à celle de la GGT. Elle peut être faussement élevée lors d'hépatite chronique non alcoolique, et rester dans les limites de la norme malgré un abus quotidien d'alcool pendant plusieurs semaines.

- Le taux de prothrombine (TP) est un bon marqueur de fibrose hépatique plus que d'insuffisance hépatique au cours des hépatopathies chroniques. Il diminue de façon progressive en parallèle du degré de fibrose, de manière plus précoce que l'albumine. Le taux de prothrombine a une bonne performance diagnostique de cirrhose (86 %) pour une valeur seuil de 80 % dans les hépatopathies d'origine alcoolique (127,131).

- L'hypertension portale s'accompagne d'un hypersplénisme (thrombopénie le plus souvent, leucopénie ou anémie sont moins fréquentes). La diminution des plaquettes est un bon marqueur d'hypertension portale.

L'insuffisance hépatique se traduit par (42) :

- une diminution des facteurs de coagulation (taux de prothrombine et facteur V) ;
- une élévation de l'INR
- une diminution de l'albumine
- une élévation de la bilirubine

Ces examens biologiques ont une sensibilité moyenne qui n'excède pas 60 à 80 %. Leur spécificité est en revanche meilleure et se rapproche des 90-95 % (118).

Les scores de fibrose hépatique (39,118,132,133) :

L'EASL en 2018 recommande que le dépistage de la fibrose hépatique ne repose pas uniquement sur les tests de fonction hépatique (GGT, les transaminases...) mais aussi sur la réalisation d'un score de fibrose (39).

Les scores de fibrose, calculés à partir d'algorithmes utilisant plusieurs paramètres directs ou indirects de fibrose déterminés simultanément, ont été développés afin d'améliorer les performances diagnostiques des tests pris individuellement. Dans la MAF, la place de ces marqueurs non invasifs est moins bien définie qu'en cas d'hépatite chronique C.

Ces scores de fibrose n'ont pas été développés spécifiquement pour la maladie alcoolique du foie. Ils ont été créés pour le dépistage de la fibrose dans les maladies chroniques de foie pour certaines étiologies. C'est le cas du FIB-4, initialement développé pour prédire une fibrose significative chez les patients atteints de co-infections du virus de l'immunodéficience humaine et de l'hépatite C (134).

Les tests sanguins d'évaluation de la fibrose les plus utilisés sont les suivants : Fibrotest, Fibromètre, Hépatoscore, ELF, PGAA et FIB-4. L'intérêt de ces marqueurs est qu'ils sont disponibles facilement sur un simple prélèvement sanguin. Mais ils ne sont pas tous remboursés. Ils ont tous d'excellentes performances pour diagnostiquer la cirrhose avec des spécificités proches de 95 % et des sensibilités comprises entre 50 et 70 % (118).

La performance diagnostique des 3 tests que sont le Fibrotest, le Fibromètre et l'Hépatoscore sont similaires pour le dépistage d'une fibrose modérée à sévère et d'une cirrhose en comparaison avec la biopsie hépatique. Ils ont démontré une excellente précision diagnostique pour identifier la fibrose et la cirrhose avancée dans la MAF (135). Ils ne sont cependant pas validés dans la MAF et nécessitent une confirmation par des études de qualité (133). L'inconvénient de ces tests est qu'ils sont brevetés, donc coûteux, ce qui rend leur usage courant à grande échelle peu réalisable (136). Le prix des biomarqueurs Fibrotest®, Fibromètre® et Hepascore® étaient de 37,8 € en 2018 (137).

Selon les recommandations de la Société Britannique de Gastroentérologie de 2018, les tests de première intention doivent utiliser soit la fibrose-4 (FIB-4), soit le score de fibrose NAFLD, moins coûteux. Des logiciels de calcul du FIB-4 et du NAFLD score devraient être intégrés dans tous les systèmes informatiques de soins primaires. Les buveurs nocifs devraient subir une stratification des risques avec une évaluation clinique et une élastographie. Les patients doivent être référés vers des soins secondaires s'il existe des signes de maladie hépatique avancée en présence de cirrhose ou d'hypertension portale, ou de FibroScan® pathologique (> 16 kPa) (122).

La recommandation actuelle de la société britannique de gastro-entérologie est de dépister les maladies hépatiques avancées par sous-groupe :

- En utilisant le FibroScan® chez les patients qui boivent à des niveaux nocifs (400 g/semaine chez les hommes et 280 g/semaine chez les femmes)
- Pour les autres patients, l'administration du questionnaire AUDIT C parallèlement à une intervention brève est recommandée dans un premier temps

Un essai contrôlé randomisé de 2019 publié par la revue Cochrane évalue les valeurs diagnostiques des marqueurs indirects non invasifs de la fibrose hépatique: APRI, GAPRI, Forns, FIB-4, Age-Platelet et Hepascore chez les patients avec une dépendance à l'alcool. Le

stade de fibrose a été évalué sur la base du Fibrotest. L'étude a conclu que l'indice de Forns atteignait une précision diagnostique optimale (100%) et une puissance diagnostique idéale pour la détection de la fibrose chez ces patients (132).

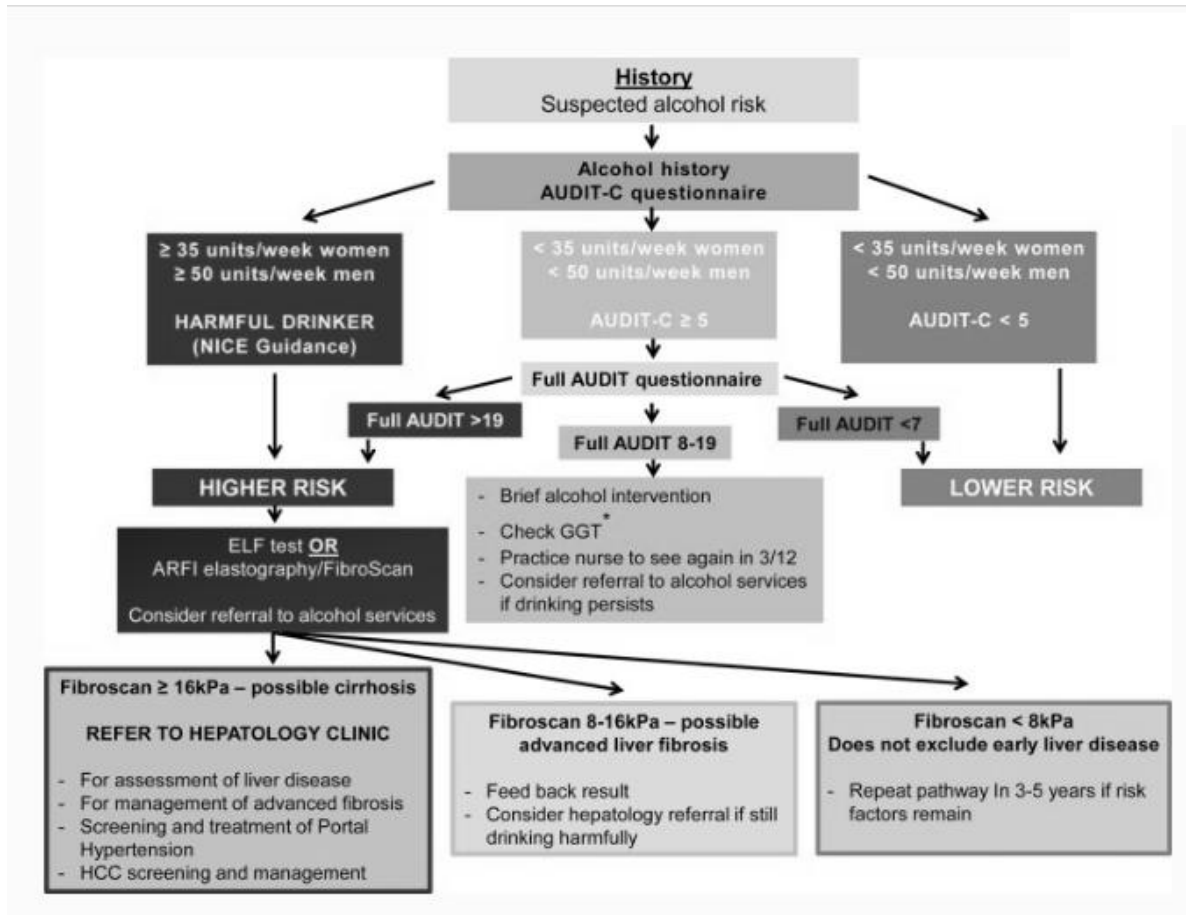


Figure 11 : Schéma de prise en charge des consommateurs d'alcool à risque d'hépatopathie (122)

Proposition avec l'index FIB-4, e-LIFT et Forns:

Nous proposons dans le cadre de cette thèse des suggestions de plan de dépistage de fibrose avancée et de cirrhose accessibles en soins primaires.

Sur le plan général de la maladie chronique du foie, une étude française de grande ampleur publiée par Boursier en 2017 a émis une proposition d'algorithme. Ce schéma par étapes utilise un test de première intention rapide. Il permet de classer les patients pouvant être suivi par leur médecin traitant et ceux nécessitant un avis spécialisé. Lorsque le test est positif, un test diagnostique plus performant sera réalisé pour décider si le patient doit être confié à un spécialiste (138) :

- Dans un premier temps, le FIB-4 a été évalué. L'index FIB-4 est un biomarqueur de fibrose hépatique avancée, il est d'utilisation large car moins onéreux que les autres marqueurs cités et disponible en ambulatoire. Il est calculé avec l'âge, les transaminases et le taux de plaquettes. La formule mathématique est très diffusée sur internet et sur les applications mobiles disponibles gratuitement. Le prix d'un index FIB-4 était de 6,75 € en 2018.

- Le easy Liver Fibrosis Test (eLIFT) est un test sanguin simple et peu coûteux, ces paramètres comprennent : l'âge, le sexe, le GGT, l'ASAT, le TP et le taux de plaquettes. Il a été développé dans le cadre de cette étude pour identifier les patients à risque nécessitant une évaluation avec des tests non-invasifs. Il peut être calculé rapidement notamment par des applications ou sites internet gratuits, ou simplement en faisant la somme avec le tableau suivant :

Table 2. The easy liver fibrosis test (eLIFT).

Item	Points
Age (years)	
<40	0
≥40	3
Gender	
Female	0
Male	1
AST (IU/L)	
<35	0
35–69	2
≥70	4
GGT (IU/L)	
<35	0
35–89	1
≥90	2
Platelets (g/L)	
250≤	0
170–249	1
<170	4
Prothrombin time (%)	
97≤	0
84–96	2
<84	4

Tableau 8 : The easy liver fibrosis test (eLIFT) (138)

En termes de sensibilité et spécificité, le FIB4 et l'eLIFT sont significativement similaires.

- Dans un second temps, l'étude a concerné le diagnostic spécialisé avec l'algorithme FibroMeterVCTE (combinaison de la mesure d'élasticité hépatique du FibroScan® avec les données cliniques du patient (âge, sexe) et les résultats des 5 paramètres sanguins (numération plaquettaire, TP, ASAT, Alpha-2-macroglobuline, GGT)). Les différences de sensibilité et spécificité dans le groupe alcool ont été gommées après l'utilisation de l'élastographie combinée au score e-LIFT. Cela suggère que l'eLIFT-FMVCTE pourrait être utilisé pour le dépistage de la fibrose avancée chez les patients alcooliques, mais au prix d'un taux plus élevé de patients nécessitant un test de deuxième ligne (138).

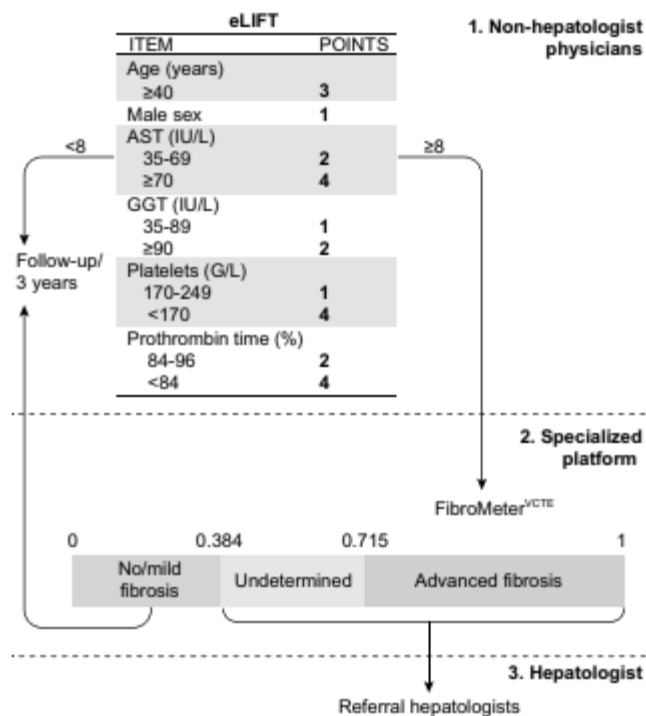


Fig. 2. New eLIFT-FM^{VCTE} algorithm. A combination of the eLIFT (first-line "simple" test) and the FibroMeter^{VCTE} (second-line "diagnostic" test) in a stepwise manner.

Figure 12 : Schéma de proposition de prise en charge pour le diagnostic de cirrhose et fibrose avancée (non spécifique de la MAF) (138)

Une étude française de 2019 montre l'intérêt du FIB-4 et/ou du score e-LIFT pour un dépistage de la fibrose hépatique en population générale. Ces tests réalisés à partir de bilans biologiques de routine sur une population de 29 700 patients, ont montré que 58 % des sujets avaient une fibrose significative non prise en charge par un hépatologue (137).

Une étude française de 2020 évalue l'utilisation du score eLIFT en soins primaires afin d'éviter une orientation vers le spécialiste en hépatologie inutile chez les patients atteints de maladie stéatosique non alcoolique du foie (NAFLD) et/ou avec maladie alcoolique du foie. Le FibroMètreVCTE, qui associe le résultat du FibroScan[®] et les marqueurs du FibroMètre, était considéré comme le test non-invasif de fibrose de référence. La valeur prédictive négative de FIB4 et eLIFT était > 80% quelle que soit la cause sous-jacente de la maladie hépatique chronique. L'utilisation de ce test a permis de diminuer par trois l'orientation inutile au spécialiste. Il a été démontré que le pronostic hépatique à moyen terme des patients avec FIB-4 <1,30 ou eLIFT <8 est excellent dans la maladie hépatique chronique de manière générale (139). Utilisés comme évaluation de première intention dans la NAFLD et l'ALD, les scores eLIFT et FIB-4 identifient les patients à risque de fibrose hépatique avancée qui nécessitent une évaluation hépatique plus spécialisée (140).

L'étude Nice LIFT vise à évaluer la faisabilité d'un dépistage systématique par test eLIFT de la fibrose hépatique dans la population de sujets adultes non porteurs de pathologie hépatique chronique connue/déjà explorée, consultant en médecine générale. Cette étude pourrait permettre d'évaluer les seuils diagnostiques de manière prospective à large échelle. Dans cette étude, ils considèrent qu'un score FIB-4 ≥ 2 chez les sujets ≥ 65 ans et $\geq 1,3$ chez ceux de 45-64 ans permet de repérer une fibrose. Au-delà de ces seuils, ils recommandent de s'adresser le patient à un hépatologue ou de réaliser un FibroScan. C'est une étude prospective multicentrique menée par un échantillon de 40 médecins généralistes exerçant dans les Alpes Maritimes (142).

Imagerie:

- Echographie

En cas d'anomalies des tests sériques, une échographie doit être pratiquée (39,42).

L'échographie doit être systématique en cas de diagnostic de cirrhose. Les anomalies échographiques associées à la cirrhose sont une irrégularité des contours du foie, une dysmorphie avec une atrophie de certains secteurs (souvent le lobe droit), une hypertrophie d'autres secteurs (souvent le lobe gauche) et des signes d'hypertension portale : une ascite, une augmentation de la taille de la rate, la présence de voies de dérivation (39, 42).

Une étude Cochrane de 2016 étudie la précision diagnostique de l'échographie pour la détection de la présence ou l'absence d'une cirrhose chez les personnes atteintes de MAF par comparaison à la biopsie du foie. Les auteurs de la revue ne sont pas en mesure de recommander l'utilisation de l'échographie comme outil de diagnostic d'une cirrhose du foie chez les personnes atteintes d'une MAF car les données obtenues pour l'étude étaient insuffisantes pour l'analyse (143). Les méthodes d'imagerie, en particulier l'échographie, ont comme limite le morphotype des patients (39, 70).

L'échographie abdominale couplée à l'étude doppler de la vélocité porte a une bonne performance diagnostique pour la détermination d'une fibrose extensive ou d'une cirrhose. Elle reste inférieure à la performance diagnostique des marqueurs sériques et elle est insuffisante pour un stade intermédiaire de fibrose (144).

L'IRM de diffusion montre des résultats intéressants et prometteurs pour le diagnostic de cirrhose avec une bonne corrélation avec le score de Child-Pugh et le dosage de l'acide hyaluronique. Cependant, pour le diagnostic de fibrose débutante, aucune de ces techniques n'a d'intérêt (144).

- Elastométrie

Le FibroScan[®] est un outil de dépistage de la fibrose hépatique de plus en plus utilisé en France. Il consiste en des modules d'élastographie associés à des échographes.

Il existe différents types d'élastographie impulsionnelle. Ces techniques sont actuellement uniquement validées par la HAS pour la prise en charge de l'hépatite C. Cette technique est basée sur la mesure par ultrasons de la vitesse de propagation dans le foie d'une onde mécanique permettant d'estimer un coefficient d'élasticité. Mais peu de centres sont actuellement équipés de cet appareil. Il est difficile d'obtenir un résultat en cas d'obésité. On note une surestimation des résultats observés au cours d'une hépatite en phase aiguë (130).

La performance de l'élastographie pour identifier la cirrhose est très bonne et légèrement supérieure à celle des tests sanguins. Dans les maladies hépatiques liées à l'alcool, les évaluations FibroScan® de la fibrose hépatique doivent prendre en compte les concentrations d'ASAT et de bilirubine en utilisant des seuils de rigidité hépatique spécifiquement ajustés. Une méta-analyse récente a souligné le rôle important de la consommation excessive d'alcool et de l'élévation des transaminases dans l'augmentation « artificielle » de l'élasticité. Il est donc important d'interpréter le chiffre d'élastométrie à la lumière du bilan biologique et des jours s'étant écoulés depuis l'arrêt de la consommation d'alcool (39,145). La stéatose influence également les résultats du FibroScan® en surestimant la fibrose pour les faibles surcharges de fibrose (fibrose < F3).

Une étude française a étudiée l'intérêt du FibroScan® en médecine générale dans le dépistage d'une fibrose hépatique chez des patients alcoolo-dépendants. Elle montre que le FibroScan® devrait être un examen complémentaire prescrit en Médecine Générale afin de dépister très rapidement une fibrose hépatique. Une fibrose sévère (F3-F4) chez 20 % de patients alcool dépendants, n'ayant pas cliniquement de signe en faveur d'une hépatopathie chronique semble exister. Chez ces patients, une baisse des plaquettes (< 210 000/mm³) et un taux de prothrombine inférieur à 77 % sont deux éléments biologiques d'orientation qui peuvent inciter le médecin traitant à la réalisation d'un FibroScan® pour dépister une fibrose sévère. Cela montre des pistes de réflexion pour une utilisation future (146,147).

On pourrait utiliser l'algorithme combinant le test sanguin et l'élastographie pour le diagnostic de fibrose (148).

Une récente revue systématique de la Cochrane, suggère que l'élastographie peut être utilisé comme une méthode diagnostic permettant d'exclure une fibrose ou une cirrhose sévère chez les patients avec une MAF, en utilisant des seuils de 9,5 et 12,5 kPa, respectivement. Cependant, les auteurs soulignent la nécessité de précautions sur l'utilisation des seuils actuellement recommandés car ils ne sont pas suffisamment validés et parce qu'il existe un risque de surestimation des valeurs chez les patients non abstinents de la consommation d'alcool (149).

c) Les complications du tabac

➤ *Cancer broncho-pulmonaire*

- Définition

Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) comporte 2 types histologiques (37) :

- Les cancers « non à petites cellules » qui représentent 80 % des cas, majoritairement représentés par les adénocarcinomes. Ils se situent en périphérie du poumon. Ils sont potentiellement résecables chirurgicalement. Si le patient est opérable, une chirurgie d'exérèse est proposée car elle représente la meilleure chance de guérison. Un traitement post-opératoire par une chimiothérapie adjuvante et/ou une radiothérapie médiastinale peut être proposé en cas d'atteinte ganglionnaire.

- Les cancers « à petites cellules » dans 15 % des cas. Ils sont localisés aux voies aériennes proximales et au médiastin, entraînant une compression extrinsèque de l'arbre bronchique et des syndromes de compression médiastinale. Il est fréquent d'observer un syndrome paranéoplasique. Son traitement est uniquement médical par chimiothérapie et parfois radiothérapie.

Son pronostic dépend principalement du stade de la tumeur, de son caractère résecable ou non, du type histologique et du profil moléculaire. La rapidité de la prise en charge et l'état général du malade influencent également le pronostic (150). La survie à 5 ans tous stades confondus est de 17 % (37,150).

Association au tabac:

Le principal facteur de risque du CBP est le tabac, 90 % lui sont attribués. Les facteurs de risque les plus importants en termes de carcinogénèse sont l'âge de début du tabagisme et sa durée. La notion de paquet année n'est pas un bon évaluateur du risque. Il n'y a pas de seuil au-dessous duquel fumer n'expose pas à un risque accru de CBP (37).

Après l'arrêt du tabac, le risque décroît mais ne revient jamais au niveau de celui du non-fumeur. L'abandon du tabac est bénéfique à tout âge. Après 10 ans d'arrêt, le risque de cancer broncho-pulmonaire diminue de moitié (12,154).

Les autres facteurs de risque sont : exposition passive au tabac, antécédents de maladie pulmonaire obstructive chronique (BPCO et emphysème principalement), exposition antérieure à l'amiante ou à d'autres carcinogènes connus, exposition professionnelle à la poussière ou à des particules microscopiques, antécédents familiaux ou personnels de cancer (surtout du cancer broncho-pulmonaire, de la tête et du cou), silicose et tuberculose (155).

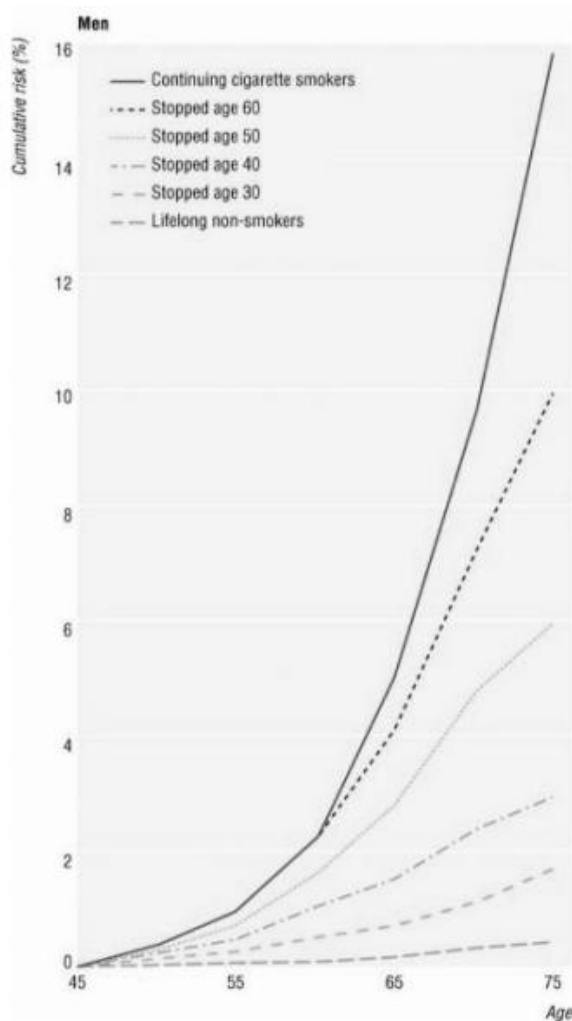


Figure 13 : Schéma de l'effet de l'arrêt du tabac sur le risque du CBP selon l'âge, issu du Collège de pneumologie (37)

Il est estimé que l'exposition passive au tabac augmente le risque de CBP de 30 % chez le conjoint d'un fumeur, le tabagisme passif serait responsable du quart des CBP des non fumeurs (37).

- Epidémiologie

Avec plus de 49 000 nouveaux cas par an en France, et plus de 31 000 décès par an en 2017, le CBP est la 1ère cause de mortalité par cancer en France, il représente 20 % des décès par cancer. C'est le 2ème cancer en termes d'incidence chez l'homme et le 3ème chez la femme. L'incidence est actuellement stable chez l'homme et en augmentation chez la femme, elle a triplé depuis les années 1990, en lien avec l'augmentation de la consommation tabagique (157). Il faut environ 20 ans pour que le cancer se développe et devienne cliniquement détectable à partir du début de l'exposition tabagique (156). L'âge moyen du diagnostic est de 66 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme.

- Diagnostic

Plus de 75 % des CBP sont diagnostiqués à un stade avancé :

- 25 % des cancers sont diagnostiqués à un stade localement avancé (stade III)
- 57 % à un stade métastatique (stade IV).

Ceci est expliqué par le caractère indolore des lésions bronchiques et pulmonaires, des symptômes révélateurs non spécifiques et qui n'apparaissent que lorsque des organes centraux (bronches ou vaisseaux) ou périphériques (paroi) sont touchés, ou en cas de métastases (37).

Les facteurs qui peuvent retarder l'adressage au spécialiste ou la pose d'un diagnostic de CBP sont la peur d'un diagnostic de cancer, la non-reconnaissance des signes et symptômes évoquant un CBP, les comorbidités, les tests consécutifs multiples en soins primaires, la confiance excessive dans les radiographies pulmonaires pour poser un diagnostic de CBP, l'absence de suivi des résultats d'imagerie et l'aiguillage initial à un médecin non pneumologue (155).

Comme il n'existe actuellement pas de recommandation de dépistage par la HAS en France, les leviers d'action sont la prévention par l'arrêt du tabagisme et un diagnostic précoce permettant ainsi une chirurgie curatrice. Le médecin généraliste a donc un rôle majeur et central dans l'accompagnement au sevrage tabagique et dans la vigilance devant une symptomatologie qui peut être banale et non spécifique (157).

Le collègue des médecins généralistes canadiens a publié des recommandations pour un diagnostic précoce du CBP par le médecin généraliste, qui sont (155) :

- Une radiographie pulmonaire est recommandée dans les 48 heures pour tout signe et symptôme faisant suspecter un CBP : hémoptysie, apparition d'un hippocratisme digital, lymphadénopathie suspecte, dysphagie, manifestations évoquant des métastases ayant atteint les poumons ou originaires des poumons, manifestations évoquant des syndromes paranéoplasiques.
- Une radiographie thoracique est indiquée si un signe ou symptôme inexplicé persiste plus de 3 semaines parmi : toux, perte pondérale ou perte d'appétit, dyspnée, douleur au thorax ou dans les épaules, anomalies à l'auscultation pulmonaire (crépitations ou respiration sifflante), enrouement. Les patients qui présentent des facteurs de risque connus peuvent être adressés avant ce délai de 3 semaines.
- Les patients ayant une atteinte respiratoire chronique sous-jacente (telles que la BPCO) ont une indication radiologique dans les 3 semaines si les symptômes se modifient de façon inexplicée.
- Il y a indication d'adresser le patient au spécialiste et de faire réaliser un scanner des poumons dans un délai maximal de 2 semaines si le patient présente un critère parmi: anomalies sur la radiographie pulmonaire (nodules pulmonaires, infiltrats interstitiels, foyer de consolidation ou épanchement non guéris malgré un traitement, adénopathie hilare médiastinale, maladie fibro-apicale possiblement une tuberculose, élévation

inexpliquée du diaphragme), radiographie normale jumelée à de forts soupçons de CBP en fonction du jugement clinique

Clinique:

Le plus souvent, le diagnostic de CBP est évoqué devant la présence ou la persistance de symptômes respiratoires (toux, dyspnée, hémoptysie, etc.), en particulier chez un fumeur ou un ancien fumeur. D'autres signes peuvent être révélateurs, notamment une symptomatologie extra-pulmonaire liée à une métastase (cérébrale, osseuse, hépatique) ou à un syndrome paranéoplasique. Une altération inexplicée de l'état général peut alerter, de même que le diagnostic d'une maladie thromboembolique sans circonstance favorisante. La découverte peut également être fortuite sur une imagerie réalisée pour une autre indication (150).

Une vigilance particulière doit être portée à des symptômes moins fréquents qui témoignent parfois d'un envahissement locorégional, en particulier :

- Un œdème de la base du cou, une circulation veineuse collatérale, une turgescence jugulaire, un œdème palpébral prédominant le matin (syndrome cave supérieur)
- Une dysphonie
- Une douleur thoracique
- Un syndrome de Pancoast Tobias associant une névralgie cervico-brachiale C8-D1 et des troubles sympathiques avec un myosis, un ptosis et une énoptalmie (syndrome de Claude Bernard Horner) pouvant révéler une tumeur de l'apex
- Un syndrome paranéoplasique, notamment un hippocratisme digital récent avec arthralgies inflammatoires (syndrome de Pierre-Marie), une hyponatrémie par une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, ou une fièvre isolée. (158).

Imagerie:

-Radiographie

Devant tout signe d'appel chez un fumeur de 40 ans, la HAS recommande comme examen initial une radiographie pulmonaire de face et profil qui doit être réalisée dans les meilleurs délais. Une radiographie thoracique normale n'élimine pas le diagnostic de CBP. Les performances de la radiographie sont limitées, mais son intérêt est d'être facile d'accès, permettant une première orientation rapide (37,158).

-Scanner ou tomodensitométrie

En cas de radiographie anormale ou de forte suspicion clinique de cancer malgré une radiographie normale, un scanner thoracique injecté, avec coupes abdominales hautes (foie, surrénales) est indiqué.

Le scanner est un outil de base pour le diagnostic et la stadification. Il doit être réalisé avant la bronchoscopie (orientation topographique des prélèvements) et donne des précisions sur la lésion primitive, sa topographie, sa localisation hilare centrale ou périphérique, son caractère systématisé, rétractile ou non rétractile, ses rapports avec les structures avoisinantes de la paroi thoracique, de la plèvre et du médiastin. La TDM donne des précisions sur l'extension ganglionnaire (hiliaire, médiastinaux, sous-carinaux) et peut montrer des métastases (pulmonaire, pleurales, hépatiques, surrénales, costales, vertébrales) (37).

En cas d'anomalie radiologique thoracique ou de forte suspicion clinique de cancer malgré une imagerie normale, il est essentiel d'organiser dans les plus brefs délais une consultation spécialisée : pneumologue, oncologue, chirurgien thoracique etc (150).

Biologie:

Il n'existe pas d'indication pour le dosage de marqueurs tumoraux sériques à visée diagnostique. Des examens biologiques sont par contre nécessaires avant la réalisation du bilan d'imagerie comme le présente ce tableau de l'institut national du cancer (157).

BILAN INITIAL DEVANT UNE SUSPICION DE CANCER BRONCHOPULMONAIRE	
Biologie	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fonction rénale (avant la TDM avec injection de produit de contraste) ■ Bilan d'hémostase (TP, TCA, plaquettes) éventuellement (en vue des prélèvements à visée histologique) ■ Autres examens en fonction des symptômes
Imagerie	<ul style="list-style-type: none"> ■ Radiographie de thorax (face et profil) ■ TDM thoracique avec injection de produit de contraste, avec coupes abdominales supérieures en cas de forte suspicion de cancer bronchopulmonaire

Tableau 9 : Schéma issu du référentiel pour les médecins généralistes « Outil pour la pratique » Cancer Broncho Pulmonaire de l'Institut National du Cancer, 2016 (157)

Le diagnostic positif du CBP repose sur l'obtention d'une preuve histologique obtenue par ponction ou biopsie selon la localisation (endoscopie bronchique, ponction trans-thoracique) (37). Le diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique de biopsies prélevées chaque fois que possible lors d'une fibroscopie (157).

- Dépistage

Une revue Cochrane de 2013 cherche à déterminer l'impact du dépistage du CBP sur sa mortalité. Basée sur plusieurs études randomisées, elle démontre que le dépistage par radiographie pulmonaire, quelque soit sa fréquence chez les fumeurs et les non-fumeurs et la cytologie des expectorations n'est pas efficace pour réduire la mortalité par CBP et ne peut être recommandé pour la pratique clinique (156).

La capacité du scanner à faible dose à détecter le CBP à un stade précoce et résecable est démontrée dans une vaste étude de 2006. Cette étude portant sur plus de 30 000 personnes

à risque dépistées par scanner a montré que 85% des CBP détectés lors du dépistage étaient au premier stade du cancer, soit une lésion intra-pulmonaire et inférieure ou égale à 3 cm (stade 1). Les patients qui ont subi une résection chirurgicale avaient un taux de survie estimé à 92 % à 10 ans (151).

Les études qui s'intéressent au dépistage du CBP utilisent le scanner à faible dose car dans le cadre d'un dépistage qui soumet des individus asymptomatiques régulièrement à une dose de rayons X, il est en effet primordial de la réduire au strict nécessaire. Il n'y a cependant pas de niveau de dose défini.

Un large essai contrôlé randomisé américain de 2000 à 2010 nommé « national lung screening trial research (NLST) », a été le premier essai randomisé à comparer le dépistage du CBP par radiographie versus scanner thoracique à faible dose. C'est un essai de grande ampleur avec 50 000 patients randomisés. Le dépistage était réalisé une fois par an, trois ans de suite, avec un suivi de cinq ans minimum. La population étudiée était à risque : fumeurs à plus de 30 paquets-années, de 55 à 74 ans, actifs ou sevrés depuis moins de 15 ans. Les patients aux antécédents de CBP étaient exclus. Les nodules de plus de 4 mm faisaient l'objet d'un suivi et/ou d'investigations complémentaires. Le dépistage annuel par tomodensitométrie à faible dose a démontré une diminution du taux de mortalité par CBP de 20 % par rapport à la radiographie pulmonaire chez ces individus à haut risque et une mortalité globale diminuée de 6.7 %. Il est à noter que les scanners de l'étude NLST de 2000 à 2010 étaient réalisés à des doses plus irradiantes qu'actuellement (159,160).

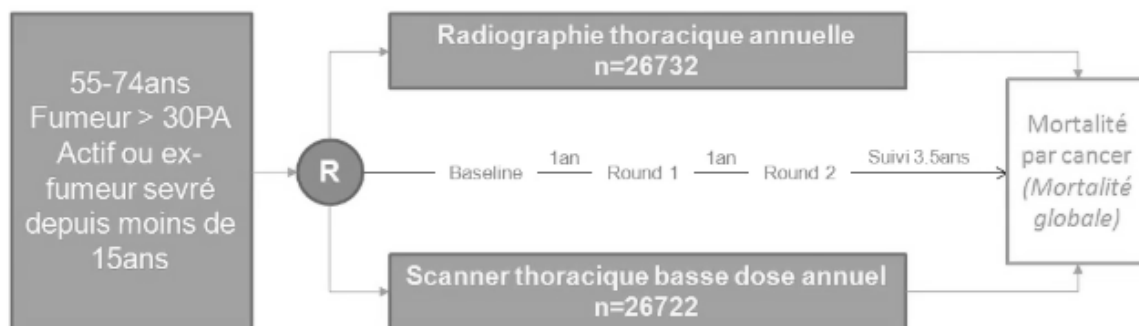


Figure 14 : Schéma de présentation du Pr Couraud sur l'étude NLST (161)

L'étude Cochrane de 2013 conclue que le dépistage annuel par tomodensitométrie à faible dose est associé à une réduction de la mortalité par CBP chez les fumeurs à haut risque, mais que des données supplémentaires sont nécessaires sur le coût efficacité et la balance bénéfique/risque d'un dépistage dans les différents groupes à risque. Selon les auteurs, le dépistage par scanner est associé à un nombre élevé de faux positifs, cette faible spécificité pouvant être un obstacle à la mise en place d'un dépistage. Les recherches futures devraient se concentrer sur l'élaboration de stratégies visant à cibler le dépistage par tomodensitométrie sur les populations à très haut risque en tenant compte non seulement du tabagisme, mais aussi de la présence d'une BPCO, de l'emphysème et d'autres facteurs de risque cliniques. Les études

analysées étant non contrôlées, elles sont suspectes de biais de dépistage tels que le délai et le surdiagnostic, qui se combinent et augmentent l'évaluation de la survie. Le surdiagnostic conduit à un traitement excessif (47). Les méfaits associés au traitement excessif comprennent la morbidité et la mortalité liées à la résection du CBP et les répercussions psychologiques associées à un diagnostic de CBP (156).

En France, un groupe d'experts multidisciplinaire a recommandé ce dépistage à titre individuel en 2012. La population cible comprend des sujets âgés de 55 à 74 ans, fumeurs ou ayant des antécédents de tabagisme depuis 30 ans. Les sujets doivent en parallèle recevoir une information sur le sevrage tabagique (162).

La HAS a publié, en 2016, un rapport sur l'évaluation de la pertinence du dépistage du CBP en France chez les fumeurs. Les études publiées font référence au scanner thoracique à faible dose. Les préjudices associés au dépistage du CBP, tels que le surdiagnostic, la chirurgie des lésions bénignes, les préjudices psychologiques et l'exposition aux rayonnements, doivent être acceptables avant la mise en œuvre du dépistage. Dans le cadre d'un dépistage, les personnes seront exposées à des radiations de façon répétée et sur une période potentiellement longue, avec une irradiation d'une large part du thorax et donc des seins chez les femmes, mais le risque de cancers radio-induits dû aux expositions répétées est toutefois difficile à mesurer dans ce contexte. Les auteurs répondaient négativement et soulignaient l'insuffisance du niveau de preuve (163).

Dans son rapport de 2016, la HAS considère donc que, chez les personnes qui fument beaucoup ou qui ont beaucoup fumé, les conditions de qualité, d'efficacité et de sécurité nécessaires à la réalisation du dépistage du CBP par tomodensitométrie thoracique à faible dose ne sont pas réunies. Elle a considéré que l'efficacité du dépistage pour diminuer la mortalité dans le contexte français n'était pas établie et que les inconvénients de ce dépistage étaient nombreux alors que ses bénéfices étaient incertains. Elle estimait que la maladie était difficilement détectable à un stade précoce à cause de sa rapidité d'évolution ; et que l'examen de dépistage par scanner thoracique génère trop de faux positifs. Il est également pointé du doigt que les possibilités de traitements étaient restreintes, même à un stade précoce, et que la réduction de la mortalité grâce au dépistage n'est pas établie (163).

L'étude NELSON (Nederlands-Leuven Screening ONderzoek) belgo-néerlandaise est la 2^e étude randomisée avec une grande population s'intéressant au dépistage du CBP, incluant 15 448 personnes. Les participants ont été répartis aléatoirement en deux groupes dont l'un a bénéficié d'un dépistage et l'autre non. Le suivi a été de 10 ans, débuté en 2004. Le bras scanner comprend un scanner à l'inclusion, puis à 1 an, 3 ans et 5,5 ans. Le bras contrôle comprend des examens à la demande. Les critères d'inclusion étaient :

- des sujets âgés de 50 à 74 ans, avec une consommation tabagique > 10 cigarettes/jour pendant 30 ans ou plus de 15 cigarettes/jour pendant 25 ans et si sevrés, depuis moins de 10 ans.
- les critères d'exclusion étaient des problèmes de santé modérés ou graves et une incapacité à monter deux volées d'escaliers ; un poids corporel supérieur à 140 kg ; des

antécédents de cancer rénal, mélanome ou cancer du sein ; un diagnostic de cancer du poumon ou un traitement lié au CBP au cours des 5 dernières années ; un scanner thoracique passé au cours de la dernière année

Le design de l'étude a été différent pour le diagnostic positif puisque l'évolution des lésions de taille intermédiaire était contrôlée à 3 mois, réduisant le nombre de faux positif de 2/3.

L'utilisation du dépistage par scanner chez les hommes à risque élevé de CBP a entraîné une réduction de 26 % des décès par cancer du poumon chez les hommes après 10 ans de suivi. Chez les femmes, la réduction de mortalité est encore plus importante, comprise entre 39 et 61 % selon les calculs. Chez l'homme le bénéfice sur la mortalité par cancer se retrouve dès la 8^e année de dépistage. L'étude Nelson montre que, chez des sujets tabagiques à haut risque, la mortalité par CBP est significativement plus faible chez ceux qui ont subi un dépistage par TDM à faible dose avec évaluation volumétrique des nodules détectés à la randomisation et puis à 1 an, 3 ans et 5,5 ans que chez ceux qui n'ont subi aucun dépistage. On constate également que 69 % des cancers détectés était à un stade 1A ou 1B soit le moins avancé et le taux d'intervention chirurgicale était multiplié par 3 dans le groupe dépistage (67,7 contre 24,5%) (164).

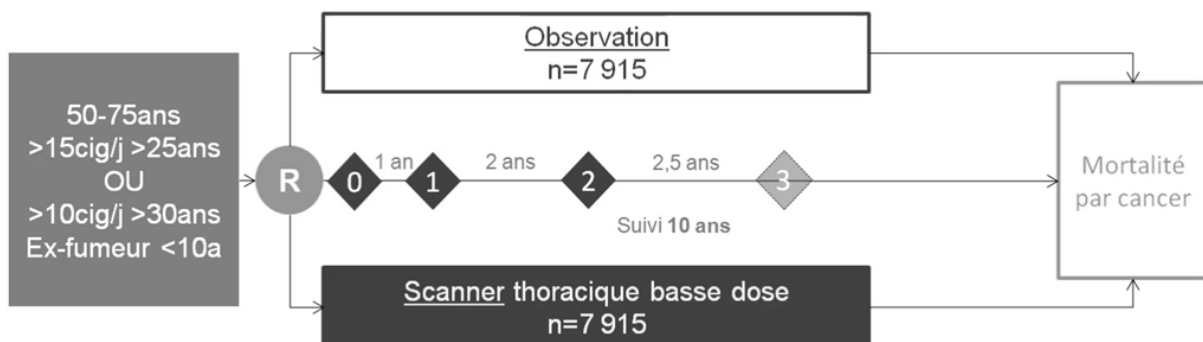


Figure 15 : Schéma de l'étude NELSON issu de la présentation du Pr Couraud (165)

La société européenne de pneumologie (European Respiratory Society) recommande en 2017 un dépistage du CBP par scanner faible dose pour les populations à haut risque. Une approche de stratification des risques est recommandée pour les futurs programmes utilisant le scanner, les personnes qui entrent dans des programmes de dépistage doivent recevoir une information claire sur les avantages et les inconvénients du dépistage et une proposition d'accompagnement au sevrage doit être faite à tous les fumeurs en cours. Une standardisation de l'algorithme de diagnostic radiologique avec critères de qualité doit être associée au dépistage. Selon eux, la planification de la mise en œuvre de ce dépistage dans toute l'Europe doit se faire dès que possible (166).

Ces deux études (NLST et Nelson) ont encouragé la mise en œuvre de programmes de dépistage du CBP dans plusieurs pays tels que les États-Unis, le Canada, l'Australie et la Grande-Bretagne. En Amérique du Nord, le US Preventive Service Task Force et le Canadian Task Force on Preventive Health Care recommandent ce dépistage ciblé pour les adultes âgés de 55 à 80 ans (Etat-Unis) et 74 ans (Canada) fumeurs ou anciens fumeurs qui ont arrêté au cours des 15 dernières années, avec une consommation supérieure à 30 paquets-années (167, 168).

Beaucoup d'autres études sont en cours, notamment européennes, mais souffrent d'un manque de puissance pour le critère principal de mortalité. Leurs critères diagnostiques, de population recrutée sur l'âge et les antécédents tabagiques sont hétérogènes. Un projet de regroupement des données européennes est en cours actuellement (165, 169).

Comme présenté par Pr Sébastien Couraud, les contre-arguments au dépistage du CBP qui étaient présentée notamment par la HAS sont pour la majorité discutables (161, 165):

- Un niveau de preuve faible n'est plus un argument, au vu des études de grandes ampleurs décrites ci-dessus que sont l'étude américaine NLST et l'étude néerlandaise Nelson.

- Le nombre de faux positifs critiqué dans l'étude NLST a été rattrapé par une modification de la méthodologie diagnostique dans l'étude Nelson, avec un contrôle de l'évolutivité à 3 mois des lésions classées comme intermédiaires, réduisant les faux positifs de 24,2 % dans l'étude NLST à 2,2 % dans l'étude NELSON et limitant les gestes invasifs inutiles. (169) Des outils prédictifs basés sur les caractéristiques des patients et des nodules peuvent également être utilisés pour déterminer la probabilité que les nodules pulmonaires détectés lors du scanner à faible dose soient malins, comme le montre une étude de 2013 (170).

- L'irradiation représentée par le scanner est un facteur qui s'améliore puisque les doses émises lors des scanners entre 2000 et l'étude NLST et les scanners pratiqués actuellement sont moindres. La limite reste que plus on baisse les irradiations, plus on fait régresser la qualité des images (171). L'effet des irradiations sur le risque de cancers radio-induits se retrouve principalement dans l'enfance et chez l'adulte jeune, comme le montre l'étude de 2007 (172). Cette tranche d'âge n'a pas d'indication au dépistage dans les dernières études. De plus, l'excès de risque de cancer lié au cumul d'irradiation est très inférieur au nombre de CBP détectés dans une population à risque (173). D'après une étude de 2017, se basant sur l'étude cosmos composée d'un scanner annuel pendant 10 ans, le nombre de cancer radio-induit sera de un pour 108 cancers détectés après 10 ans. D'après les auteurs, l'exposition cumulative par rayonnements liés au dépistage avec scanner à faible dose sur le risque de CBP peut être considérée comme acceptable compte tenu de la réduction substantielle de la mortalité associée au dépistage (173).

- La participation des populations cibles est questionnée. Une étude prospective multicentrique française à un seul bras qui a lieu entre mai 2016 et décembre 2018, nommée DEP KP80 a évalué la faisabilité d'une mise en place de ce dépistage dans le département de la Somme. Les critères d'inclusion sont ceux de l'étude NLST et l'interprétation des résultats selon l'étude NELSON. Les sujets ont été sélectionnés par des médecins généralistes ou des

pneumologues qui ont vérifié les critères d'inclusion et prescrit le scanner. Trois scanners à faible dose à un an d'intervalle ont été planifiés. Tous les médecins généralistes, pneumologues et radiologues de la Somme ont été sollicités par courrier pour participer à cette étude. Le taux d'adhésion au protocole était de 72,6 %, ce qui est prometteur par rapport à la participation particulièrement faible d'autres programmes de dépistage lancés en France (entre 30 et 50 % pour le cancer du côlon et du sein en 2016). Les résultats montrent que 67,7 % des cancers diagnostiqués étaient à un stade précoce, la majorité impliquant des résections limitées. Le taux de participation au dépistage a été de 66 %. Cette étude démontre la faisabilité et l'efficacité au niveau régional du dépistage organisé du CBP par scanner à faible dose en France (174, 175).

- Le coût est un argument majeur de discussion pour la mise en place du dépistage. Des études cout-efficacité dans différents pays comme l'Italie ou les Etats-Unis ont montré une rentabilité de la mise en place du dépistage. L'âge de fin d'éligibilité au dépistage y est discuté (176,177).

En France, selon les critères d'inclusion de l'étude Nelson, le nombre de sujet éligibles à ce dépistage serait de 1 650 588 à 2 283 993 en fonction du modèle. Le dépistage conduirait à diagnostiquer chaque année entre 3 600 et 10 118 cancers de stades I à II. Selon les auteurs d'une étude de modélisation de 2015, le coût d'un tel dépistage pourrait être financé par une augmentation de 0,05 à 0,10 € du prix du paquet de cigarette (178).

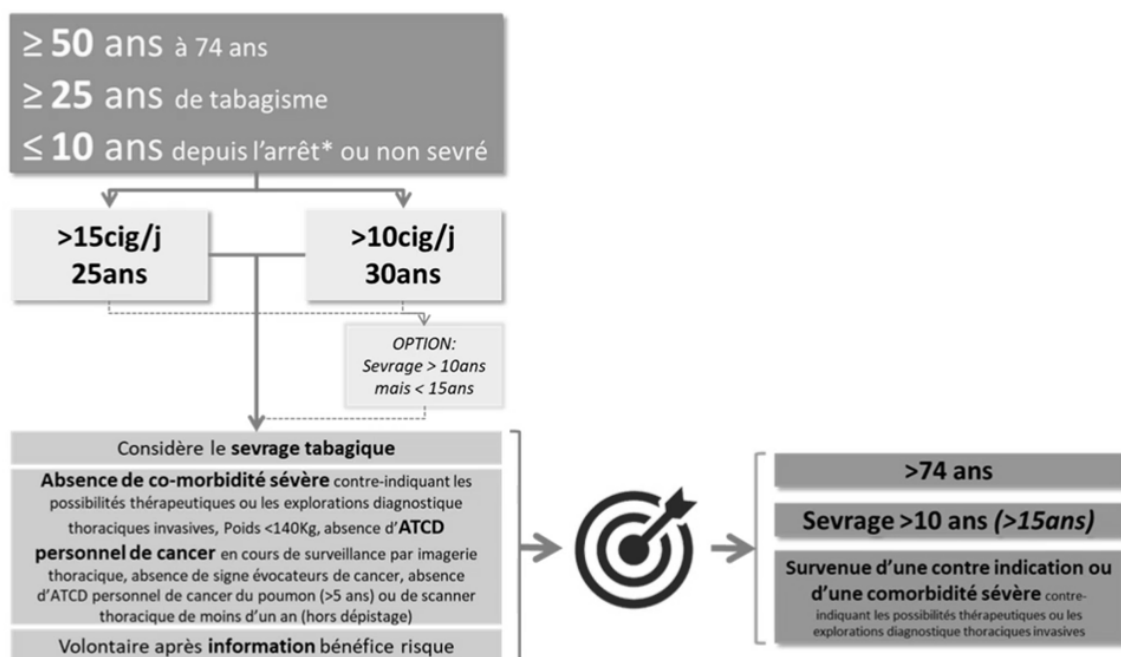


Figure 16 : Eligibilité actuelle à un dépistage en France, d'après les résultats des études par le Pr Couraud (165)

La réalisation de ce dépistage pourrait avoir d'autres bénéfices associés comme le dépistage d'autres maladies avec la réalisation du scanner. C'est le cas de la calcification coronaire, indicateur du risque cardiovasculaire (165). Un essai contrôlé randomisé de 2014 a montré que le dépistage pourrait également amener à proposer un sevrage tabagique de manière plus régulière aux fumeurs actifs amenant à une réduction supplémentaire de la mortalité liée au tabagisme. L'arrêt du tabac est associé de manière significative à une anomalie détectée au dépistage (179).

L'ordonnance pourra préciser de faire pratiquer un scanner thoracique basse dose sans injection de produit de contraste avec l'indication spécifiée (dépistage individuel du cancer bronchique après information et accord du patient) et âge, consommation tabagique en paquet-année.

➤ ***Cancer du pancréas***

- Définition

L'adénocarcinome pancréatique est la plus fréquente des tumeurs pancréatiques, avec 90 % des formes de cancer du pancréas. Il touche autant les hommes que les femmes. Il est localisé à la tête du pancréas dans 80 % des cas. L'âge médian au diagnostic est de 70 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme (42, 180).

C'est le cancer digestif ayant le pronostic le plus défavorable. La médiane de survie se trouve entre 6–9 mois si le cancer est métastatique et 18–24 mois s'il a pu être réséqué. La survie à 5 ans est de 7 % tous les stades confondus. En cas de chirurgie suivie de chimiothérapie, elle est de l'ordre de 20 % à 5 ans (42,181).

Même si la résection chirurgicale ne donne pas de bons taux de survie, elle demeure la seule chance de survie prolongée. La majorité des patients reçoivent une chimiothérapie, qu'elle soit néoadjuvante, adjuvante ou palliative (42,180).

Les facteurs de risque comprennent les antécédents familiaux, le tabagisme, la pancréatite chronique, l'obésité, le diabète, la consommation excessive d'alcool et d'éventuels facteurs alimentaires. Les affections pancréatiques prédisposant à un risque endogène de cancer du pancréas sont le diabète, la pancréatite chronique alcoolique (< 5 % de risque après 20 ans d'évolution) et la pancréatite chronique héréditaire avec un risque cumulé proche de 40 % à 50 ans (42).

Association au tabac:

Le seul facteur de risque exogène établi avec certitude pour l'adénocarcinome pancréatique est le tabac. Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé le tabagisme comme cancérogène certain pour le développement des cancers du pancréas (27,

182). Le tabac est à l'origine de 30 % des cancers du pancréas (12). Il double le risque de cancer du pancréas avec un risque dose et temps-dépendant (183, 184). Le risque de cancer du pancréas est plus faible chez les ex-fumeurs que chez les fumeurs actuels. Les études montrent que ce risque diminue avec la durée de l'arrêt, mais pendant au moins 15 ans, il reste plus élevé que celui des personnes n'ayant jamais fumé (184, 186).

- **Epidémiologie**

En France, l'incidence de l'adénocarcinome du pancréas a augmenté au cours des 30 dernières années. C'est le deuxième cancer digestif le plus fréquent (42). Son incidence en France a doublé chez les hommes et triplé chez les femmes entre 1982 et 2012 (187). On dénombre 14 184 nouveaux cas estimés en 2018 (180).

Santé publique France a estimé à 10 683 le nombre de décès par cancer du pancréas attribuable au tabac en 2015. Ce qui en fait la 3^e cause de décès par cancer attribuable au tabac après le cancer du poumon et le cancer colorectal (34).

- **Diagnostic**

Le diagnostic est le plus souvent réalisé à un stade avancé de la maladie du fait d'une expression clinique tardive. Seuls 20 % des patients sont diagnostiqués à un stade où la tumeur est résécable (180).

Le pronostic est principalement déterminé par les facteurs liés à la tumeur (diamètre, différenciation, envahissement ganglionnaire et/ou des marges chirurgicales) et le fait qu'une chimiothérapie adjuvante puisse être administrée (181).

Il faut actuellement 6 à 9 semaines en moyenne après le premier symptôme pour faire le diagnostic de cancer du pancréas métastatique en France (188).

Diagnostic précoce :

Le délai entre le début des symptômes et la mise en route d'un traitement a un impact sur la survie (188). Une étude de 2013 a montré que, de tous les facteurs pronostics (cliniques, pathologiques et thérapeutiques) évalués, les facteurs statistiquement significatifs étaient le délai de diagnostic et de chirurgie. Parmi les symptômes, la douleur était liée au délai moyen le plus court avant le diagnostic, la perte de poids au plus long, avec des différences correspondantes de survie. L'influence des symptômes sur la survie ne semble pas être la conséquence directe de la simple modification de la date diagnostic mais il pourrait s'agir d'une manifestation clinique indirecte de l'agressivité biologique variable de la tumeur. Dans cette étude, le retard diagnostic est apparu comme un facteur pronostique intrinsèque, indépendant et significatif (189).

Clinique (42, 181) :

Les symptômes les plus fréquents du cancer du pancréas sont la fatigue, l'anorexie et l'amaigrissement, mais ils sont tardifs et non spécifiques. Ils marquent le début de la maladie chez 50 % des patients et sont présents au diagnostic chez environ 85 % d'entre eux. Les autres signes fréquents sont les douleurs abdominales (80 %) et les signes en rapport avec l'obstruction biliaire (55 %) (188). La présence ou la persistance de ces symptômes doit faire suspecter un cancer et amener à des explorations, d'autant plus s'ils sont associés à un facteur de risque tel que le tabagisme.

Le cancer du pancréas localisé à la tête est plus rapidement symptomatique que celui du corps ou de la queue du pancréas. Les symptômes dépendent de la localisation de la tumeur. Pour les tumeurs de la tête du pancréas, les 3 signes les plus fréquents sont :

- L'ictère causé par une obstruction de la voie biliaire principale. Il s'agit d'un ictère progressif, habituellement sans rémission ni fièvre. Un prurit est souvent présent.
- La douleur, de siège épigastrique dite « solaire », transfixiante, progressive et insomnante, devenant de plus en plus intense et nécessitant rapidement la mise sous morphiniques. Cette douleur est absente au début de l'évolution. Lorsqu'elle survient, elle est signe d'un envahissement local important.
- L'altération de l'état général marqué par un amaigrissement massif (parfois plusieurs dizaines de kilos) et rapide, en 2 à 3 mois.

L'association de ces 3 symptômes n'est présente que dans un peu plus d'un tiers des cas au moment du diagnostic. Parfois, les symptômes sont atypiques : l'ictère peut être associé à une angiocholite (fièvre, frissons, septicémie). La douleur être absente ou être trompeuse comme une simple irradiation dorsale suggérant une affection rhumatologique. Rarement, des vomissements ou une occlusion révèlent une tumeur évoluée avec sténose duodénale ou carcinose péritonéale.

Des métastases hépatiques, péritonéales et pulmonaires peuvent être présentes d'emblée et sont parfois révélatrices. L'apparition ou l'aggravation d'un diabète chez un homme de plus de 40 ans doit toujours faire évoquer un adénocarcinome du pancréas surtout avec des signes digestifs. Un diabète récent de moins de 2 ans ou ancien décompensé est présent dans 50 % des cas (188). L'adénocarcinome du pancréas favorise les phénomènes thrombotiques. La survenue d'une phlébite en dehors d'un contexte favorisant doit faire évoquer un adénocarcinome pancréatique. Le cancer du pancréas peut être révélé par l'apparition d'une pancréatite aiguë dans moins de 10 % des cas.

Imagerie :

- Le diagnostic peut être évoqué lors d'une échographie abdominale. Elle permet de visualiser une dilatation des voies biliaires et parfois la tumeur primitive. Devant une suspicion de cancer du pancréas, sa normalité ne permet pas d'éliminer formellement le diagnostic. Elle est moins performante en cas de surcharge pondérale ou pour les lésions de la queue du pancréas

(42). Il a été démontré que, compte tenu de sa faible sensibilité, l'échographie ne doit pas être utilisée pour le diagnostic de cancer du pancréas (188, 190).

- Une fois le diagnostic de cancer du pancréas suspecté cliniquement, l'examen diagnostique de référence pour le diagnostic positif et le bilan d'extension est le scanner (191). Le scanner doit être thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste iodé (181). Il permet d'évaluer la taille, la topographie et l'extension à distance de la tumeur, avec les contre-indications à la résection chirurgicale. L'exactitude du scanner pour le diagnostic est autour de 90 % avec une sensibilité globale qui n'est pas inférieure à celle de l'IRM.

- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec séquences de cholangio-pancréatographie est une alternative aussi sensible et spécifique que la TDM pour le bilan diagnostique et d'extension mais elle est moins utilisée en raison de son coût et de sa disponibilité plus limitée (181).

Biologie:

On ne dispose pas encore d'un marqueur sérique robuste utilisable en routine pour le diagnostic précoce de ce cancer. Le dosage de la lipasémie n'a aucun intérêt diagnostique, du fait de sa non spécificité (191). Le dosage du CA 19.9 a un intérêt diagnostique limité : ce marqueur n'est ni sensible ni spécifique. Il peut s'élever en cas de cancer d'un autre organe digestif ou ovarien et dans certaines affections bénignes comme la cholestase et le diabète. Il est donc inutile pour le diagnostic mais est utilisé pour la surveillance post-opératoire (181).

Le bilan biologique initial recommandé est une numération formule sanguine, une créatininémie, un bilan hépatique comprenant les transaminases, une bilirubine et la GGT (191).

L'analyse anatomopathologique se fait sur la pièce opératoire pour les tumeurs résécables, sur une biopsie pour les tumeurs non résécables (191).

Le patient doit être rapidement adressé à une équipe spécialisée dans les traitements des cancers digestifs pour confirmation du diagnostic et traitement adapté. La réalisation des examens complémentaires ne doit pas retarder la prise en soins par l'équipe spécialisée (180).

Dépistage :

La réalisation itérative de scanner pour le dépistage du cancer du pancréas n'est actuellement pas recommandée du fait du manque de population cible, de l'irradiation représentée par celui-ci mais surtout de l'évolutivité rapide de ce cancer.

Des pistes de recherche sont en cours pour le diagnostic des cancers du pancréas non détectés. C'est le cas au Royaume-Uni avec le QCancer, un modèle de prédiction par questionnaire pour l'évaluation du risque de cancer du pancréas non détecté chez les adultes

âgés de 30 à 84 ans. Une étude de cohorte comprenant 2,15 millions de patients inscrits s'est conduite entre le 1er janvier 2000 et le 30 juin 2008 chez des patients âgés de 30 à 84 ans. Les résultats ont démontré de bonnes données de performance en médecine générale. Le risque de surestimation se trouve principalement chez les patients les plus âgés. Cet outil est potentiellement utile pour identifier les cas non détectés de cancer du pancréas en soins primaires (192).

➤ **Maladie respiratoire : broncho-pneumopathie chronique obstructive**

Le tabagisme est associé à des différences dans l'incidence, la gravité ou l'histoire naturelle d'un large éventail de maladies respiratoires allant de la rhinopharyngite, la bronchite chronique, le pneumothorax spontané, à l'hémorragie pulmonaire et différentes maladies pulmonaires interstitielles (193).

Les études ont montré que le tabagisme est un facteur indépendant associé au développement de l'asthme, en particulier chez les sujets non atopiques et chez les sujets ayant un asthme de début tardif. Le tabac semble également favoriser des tableaux cliniques plus sévères et un non-contrôle de l'asthme (194).

Les défenses immunitaires des voies aériennes sont modifiées chez le fumeur, provoquant un risque accru d'infections respiratoires (194, 195). Une vaccination antigrippale chez les patients fumeurs serait intéressante (196).

Santé Publique France dans son Bulletin Epidémiologie Hebdomadaire de 2019 a estimé le nombre de décès attribuables au tabac en 2015 par pathologie respiratoire à 41 727, ce qui le place au 3^e rang des pathologies mortelles après les pathologies cardiovasculaires et les cancers (34).

- Parmi les pathologies respiratoires, les plus mortelles sont les affections des voies respiratoires inférieures que sont la grippe et les pneumopathies (dont la pneumopathie grippale), la bronchite aiguë et bronchiolite aiguë et les autres infections des voies respiratoires inférieures.

- Viennent ensuite l'ensemble des pathologies de l'appareil respiratoire et les pathologies menant à l'insuffisance respiratoire chronique obstructive.

- Les maladies chroniques des voies respiratoires inférieures, classées comme étant la 3^e cause de mortalité respiratoire chez les fumeurs, sont la bronchite, bronchite chronique simple et mucopurulente, l'emphysème, les autres maladies pulmonaires obstructives chroniques, l'asthme incluant l'état de mal asthmatique et la bronchectasie.

Notre sujet étant le repérage précoce et/ou dépistage des pathologies mortelles associées au tabac, nous traiterons dans cette partie la pathologie respiratoire la plus prévalente et accessible à un repérage précoce qu'est la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

- Définition

La BPCO est une maladie respiratoire chronique invalidante, potentiellement mortelle, qui peut être prévenue et traitée. Son évolution est lente mais elle peut devenir extrêmement invalidante et conduire à une insuffisance respiratoire nécessitant une oxygénothérapie au stade le plus avancé. Elle se caractérise par une diminution progressive du souffle liée à une inflammation chronique avec encombrement bronchique lié à la production de mucus rempli de pus et perte d'élasticité des bronches entraînant une destruction du tissu pulmonaire qui mène à une altération des échanges gazeux, une toux et des difficultés respiratoires (37, 197).

L'American Thoracic Society et l'European Respiratory Society définissent la BPCO comme un état pathologique évitable et traitable (197).

Elle est définie comme étant l'association :

- de symptômes respiratoires chroniques, au moins un parmi : la toux, l'expectoration, la dyspnée d'effort, les infections respiratoires basses répétées ou traînantes
- et d'une obstruction permanente et progressive des voies aériennes correspondant à un trouble ventilatoire obstructif non complètement réversible, établi par une exploration fonctionnelle respiratoire (37).

La BPCO peut englober deux autres cadres nosologiques s'ils sont associés à un trouble obstructif :

- La bronchite chronique qui a une définition purement clinique : toux productive quotidienne ou quasi-quotidienne durant au moins 3 mois par an et au cours d'au moins 2 années consécutives. Elle concerne la moitié des fumeurs. Son association avec la BPCO n'est pas obligatoire, mais son absence n'exclut pas cette dernière.
- L'emphysème qui a une définition anatomopathologique : élargissement anormal et permanent des espaces aériens distaux, au-delà des bronchioles terminales, avec destruction des parois alvéolaires, sans fibrose associée. Elle est caractérisée radiologiquement par des zones d'hypodensité traduisant une raréfaction du parenchyme pulmonaire. Selon la localisation, la destruction concerne l'ensemble du lobule ou préserve les capillaires, et est à l'origine d'une hypoxémie.

Une exacerbation aigüe de BPCO est une aggravation durable des symptômes respiratoires (dyspnée, toux et/ou expectoration) supérieure à 24 heures, au delà des variations habituelles et imposant une modification du traitement (37).

Association au tabagisme:

La BPCO est due au tabagisme (actif et/ou passif) dans plus de 80 % des cas. Le risque augmente avec l'ancienneté et l'intensité de l'intoxication tabagique (plus de 20 paquets-années chez l'homme et plus de 15 paquets-années chez la femme), en fonction de la susceptibilité individuelle (12, 198).

Le risque de voir apparaître une BPCO est particulièrement élevé chez les personnes ayant commencé à fumer jeunes, ainsi que chez les personnes exposées au tabagisme passif, car la fumée du tabac ralentit sensiblement le développement des poumons (24). Un fumeur sur cinq contractera une BPCO au cours de sa vie. Les adultes qui ont été exposés enfants au tabagisme passif et qui ont fréquemment souffert d'infections respiratoires des voies inférieures sont aussi exposés au risque de contracter une BPCO (199).

Chez les personnes ayant une BPCO, le risque d'avoir un cancer broncho-pulmonaire est multiplié par 2 (12, 200).

Les autres facteurs favorisants sont : la consommation de cannabis, l'exposition professionnelle ou domestique à la pollution de l'air et les antécédents d'infections pulmonaires sévères pendant l'enfance. Rarement, un facteur génétique est en cause, le déficit en alpha-1-antitrypsine (198).

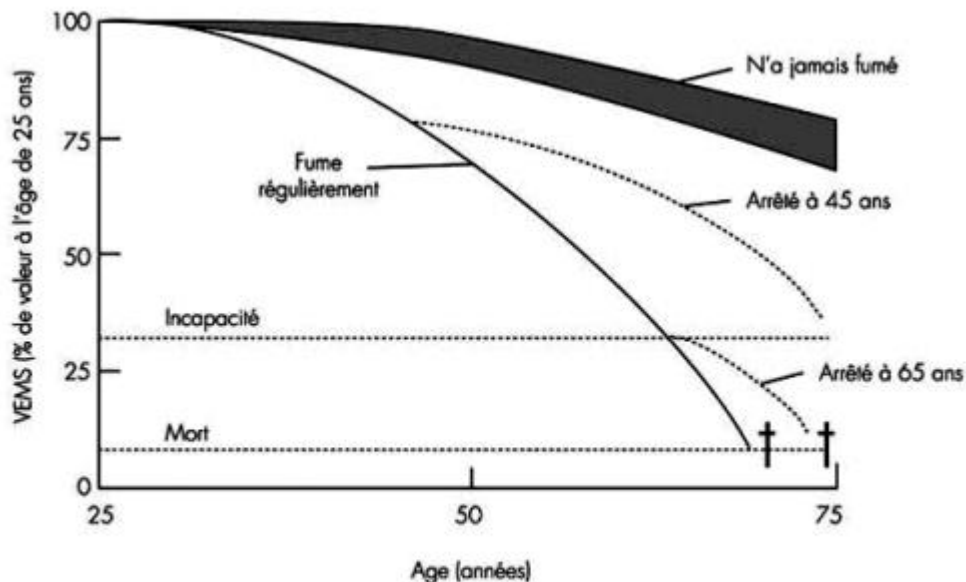
Evolution:

En l'absence d'arrêt du tabagisme, la maladie évolue de façon progressive avec une obstruction non complètement réversible, associée à des conséquences systémiques. (201)

L'évolution de la BPCO est marquée par (12,37,201) :

- Un déclin accéléré de la fonction respiratoire chez un grand nombre de malades.
- Des exacerbations ponctuant la maladie, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et majorant le déclin de la fonction respiratoire.
- Un handicap respiratoire avec réduction des activités quotidiennes et altération de la qualité de vie.
- Les lésions évoluent vers un emphysème et peuvent conduire à une insuffisance respiratoire chronique, pouvant s'accompagner d'hypertension pulmonaire.
- La BPCO est associée à d'autres comorbidités dont elle augmente le risque de survenue, au-delà de la seule responsabilité du facteur de risque commun qu'est le tabagisme : maladies cardiovasculaires (cardiopathie ischémiques, insuffisance cardiaque), cancer bronchique, ostéoporose, dépression (pour la moitié des malades), syndrome d'apnée du sommeil, altération de l'état nutritionnel et musculaire général. La BPCO est une maladie isolée dans seulement 30 à 40 % des cas, en moyenne cinq comorbidités sont associées pour un patient atteint de BPCO.

Les principales causes de mortalité chez les malades ayant une BPCO sont les maladies cardiovasculaires, l'insuffisance respiratoire, et les cancers (en particulier le cancer bronchique) (12).



Déclin du VEMS avec l'âge
 La zone grise représente le déclin physiologique (non-fumeur ou fumeur non réceptif aux effets néfastes de la cigarette), la ligne continue le déclin accéléré observé chez le fumeur réceptif. La ligne pointillée représente le déclin, à partir de 45 ans, chez un ex-fumeur ayant cessé de fumer à l'âge de 45 ans.

Figure 17 : Schéma représentant le déclin de la fonction respiratoire chez le sujet normal avec l'âge, en cas de BPCO et selon l'arrêt du tabagisme (37)

Effets du sevrage:

Le sevrage tabagique améliore les résultats des explorations fonctionnelles chez les patients présentant une BPCO dans l'année suivant l'arrêt du tabac. Chez un ex-fumeur, la décroissance annuelle du volume expiratoire maximum seconde (VEMS) est comparable à la décroissance physiologique observée avec l'âge chez un non-fumeur (12, 202). L'arrêt rapide du tabac est donc le traitement le plus efficace pour ralentir l'évolution de la BPCO.

Pour observer une amélioration maximale du VEMS avec le sevrage tabagique, celui-ci doit avoir lieu le plus tôt possible avant qu'un trouble ventilatoire obstructif important ne soit installé, car à un stade avancé, l'obstruction pulmonaire devient irréversible. L'effet est maintenu tant que l'arrêt du tabac persiste et la reprise du tabagisme accélère d'autant plus l'altération du VEMS que les sujets sont âgés et que leur VEMS de départ était bas (12).

- Epidémiologie

Les études sur la charge mondiale de la maladie ont estimé que la BPCO est la troisième cause de décès dans le monde (197). C'est aussi la deuxième cause de perte d'années de vie corrigées de l'incapacité (203). Dans le monde, la BPCO est en augmentation et devrait être la 4^{ème} cause de mortalité d'ici 2030 (37).

La BPCO en France concerne 5 à 10 % de la population des plus de 45 ans soit entre 2,5 et 3,5 millions de sujets, dont 1 million est symptomatique. Cependant, la prévalence de cette pathologie reste sous-estimée (37,198) et plus de la moitié des patients atteints de BPCO ignore leur maladie (204).

Santé Publique France estime le nombre de décès attribués au tabac en 2015 par affections des voies respiratoires inférieures à 11 389 (34).

- Diagnostic

Le diagnostic de BPCO est évoqué sur la présentation clinique (facteurs de risque, symptômes et signes physiques) et confirmé par la spirométrie avec test de réversibilité. Sa sévérité et son pronostic sont appréciés sur les explorations fonctionnelles respiratoires, les symptômes et les comorbidités (37).

Clinique:

La BPCO évolue longtemps sans symptôme, c'est le plus souvent vers 40-50 ans qu'apparaissent, chez un adulte tabagique, une toux matinale, prolongée et récidivante, une expectoration muqueuse et un essoufflement. Ce dernier, minime et survenant lors des efforts au début, puis progressivement croissant, peut devenir permanent et invalidant au stade de l'IRC sévère (198). Le retentissement de la maladie est longtemps occulte, en raison de son caractère très progressif, les personnes ayant tendance à adapter leurs activités pour ne pas percevoir leur gêne respiratoire, ou l'attribuent à d'autres facteurs comme le poids, la sédentarité, l'âge (12).

Le signe fonctionnel principal est la dyspnée. Elle survient initialement à l'effort. Comme elle est fréquemment sous-estimée par le patient, une évaluation peut se faire au moyen d'échelles comme celle du MRC, elle permet de catégoriser la sévérité du handicap (205).

Stade	Importance de la dyspnée selon les activités
0	dyspnée pour des efforts soutenus (montée deux étages)
1	dyspnée lors de la marche rapide ou en pente
2	dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge
3	dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après quelques minutes ou une centaine de mètres sur terrain plat
4	dyspnée au moindre effort

Tableau 10 : Echelle modifiée du Medical Research Council, issue du Collège de Pneumologie (37)

Les signes physiques sont initialement limités à des râles bronchiques, puis le clinicien peut constater un allongement du temps expiratoire, une diminution du murmure vésiculaire.

Au stade avancé de la maladie, lorsqu'une insuffisance respiratoire chronique s'installe, apparaissent les signes d'hypercapnie, d'hypertension pulmonaire et de dysfonction cardiaque droite (turgescence jugulaire, œdèmes des membres inférieurs, reflux hépato jugulaire). A l'auscultation, le clinicien peut constater des râles bronchiques, des sibilants et une diminution du murmure vésiculaire.

Dans une étude de 2019, dépistant des personnes de plus de 35 ans avec un tabagisme actif ou antérieur, les patients diagnostiqués BPCO à la spirométrie avaient statistiquement comme facteurs associés l'âge, l'importance du tabagisme en paquet-année, la dyspnée, une respiration sifflante, des sécrétions bronchiques et un MRC supérieur ou égal à 3 (206).

Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR):

Les explorations fonctionnelles respiratoires sont un ensemble d'examens destinés à explorer la fonction ventilatoire des poumons.

- La spirométrie

La spirométrie est l'exploration fonctionnelle respiratoire de base pratiquée en laboratoire. Elle permet de quantifier la capacité et fonction respiratoire d'un patient en mesurant différents volumes et débits respiratoires mobilisables.

Des spiromètres ont été conçus pour l'utilisation en soins ambulatoires.

- Les mini-spiromètres, sont des appareils compacts qui coutent une centaine d'euros et permettent le calcul du VEMS, du VEM6 qui est une approximation de la CVF, ainsi que du rapport VEMS/VEM6. Les études ont montré que le VEM6 était une bonne approximation de la CVF. Ces appareils ne disposent pas de lecture de courbe débit-volume qui est l'un des critères qualité selon les recommandations des sociétés américaines et européennes. Leurs performances en tant qu'outil diagnostique sont satisfaisantes. Ils présentent, selon les études, une sensibilité autour de 80 % et une spécificité entre 70 et 95 % dans le dépistage d'un TVO. Ils ont montré une mauvaise fiabilité et reproductibilité des mesures en pratique courante (47, 48). Pour être réalisé par un médecin généraliste, ils nécessitent environ deux heures de formation et moins de 5 min pour la réalisation de l'examen (207, 208).

- Les spiromètres de bureau permettent une lecture de courbe débit-volume. Ils sont plus coûteux, de quelques centaines à quelques milliers d'euros, mais leur réalisation contrairement aux minispiromètres peut entraîner une cotation spécifique (GLQP012 = 40,28€) sous certaines conditions. Ils permettent une mesure fiable et reproductible. Chez les patients souffrant de BPCO symptomatique, les mesures sont précises et fiables par rapport à la spirométrie formelle en laboratoire (207–209).



Image 5: Mini-spiromètres électroniques et Spiromètre portatif dit « de bureau »

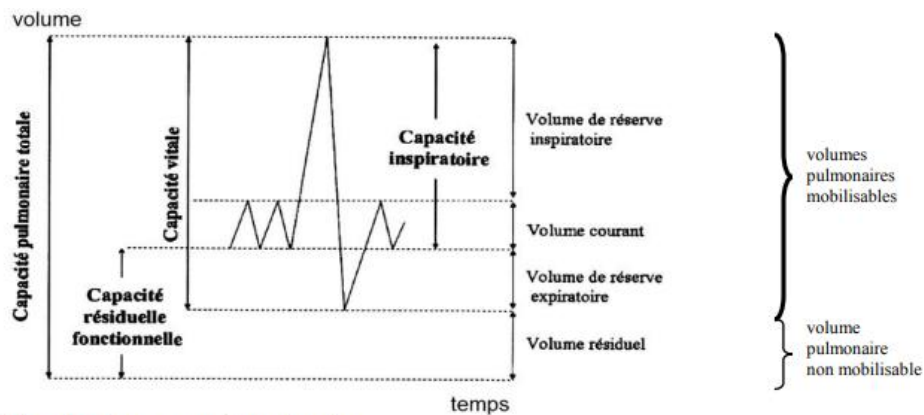


Figure 1: volumes et capacités pulmonaires

Mesure les volumes pulmonaires mobilisables en fonction du temps (figure 2).

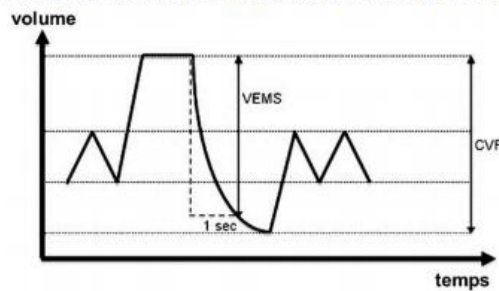


Figure 2 : mesure des volumes pulmonaires mobilisables en fonction du temps (courbe volume-temps)

Figure 18 : Les volumes pulmonaires mesurés par spirométrie, Collège de Pneumologie (37)

Le trouble ventilatoire obstructif est défini par :

- Un rapport $VEMS/CVF < 0,7$ (ou $< 70\%$) à la spirométrie
- Dans le cas de la BPCO, ce trouble est persistant et non complètement réversible après administration d'un bronchodilatateur

L'examen doit être réalisé à l'état stable, à distance d'un épisode aigu de bronchite ou d'exacerbation.

La spirométrie permet le diagnostic de certitude, aide au diagnostic différentiel avec un asthme, évalue la sévérité, participe aux choix thérapeutiques et à l'appréciation du pronostic. Dans la classification de sévérité de la BPCO, nommé grade GOLD (global initiative for obstructive lung diseases) le VEMS qui est considéré pour l'évaluation de la sévérité est celui qui est mesuré après bronchodilatateurs (37).

TVO	sévérité	Définition
VEMS/CVF < 70%	grade GOLD² 1 Obstruction bronchique légère	VEMS ≥ 80%
	grade GOLD 2 Obstruction bronchique modérée	VEMS 50-80%
	grade GOLD 3 Obstruction bronchique sévère	VEMS 30-49%
	grade GOLD 4 Obstruction bronchique très sévère	VEMS < 30%

Tableau 11 : Score de GOLD (37)

La réalisation de la spirométrie doit répondre à des critères de qualité, réalisé par un professionnel formé maîtrisant l'usage de bêta-2mimétiques inhalés, une coopération maximale du patient doit être obtenue, avec stimulation (verbale ou gestuelle), nécessite trois manœuvres minimum pour obtenir au moins trois essais acceptables et reproductibles.

Elle peut être réalisée par un médecin généraliste dans le cadre d'une consultation dédiée, à l'aide d'un mini-spiromètre électronique. Une confirmation par un pneumologue est souhaitable en cas de doute ou de discordance avec la clinique (201).

- Le débitmètre expiratoire de pointe était encore considéré comme un bon outil de dépistage de la BPCO par 49 % des MG, alors que celui-ci n'est pas un outil fiable pour le repérage précoce de la BPCO. En effet, il permet de détecter une atteinte des bronches moyennes, et donc ne détecte pas le stade précoce de la maladie où ce sont les bronches distales qui sont atteintes (210).

Biologie:

A la biologie, une polyglobulie réactionnelle à l'hypoxémie ou une anémie (comorbidité fréquente) susceptible d'aggraver la dyspnée est recherchée.

Imagerie:

La radiographie thoracique n'a pas d'intérêt dans le diagnostic positif de la BPCO. Elle peut montrer des signes associés à la pathologie tels qu'une distension thoracique et une hyperclarté pulmonaire, qui traduisent une diminution de la vascularisation. Elle peut par contre être utile pour rechercher des lésions évoquant une anomalie cardiaque, pulmonaire ou pleurale ou un cancer du poumon (37, 201).

La tomodensitométrie n'est pas systématique. Elle peut être indiquée lors du bilan initial des formes sévères.

Diagnostic précoce:

Le diagnostic précoce des maladies liées au tabac est recommandé car il améliore le pronostic vital du fumeur (12). La réduction de la morbi-mortalité de la BPCO est liée à la prévention (tabac et risque professionnel) et au diagnostic précoce afin de mettre en place une prise en charge appropriée (211). La BPCO ne peut pas être guérie, mais sa prise en charge globale permet de stabiliser ou de ralentir son évolution, voire d'améliorer certains symptômes par :

- la mise en place d'un traitement de fond
- une suppression des facteurs favorisants
- une prise en charge précoce des exacerbations
- une prophylaxie vaccinale antigrippale et antipneumococcique (212)
- une réhabilitation respiratoire
- une recherche des comorbidités (198, 201).

Le médecin généraliste est le premier à pouvoir identifier et à prendre en charge les patients à un stade précoce de la maladie, son rôle est primordial.

La prévalence d'obstruction persistante non diagnostiquée des voies respiratoires chez les fumeurs d'âge moyen est élevée. Un dépistage ciblé, en particulier chez les fumeurs âgés de 40 à 65 ans, est donc justifié (213). De plus, les études de détection de la BPCO en population générale trouvent toutes des cas sévères jusque là méconnus (213, 214). Dépister tous les fumeurs de plus de 40 ans, pourrait améliorer de 10 à 20 % le nombre de cas de BPCO non diagnostiqués selon un essai contrôlé randomisé de 2017 (215).

Dans le guide de parcours de soins de l'HAS actualisé en 2019, il est recommandé d'identifier des sujets à risque et d'évoquer une BPCO devant tout fumeur de plus de 40 ans ayant des symptômes pneumologiques. On constate que la notion de quantité de tabac n'est plus notée comme critère pour la détection des personnes à risque de BPCO. (201) La Société de Pneumologie de Langue Française propose que les anciens fumeurs supérieurs à 10 paquets années soient également inclus dans la recherche (204, 216).

Une étude française de cohorte transversale de 2009 s'est intéressée à l'évaluation de la dyspnée et de la fonction respiratoire en médecine générale. Il a été retrouvé que le pourcentage de patients dyspnéiques doublait par rapport à la plainte spontanée lorsque la dyspnée était recherchée par un questionnaire structuré. Un questionnaire d'évaluation semi quantitative de la dyspnée améliore le repérage de celle-ci chez des malades atteints ou à risque de BPCO, par rapport à une question binaire « êtes-vous essoufflé ? » ou à la simple écoute des plaintes spontanées. L'étude a montré que parmi les 40 % des sujets présentant une dyspnée de grade MRC supérieur à 1, seuls 9 % rapportaient spontanément une gêne respiratoire (217).

Plusieurs questionnaires ont été développés pour favoriser la détection de la BPCO mais leurs caractéristiques diagnostiques sont imparfaites. La spécificité des questionnaires administrés seuls est faible, de l'ordre de 25 %. (217, 218). Leur performance diagnostique augmente lorsqu'ils sont combinés à une minispirométrie (219).

Un auto-questionnaire standardisé est proposé par la HAS dans son guide de parcours de soins BPCO de 2019. Une réponse positive à trois questions classe le fumeur comme étant à forte probabilité d'obstruction bronchique et doit conduire à confirmer le diagnostic par une spirométrie (201).

La BPCO ou Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive est une maladie pulmonaire chronique, fréquente mais que les personnes ignorent souvent.

Si vous répondez à ces questions, cela aidera à savoir si vous avez une BPCO

Toussez-vous souvent (tous les jours) ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Avez-vous souvent une toux grasse ou qui ramène des crachats ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Êtes-vous plus facilement essoufflé que les personnes de votre âge ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Avez-vous plus de 40 ans ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Avez-vous fumé ou fumez-vous* ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Si vous répondez positivement à trois de ces questions**, le médecin généraliste peut soit mesurer votre souffle à l'aide d'un spiromètre soit vous orienter vers un pneumologue.

Découvrir une BPCO précocement permettra de prévenir des lésions pulmonaires ultérieures. Des traitements sont disponibles pour que vous vous sentiez mieux.

* ou avez-vous été exposé de manière prolongée ou répétée à des gaz, poussières, fumées, vapeurs dans le cadre de votre travail ?

** deux réponses « oui » peuvent déjà constituer un signe d'alarme

Tableau 12 : Auto-questionnaire de dépistage de BPCO issu du guide de parcours de soins de l'HAS (201)

La recommandation internationale « Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease » (GOLD) a confirmé en 2018 que le diagnostic devrait être évoqué chez tout patient qui présente une dyspnée, une toux chronique ou des expectorations et/ou une exposition à des facteurs de risque (220).

Moyens:

Une étude britannique de 2018 étudie les approches pour diagnostiquer précocement la BPCO. Le dépistage des cas à l'aide du débitmètre de pointe ou du mini-spiromètre pourrait être utilisé en routine dans les soins primaires pour les patients suspects de BPCO. Seuls les testés positifs à ces tests passeraient à la spirométrie complète, réduisant ainsi les tests spirométriques inutiles (221).

Dans une étude française de 2012 nommée Zéphyr, on constate que 40 % des patients suspectés de BPCO ou présentant une dyspnée invalidante ne consultent pas le pneumologue pour effectuer une spirométrie malgré les conseils de leur médecin traitant. Côté patients, la banalisation des symptômes, la culpabilité, le déni, la crainte de stigmatisation ou d'une pression médicale excessive pour obtenir un sevrage, constituent certainement des freins à la poursuite de la démarche diagnostique par une consultation chez le pneumologue (217).

Afin de favoriser la réalisation de cet examen, un mini-spiromètre au cabinet de médecine générale est utile. L'objectif est d'écarter les patients à risque avec une fonction respiratoire normale et d'identifier ceux nécessitant des explorations complémentaires avec une EFR chez le pneumologue. L'utilisation d'un outil (logiciel et/ou mini-spiromètre) semble susceptible de favoriser une détection précoce de la BPCO. Il permettait d'enregistrer les caractéristiques démographiques et cliniques du patient. En présence de symptômes (toux, expectoration et dyspnée), le logiciel recommandait au MG d'effectuer une mesure du souffle. Celle-ci était effectuée à l'aide d'un mini-spiromètre électronique (Piko-6). Le logiciel alertait le MG pour adresser le patient à un pneumologue de son choix pour une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR). La recherche systématique des symptômes clés par un questionnaire standardisé simple ne peut donc qu'améliorer cette détection. L'étude Zéphyr confirme son effet positif sur le taux de réalisation d'une spirométrie, qu'elle soit ou non couplée à une mini-spirométrie (217).

L'accès à la spirométrie en cabinet de médecine générale est facilité par la mise à disposition, depuis quelques années, de mini-spiromètres électroniques qui ont fait preuve de leur fiabilité technique. Toutefois, ces appareils ne permettent pas de contrôle direct de la qualité en raison de l'absence de possibilité de visualisation en direct des courbes débit-volume (211). Dans certains pays comme les Pays-Bas, la spirométrie par les médecins généralistes est une pratique courante, le coût a été jugé faible et suffisamment efficace.

Dans sa conférence du congrès de Pneumologie de Langue Française en 2019, Alain Lorenzo montre bien le travail restant pour la sensibilisation des médecins généralistes au dépistage en cabinet. La spirométrie de bureau est faisable, de qualité comparativement similaire à la spirométrie classique. Il persiste que la formation initiale est quasiment

inexistante et que peu de formations continues sont disponibles pour les médecins actuellement pour permettre une généralisation de cet outil (222).

La Société de Pneumologie de Langue Française a mis en place récemment un support de formation à la pratique de la spirométrie, pour le repérage de la BPCO en médecine générale. Il est basé sur les recommandations de l'american thoracic society et de l'european respiratory society. Le nom du projet de développement de la spirométrie ambulatoire est Spiroform. La SPLF s'est appuyée sur ses groupes de travail BPCO et Fonction ainsi que sur son Conseil Scientifique. Il est noté que (216) :

- la réalisation de cet examen peut se faire par tout docteur en médecine formé, mais aussi docteur en pharmacie ou profession paramédicale.
- la formation obligatoire comporte 1h théorique et 2h pratique, puis contrôle des compétences et une formation continue.
- concernant l'interprétation des résultats, elle ne peut se faire que par un docteur en médecine, une formation complémentaire est nécessaire.

Les indications pour la réalisation d'une spirométrie hors pneumologie sont, dans le cadre d'une suspicion de BPCO, selon la SPLF (216) :

- Un âge supérieur à 40 ans et :
 - un tabagisme présent ou passé à au moins 10 paquet-années et/ou exposition professionnelle et/ou domestique, des infections respiratoires de l'enfance.
 - et/ou symptômes ou signes respiratoires (toux, expectoration, dyspnée, « bronchites à répétition », râles bronchiques).

Si une spirométrie de repérage montre un TVO, sa persistance après bronchodilatateur doit être confirmée (dans le même temps ou à distance) avant de pouvoir porter le diagnostic de BPCO. Le test de réversibilité peut être effectué en cabinet à l'aide d'un bronchodilatateur comme le salbutamol (Ventoline®) (204).

Une enquête transversale dans le cadre d'une thèse de 2016 montre que les médecins généralistes sont favorables au diagnostic précoce de la BPCO chez des patients identifiés à risque et le mettent en pratique à différents niveau de compétence. Cependant, les médecins n'orientent pas systématiquement ces patients vers la spirométrie pour affirmer le diagnostic de BPCO. Il est constaté un faible recours aux outils d'aide au diagnostic précoce et seulement 21,3 % des MG connaissaient l'existence des mini-spiromètres électroniques (210).

Une revue systématique de littérature de 2017 questionne les freins au dépistage de la BPCO en médecine générale. Les contraintes principales étaient le manque de temps et une rémunération insuffisante. La formation, les compétences et les connaissances des praticiens semblaient aussi être en cause dans le sous diagnostic de la BPCO et étaient souvent évoquées par les MG interrogés. Les perceptions et les attitudes des médecins vis-à-vis de leurs patients et de la BPCO représentaient un autre ensemble de facteurs contribuant au sous diagnostic. La

méconnaissance de la pathologie par les patients et la banalisation des symptômes entraînant une sous déclaration semble participer au sous diagnostic. Plusieurs pistes sont évoquées pour améliorer la situation de sous diagnostic de cette pathologie : combattre la méconnaissance et le scepticisme des praticiens vis-à-vis du diagnostic de la BPCO, proposer aux médecins davantage de formations sur le repérage de cette pathologie, sensibiliser le grand public et augmenter la rémunération des mini-spirométries (223).

Une revue systématique de littérature produite lors d'une thèse de 2018 a montré que le bénéfice apporté par la mini-spirométrie en matière de diagnostic précoce de la BPCO était globalement supérieur à celui des questionnaires par rapport à une pratique habituelle (interrogatoire et examen clinique), la mini-spirométrie permettait de diagnostiquer la BPCO à un stade plus précoce (208).

Dans les maisons médicales, la réalisation de la spirométrie par des infirmières en pratique avancée formées est également envisageable, une cotation spécifique favoriserait sans doute la diffusion de la mini-spirométrie. Le développement de vraies consultations spécifiques de prévention à 40 ou 50 ans, telles que préconisées en mars 2009 par le Haut Conseil de la santé pourrait également faciliter le dépistage de la BPCO (224).

L'effet de l'annonce du diagnostic de BPCO ou de l'âge pulmonaire à l'aide de la spirométrie est discuté selon les études. Plusieurs études ont montré que l'annonce du diagnostic de BPCO semblait favoriser l'arrêt du tabac, notamment lorsque l'âge pulmonaire est communiqué au patient (225, 226). Certaines études retrouvaient un effet positif de la spirométrie sur le sevrage tabagique mais les patients dépistés recevaient un conseil à l'arrêt du tabac ou des entretiens personnalisés (214, 215, 226). D'autres études notamment un essai contrôlé randomisé de 2015 vont dans le sens contraire (218, 227). L'effet bénéfique sur le sevrage est discuté et les sociétés savantes s'accordent à dire qu'il n'y a pas d'influence de la spirométrie sur le sevrage tabagique (228). La société de prévention américaine (U.S. Preventive Services Task Force) dans son rapport de 2016 explique que les résultats de spirométrie annoncés aux fumeurs n'améliorent pas le taux de sevrage (229).

- Dépistage

Concernant le dépistage chez les patients fumeurs asymptomatiques, le dépistage pour la BPCO à l'aide de la spirométrie est controversé. Il est prouvé que le dépistage détecte une BPCO non diagnostiquée. Cependant, les personnes asymptomatiques avec une légère limitation du débit d'air, classé au premier stade de la maladie, peuvent ne pas avoir un déclin de la fonction pulmonaire plus rapide ou une qualité de vie inférieure que les individus asymptomatiques avec une fonction pulmonaire normale (230).

D'après une étude comparative britannique, les sujets asymptomatiques atteints de BPCO de stade 1 et ceux dont la fonction pulmonaire était normale avaient des scores de qualité de vie similaires. Les sujets symptomatiques atteints de BPCO au stade 1 présentaient

une diminution à long terme de la fonction pulmonaire, une utilisation des soins respiratoires et une qualité de vie similaires aux sujets asymptomatiques atteints de BPCO au même stade. Les études de population basées uniquement sur la spirométrie peuvent mal estimer la prévalence de la MPOC cliniquement pertinente (230).

Une détection par mesure systématique de la fonction respiratoire en population à risque (âge > 40 ans, tabagisme) a été proposée notamment par la Société de pneumologie de langue française, l'american thoracic society et l'european respiratory society. L'utilisation de la spirométrie dans ce contexte est contestée par les services de prévention des États-Unis (U.S. Preventive Services Task Force). Aucune donnée ne permet de savoir si une détection précoce retarde ou limite le handicap (217,229). Il n'y a pas des données montrant que les résultats respiratoires s'améliorent chez les personnes qui sont identifiées comme atteintes de BPCO avant de développer des symptômes ni qu'un traitement précoce offre des avantages chez les personnes asymptomatiques ou que le dépistage soit rentable (197,229).

Un groupe de travail américain étudiant la prévention, nommé USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) a examiné cette problématique chez les adultes asymptomatiques dans son rapport de 2016. Le dépistage se fait par questionnaire de pré-dépistage suivi par une spirométrie diagnostique ou spirométrie de dépistage suivi par une spirométrie diagnostique avec bronchodilatateur. Il n'a pas trouvé de preuves que le dépistage de la BPCO chez les personnes asymptomatiques améliore la qualité de vie, la morbidité ou la mortalité liées à la santé. Il a déterminé que la détection précoce de la BPCO, avant l'apparition des symptômes, ne modifie pas l'évolution de la maladie ni n'améliore les résultats des patients. Il en conclut que le dépistage de la BPCO chez les personnes asymptomatiques n'a aucun bénéfice net. L'USPSTF recommande donc de ne pas dépister les adultes pour la BPCO en utilisant la spirométrie (229).

Malgré le fait que quelque soit le stade de BPCO un arrêt de tabac et une vaccination annuelle de la grippe est bénéfique, leur conclusion est que fournir aux fumeurs des résultats de spirométrie n'améliore pas les taux de sevrage tabagique de manière indépendante. Aucune étude ne prouve que la spirométrie augmente les taux de vaccination contre la grippe. Selon eux, les preuves suggèrent que le bénéfice potentiel du dépistage de la BPCO basé sur la spirométrie est la prévention d'une ou plusieurs exacerbations en traitant des patients présentant une obstruction des voies respiratoires non détectée auparavant. L'avantage d'une détection précoce de la BPCO serait donc uniquement un report de la première exacerbation. Les effets secondaires néfastes de résultats erronés sont l'anxiété, des explorations supplémentaires inutiles, des traitements indus en cas de faux positif, une fausse réassurance en cas de faux négatifs (217). Le nombre de malades à passer au crible du dépistage pour prévenir une exacerbation est trop grand pour que l'opération soit « rentable ». L'USPSTF estime que les avantages du diagnostic ne dépassent pas les inconvénients et le coût financier. L'USPSTF conclut avec une certitude modérée que le dépistage de la BPCO chez les personnes asymptomatiques n'a aucun bénéfice net. Cependant, l'absence de résultats stratifiés par statut tabagique limite la capacité de l'USPSTF à faire une recommandation distincte pour le dépistage chez les personnes qui présentent un risque plus élevé de MPOC. L'USPSTF encourage les cliniciens à proposer des programmes de sevrage tabagique à tous

fumeurs actifs et à rechercher activement des cas de BPCO chez les patients présentant des facteurs de risque, tels que l'exposition à la fumée de cigarette (229).

En 2011, l'American College of Physicians, l'American College of Chest Physicians, l'American Thoracic Society et l'European Respiratory Society ont publié des lignes directrices conjointes recommandant l'utilisation de la spirométrie pour diagnostiquer l'obstruction des voies respiratoires chez les patients présentant des symptômes respiratoires. Ils ont recommandé de ne pas dépister la BPCO à l'aide d'une spirométrie chez les patients asymptomatiques, justifié par le manque de bénéfice (228).

Allant dans le même sens, les directives de 2016 réactualisée en 2019 de l'Initiative mondiale pour la maladie pulmonaire obstructive chronique (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) ont recommandé la recherche de cas (« active case finding »), qui concerne les patients symptomatiques, avec confirmation par spirométrie mais n'ont pas recommandé le dépistage systématique (231). En France, l'HAS, dans le « Parcours de soins BPCO », et la SPLF dans le document intitulé « Conditions de formations à la spirométrie » préconisent d'évoquer le diagnostic devant la présence de facteurs de risque ou de symptômes respiratoires (201, 216).

En conclusion on constate une absence d'intérêt d'un dépistage chez les sujets fumeurs asymptomatiques mais un probable intérêt chez ceux qui sont symptomatiques. Le repérage des symptômes par un questionnaire d'orientation complété en cas de positivité par la réalisation d'une mini-spirométrie semble pertinent en soins courants. Si un diagnostic est évoqué, il doit être confirmé par une spirométrie avec test de réversibilité afin de poser le diagnostic définitif.

III Synthèse

1) Proposition d'un schéma de surveillance

Complications	Signes cliniques principaux, diagnostic précoce	Dépistage	Population cible
Cancer broncho-pulmonaire	Hémoptysie, dysphagie, dyspnée persistante > 3 semaines, toux, AEG, douleur thoracique Modification inexplicquée BPCO	→ radio pulmonaire et/ou scanner thoracique faible dose	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 50 à 74 ans ➤ > 10 cig/j x 30 ans ou > 15 cig/j x 25 ans ➤ actif ou sevré depuis ≤ 10 ans
Cancer Colorectal	AEG, masse abdominale, rectorragies/méléna, syndrome rectal, douleur abdominale, modification du transit Bio : anémie, syndrome inflammatoire	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dépistage organisé de masse : coloscopie 2. Score Kaminski si pas d'antécédent familial-si score ≥ 5 coloscopie possible 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ > 50 ans (population générale) ➤ Tabac et alcool
Hypertension artérielle	Aucun n'est spécifique	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mesure TA dès que possible au cabinet 2. Auto-mesure ou MAPA annuelle 	Tabac et alcool
Cancer VADS	Douleur, ulcération, dysphonie, dysphagie, adénopathie cervicale dure et indolore, leucoplasie ou érythroplasie, otalgie réflexe, tuméfaction bourgeonnante : fixe, unilatéral, persistant > 3 semaines →cs ORL	Inspection buccale opportuniste , annuelle voir 3 fois par an	Tabac et alcool
Maladie respiratoire BPCO	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dyspnée (échelle de mMRC), toux, expectoration depuis > 3 mois, signes d'insuffisance respiratoire 2. Questionnaire HAS ≥3 → spirométrie/ mini-spirométrie avec test de réversibilité aux bronchodilatateurs	Pas de dépistage si asymptomatique	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fumeurs et ex-fumeurs ➤ ≥ 10 PA ➤ > 40 ans ➤ Symptomatiques
Cancer pancréas	AEG, signes d'obstruction biliaire (ictère), douleur abdominale transfixiante et progressive, apparition ou aggravation d'un diabète chez > 40 ans → Scanner abdominal	Aucun	Tabac
Carcinome hépatocellulaire	Douleur hypochondre droit, complications de la cirrhose	Echographie hépatique semestrielle	Cirrotique connu
Maladie alcoolique du foie	Insuffisance hépato-cellulaire, hypertension portale, palpation foie ferme, dur, irrégulier Bio : TP, albumine, bilirubine, NFP, transaminases, GGT	Echographie hépatique Score FIB-4 <1,45 surveillance à 6 mois-1an >3,25 adresser à hépatologue Entre les 2 reconstrôler ou adresser si consommation correspondant à AUDIT >19	Alcool > 20g/j pour la femme et 30g/j pour l'homme

Tableau 13 : Synthèse des propositions de repérage précoce et dépistage

Bory A.C. , *Les principales complications mortelles liées au tabac et à l'alcool : cibles d'un dépistage ou diagnostic précoce en soin primaire.*

ThèseMed : Université de Lyon 1. 2020 ; n° de thèse 402.

2) Discussion

a) Limites de l'étude

Non exhaustivité des complications

Il aurait été intéressant d'évoquer une vue d'ensemble des autres complications physiques liées au tabac et à l'alcool, ainsi que leur dépistage ou diagnostic précoce. Les complications sont nombreuses et le but de cette revue de littérature n'était pas d'être exhaustif. Le médecin généraliste doit par contre avoir une vision globale du patient consommateur et dépister les complications physiques, psychiques et sociales principales.

Les affections non mortelles liées à la consommation du tabac et de l'alcool peuvent affecter la qualité de vie. De futures recherches sur les complications basées sur la prévalence des complications seraient intéressantes, pour améliorer la morbidité associée à la consommation du tabac et de l'alcool. L'addiction au produit et la consommation de tabac et d'alcool entraîne notamment des complications d'ordre psychique et psychiatrique tels que des troubles anxio-dépressifs, et des perturbations du sommeil, qui sont des motifs fréquents en médecine générale. Un repérage de ces complications serait également intéressant à étudier.

Il est indispensable en médecine générale de dépister la consommation des autres substances psychoactives, qu'elles soient occasionnelles ou non. La consommation de cannabis, souvent associée à la consommation de tabac, doit être une priorité. En effet, les conséquences d'une consommation chronique de cannabis fumé, se rapprochent des tableaux cliniques observés avec le tabac puisque sont retrouvés des risques de cancers (poumon et voies aérodigestives supérieures essentiellement) et de maladies respiratoires chroniques (1).

Biais possibles de l'étude

Les études incluses concernent en grande partie des populations étrangères (américaine, indienne, canadienne) qui sont possiblement différentes de la population française. Les études dans les populations au mode de vie occidental ont été privilégiées lorsqu'elles existaient.

Dans la plupart des études sur la consommation d'alcool et de tabac, la consommation est auto rapportée, ce qui peut parfois amener à une mauvaise classification des consommateurs.

Les recherches ont été en priorité menées sur des études publiées après 2010, ce qui limite les résultats aux données les plus récentes. Les articles de la littérature grise, notamment les recommandations de la Haute Autorité de Santé sont parfois plus anciens et une sélection a dû être faite. Le choix de la date des articles (inférieure à 10 ans) entraîne une perte d'information, mais négligeable dans la mesure où les recommandations actuelles se basent en général sur des études récentes et que les recommandations plus anciennes mais toujours d'actualité sont reprises dans les articles contemporains.

b) Forces de l'étude

Choix des complications à traiter:

Le choix des complications à étudier dans ce sujet s'est basé sur les données de Santé Publique France, sur la mortalité attribuée au tabac et à l'alcool chez les adultes en 2015. Les données de mortalité étaient cohérentes avec d'autres sources de la littérature. Cependant, pour la mortalité cardiovasculaire et les maladies respiratoires un choix différent de sujet a été entrepris. Ce choix a été justifié en début de sous-partie. Il se justifie par le fait que le sujet de cette étude est le repérage précoce et le dépistage, ce qui n'est pas possible pour une maladie aiguë telle que l'accident vasculaire hémorragique ou la cardiopathie ischémique. Le choix de pathologies prévalentes, qui influencent la mortalité et accessibles à un dépistage en soins primaire a été pris.

c) Limites d'un dépistage

Le surdiagnostic est un événement indésirable courant du dépistage. Il conduit à un traitement excessif, où des personnes sont traitées alors même que l'évolution naturelle de la « maladie » n'aurait présenté aucune menace. Les effets indésirables associés au diagnostic précoce et au dépistage doivent être bien pesés dans la balance bénéfices/risques. L'anxiété provoquée par un surdiagnostic, les contraintes liées à la réalisation des examens, l'irradiation liée à la pratique des certains examens font partie des effets néfastes d'un dépistage à prendre en compte.

Le rapport coût/efficacité a été peu étudié dans ce sujet. Il fait partie intégrante des choix de santé publique d'un système de santé national pour le choix de l'intégration d'un dépistage dans la population. Cette problématique de coût/efficacité se pose également dans le cas du dépistage ciblé étudié dans ce sujet.

d) Intérêt et applicabilité en médecine générale

Un médecin avertit et alerte vis-à-vis des différentes complications du tabac et de l'alcool sera d'autant plus apte à les repérer précocement. Les signes devant faire suspecter un cancer, s'ils sont reconnus rapidement amènent à un diagnostic précoce et donc potentiellement à une amélioration du pronostic.

L'entretien avec le patient lors d'une consultation doit pouvoir permettre d'évaluer la consommation de manière opportuniste. Cette évaluation pourra amener à en rechercher par la suite les complications. La prise en charge addictologique peut être réalisée en parallèle de celle des complications somatiques étudiées ici.

Un des principaux freins au dépistage des consommations et de leurs complications est le déni du patient quant à sa consommation. Une relation de confiance entre le patient et son

médecin généraliste facilite l'acceptation des questions concernant l'addiction. La reconnaissance par l'examen clinique ou lors d'examens complémentaires réalisés à d'autres fins, de signes de complications liées à l'usage peut permettre d'aborder le sujet de l'addiction. L'observance du patient quant à la pratique des examens proposés ayant pour but le repérage des complications est également à évaluer en pratique courante. La proposition d'un dépistage mettant en exergue les méfaits liés à la consommation peut amener à restreindre la participation des patients qui ont du mal à reconnaître celle-ci. La participation à d'éventuels dépistages ciblés organisés de manière nationale serait à apprécier. Le dépistage de masse en France pour les cancers du sein et le cancer colorectal, associé à une invitation personnelle reçue par courrier, a montré une faible participation avec 50 % de participants pour le cancer du sein et 33 % pour le cancer colorectal en 2017 (186).

Les patients consultent rarement pour être dépistés. Le système de soins français souffre d'une inadaptation au dépistage systématique en soins primaires. Le médecin prend d'abord en compte la plainte motivant le recours au soin. Le manque de temps est un obstacle (pour le médecin comme pour le patient) à l'abord du repérage précoce des complications. Une réflexion sur les différents examens complémentaires et dépistages à proposer peut difficilement se faire en fin de consultation pour un autre motif. Pour être réalisé de façon plus régulière, il serait souhaitable que la "consultation spécifique de prévention" soit promue tant auprès des médecins que des patients, et rémunérée comme telle.

Le manque de moyens

Il n'y a pour l'instant que peu de recommandations officielles récentes telles que celles de la HAS qui diffusent des messages de prévention secondaire liée à l'alcool et au tabac. Une formation supplémentaire initiale des futurs médecins de premier recours et une diffusion large serait probablement bénéfique. Le matériel de diagnostic précoce comme le spiromètre portatif ou les instruments pour l'examen des voies aérodigestives supérieures et la formation associée à leur usage nécessitent un coût et un temps de formation supplémentaire difficilement généralisable à l'ensemble des médecins.

Quoi qu'il en soit, la vraie prévention primaire passe par le rappel aux patients à risque de la nécessité de l'arrêt définitif du tabac (conseil minimal) et de la consommation modérée d'alcool. Des consultations dédiées au dépistage des complications auraient une place intéressante au sein des structures d'addictologies tels que les CSAPA.

Conclusion

Le tabac et l'alcool sont des substances très largement consommées en France. Leur usage ou mésusage sont pourvoyeurs de nombreuses complications qu'il est nécessaire de dépister et de rechercher régulièrement au cours du suivi des patients par leur médecin généraliste et/ou leur addictologue.

En France, la consommation de tabac est la première cause de mortalité évitable avec 13 % des décès totaux en 2015, soit 20 % de la mortalité masculine et 6 % de la mortalité féminine. Un fumeur sur deux mourra prématurément d'une maladie due au tabac. Le tabagisme chronique est le premier facteur de risque évitable de cancers et de maladie cardiovasculaire. Il est également responsable d'une large part des maladies respiratoires.

On estime que les décès attribuables à l'alcool en 2015 représentent 7 % de la mortalité en France chez les plus de 15 ans, soit 11 % des décès masculins et 4 % des décès féminins. C'est la deuxième cause de mortalité évitable. Les principales causes sont les cancers, les maladies cardiovasculaires et les maladies digestives.

Le dépistage puis la prise en charge des complications liées à la consommation de tabac et de l'alcool sont essentiels en soins primaires. Le sujet concerne le dépistage des cas asymptomatiques ou le repérage précoce des pathologies somatiques les plus mortelles parmi les consommateurs par le médecin généraliste ou l'addictologue. Les données se basent sur l'estimation de la fraction attribuable par Santé Publique France.

Une revue de littérature a été conduite, en basant les recherches sur les trois principales causes de mortalité pour chacun des deux produits : les cancers, la pathologie cardiovasculaire la plus accessible à un repérage précoce en médecine générale, la maladie alcoolique du foie et la broncho-pneumopathie chronique obstructive.

Le dépistage ciblé de ces pathologies chez les patients à risque du fait de leur consommation a montré une efficacité en termes de réduction de la morbi-mortalité. Elle permet une mise en place de moyens thérapeutiques précoces, un suivi spécialisé et rapproché et un accompagnement renforcé vers le sevrage.

La maîtrise des signes cliniques et biologiques d'alerte et des signes évocateurs de la pathologie est indispensable pour permettre au médecin d'établir un diagnostic précoce en orientant si besoin vers un confrère spécialisé. Le dépistage ciblé n'est actuellement pas organisé en France. Pour beaucoup de pathologies, il est à l'étude. L'évaluation des rapports bénéfice-risque et coût-efficacité est primordiale avant sa mise en place officielle au niveau national. Des scores de prédictions de risque personnalisé à ces pathologies en fonctions des facteurs de risque individuels sont également en cours de recherche. Une évaluation du risque personnalisé avant d'éventuelles explorations de dépistage semble être une sérieuse piste d'avenir. Enfin, les explorations de dépistage visent à être également de moins en moins invasives et irradiantes, comme c'est le cas avec la recherche de marqueurs sanguins de cancer ou le scanner à faible dose.

Pour finir, notre travail nous a permis de réaliser un tableau résumant les principales complications somatiques liées à l'usage d'alcool et de tabac, ainsi que leurs modalités de dépistage afin d'en améliorer le diagnostic précoce par le médecin traitant du patient, qu'il soit généraliste ou addictologue.

Bibliographie

1. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. Drogues et addictions, données essentielles - Édition 2019 [Internet]. 2019 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DADE2019.pdf>
2. SPF. La consommation de tabac en France : premiers résultats du Baromètre santé 2017 [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: </determinants-de-sante/tabac/la-consommation-de-tabac-en-france-premiers-resultats-du-barometre-sante-2017>
3. Bonaldi C. LA MORTALITÉ ATTRIBUABLE À L'ALCOOL EN FRANCE EN 2015 / ALCOHOL-ATTRIBUTABLE MORTALITY IN FRANCE IN 2015. 2018. :12.
4. OMS | Substances psychoactives [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/psychoactive_substances/fr/
5. L'alcool, les boissons alcoolisées c'est quoi ? Que représente un verre d'alcool ? - alcoolinfoservice - Alcool Info Service [Internet]. [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.alcool-info-service.fr/alcool/boissons-alcoolisees/verre-alcool>
6. Santé publique France présente les nouvelles recommandations sur l'alimentation, y compris l'alcool, l'activité physique et la sédentarité [Internet]. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/actualites/sante-publique-france-presente-nouvelles-recommandations-lalimentation-y-compris-lalcool>
7. François Paille, Henri-Jean Aubin, Claudine Gillet. Mésusage de l'alcool dépistage, diagnostic et traitement Recommandation de bonne pratique [Internet]. Société Française d'Alcoologie. 2015 [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <http://www.sfalcoologie.asso.fr/page.php?choix=A10>
8. O'Brien C. Addiction and dependence in DSM-V. *Addiction*. 2011;106(5):866-7.
9. Autopsie d'un meurtrier. Ligue contre le cancer [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: /article/25940_tabac-et-cancer
10. Chevalier C, Nguyen A. Composition et nocivité du tabac. *Actual Pharm*. 1 nov 2016;55(560):22-5.
11. Santé Publique France. Tabagisme, conséquences sur la santé [Internet]. 2019 [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: </determinants-de-sante/tabac/quelles-sont-les-consequences-du-tabagisme-sur-la-sante>
12. Dépistage du tabagisme et prévention des maladies liées au tabac [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2635050/fr/depistage-du-tabagisme-et-prevention-des-maladies-liees-au-tabac
13. Organisation Mondiale de la Santé. Tabac, principaux faits [Internet]. 2020 [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
14. Organisation Mondiale de la Santé. Prévention du cancer [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/cancer/prevention/fr/>

15. Llamas M. Nicotine | Brain and Body Effects, Addiction, How It Affects Health [Internet]. Drugwatch.com. 2020 [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.drugwatch.com/e-cigarettes/nicotine/>
16. CEP - Collège des enseignants en pneumologie [Internet]. [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: <http://cep.splf.fr/>
17. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. Synthèse thématique : vue d'ensemble / toutes drogues [Internet]. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/vue-d-ensemble/#conso>
18. Pasquereau A, Andler R, Guignard R. La consommation de tabac en France : premiers résultats du Baromètre santé 2017-Bulletin épidémiologique hebdomadaire 2018 -Santé Publique France [Internet]. 2018 [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/14-15/2018_14-15_1.html
19. Viet Nguyen-Thanh & Romain Guignard. CONSOMMATION D'ALCOOL, COMPORTEMENTS ET CONSÉQUENCES POUR LA SANTÉ [Internet]. Santé Publique France. 2019 [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/5-6/index.html>
20. Morel d'Arleux J. Drogues, Chiffres Clés- 8e édition-Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. juin 2019;8.
21. World Health Organization, World Health Organization, World Health Organization, Management of Substance Abuse Team. Global status report on alcohol and health 2018. 2018.
22. Pasquereau A, Andler R, Arwidson P. Consommation de tabac parmi les adultes : bilan de cinq années de programme national contre le tabagisme, 2014-2019-Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. 2020 [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/14/2020_14_1.html
23. Lermenier-Jeannet A. Tabagisme et arrêt du tabac en 2018. févr 2019;9.
24. Organisation Mondiale de la Santé. L'OMS attire l'attention sur l'ampleur des décès imputables à des maladies pulmonaires liées au tabac [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/detail/29-05-2019-who-highlights-huge-scale-of-tobacco-related-lung-disease-deaths>
25. Haute Autorité de Santé. Abus, dépendances et polyconsommations : stratégies de soins [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2007 [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_615021/fr/abus-dependances-et-polyconsommations-strategies-de-soins
26. Centre International de Recherche sur le Cancer. Nouvelles données sur les cas de cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France : le tabac, l'alcool, une alimentation déséquilibrée et le surpoids, quatre facteurs de risques majeurs. Commun Press Numéro 261. juin 2018;3.
27. International Agency for Reserch on Cancer. PROJET « LES CANCERS ATTRIBUABLES AU MODE DE VIE ET A L'ENVIRONNEMENT EN FRANCE METROPOLITAINE » [Internet]. 2015 [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/>
28. Shield KD, Parry C, Rehm J. Chronic diseases and conditions related to alcohol use. Alcohol Res Curr Rev. 2013;35(2):155-73.

29. M D, P P. Complications somatiques de l'alcool. *Alcoologie Addictologie*. 15 sept 2014;36(3):189-205.
30. Berr C, Clavel-Chapelon F, Dally S, Daval J-L, Fumeron F, Girre C, et al. Alcool : effets sur la santé [Internet]. Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM); 2001 [cité 15 juill 2020] p. 358 pages, graphiques, tableaux, figures, références bibliographiques disséminées en fins de chapitres. Disponible sur: <https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570661>
31. KHAZAEI S, MOHAMMADIAN-HAFSHEJANI A, AHMADI PISHKUHI M, SALEHINIYA H. Proportion of Mortality Attributable to Tobacco Worldwide. *Iran J Public Health*. mars 2016;45(3):399-400.
32. WHO | WHO global report: mortality attributable to tobacco [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 26 août 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/rep_mortality_attributable/en/
33. Institut National du Cancer. Principaux facteurs de risque de cancer - Comment prévenir au mieux les cancers ? [Internet]. 2019 [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Comment-prevenir-au-mieux-les-cancers/Principaux-facteurs-de-risque-de-cancer>
34. Christophe Bonaldi, Marjorie Boussac, Viêt Nguyen-Thân. Estimation du nombre de décès attribuables au tabagisme, en France de 2000 à 2015 [Internet]. *Santé Publique France*. 2019 [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: </import/estimation-du-nombre-de-deces-attribuables-au-tabagisme-en-france-de-2000-a-2015>
35. Ribassin-Majed L, Hill C. Trends in tobacco-attributable mortality in France. *Eur J Public Health*. oct 2015;25(5):824-8.
36. Arvers P, Assailly J-P, Batel P. Alcool : Dommages sociaux : Abus et dépendance- Inserm. 2003 [Internet]. [cité 18 oct 2020]; Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/53>
37. Collège des enseignants de pneumologie. Référentiel National de Pneumologie – CEP [Internet]. 2018 [cité 9 août 2020]. Disponible sur: <http://cep.splf.fr/enseignement-du-deuxieme-cycle-dcem/referentiel-national-de-pneumologie/>
38. Haute Autorité de Santé. Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2014 [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1718021/fr/arret-de-la-consommation-de-tabac-du-depistage-individuel-au-maintien-de-l-abstinence-en-premier-recours
39. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease [Internet]. EASL-The Home of Hepatology. 2019 [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <https://easl.eu/publication/management-of-alcohol-related-liver-disease/>
40. Haute Autorité de Santé. Outil d'aide au repérage précoce et intervention brève : alcool, cannabis, tabac chez l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2015 [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1795221/fr/outil-d-aide-au-reperage-precoce-et-intervention-breve-alcool-cannabis-tabac-chez-l-adulte
41. F S, S L, E H, Pf R, Vm H, Mn H, et al. Marqueurs biologiques de l'alcoolisme. Consensus émis par le groupe de travail « Marqueurs biologiques » de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry. *Alcoologie Addictologie*. 15 sept 2014;36(3):207-24.

42. Collégiale des Universitaires en Hépatogastro-entérologie. Abrégé d'Hépatogastro-entérologie et de chirurgie digestive | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. 2018 [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/abrege-dhepatogastro-enterologie-et-de-chirurgie-digestive>
43. société français alcoologie. RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement [Internet]. 2015 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: http://hepatoweb.com/Documents_PDF/rbp_2015_sfa_mesusage.pdf
44. Wilson JMG, Jungner G, Organization WH. Principes et pratique du dépistage des maladies [Internet]. Genève : Organisation mondiale de la Santé; 1970 [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41503>
45. Comment évaluer a priori un programme de dépistage ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_433375/fr/comment-evaluer-a-priori-un-programme-de-depistage
46. Mathurin P. L'alcool et le foie. Gastroentérologie Clin Biol. 1 août 2009;33(8):840-9.
47. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in Cancer. JNCI J Natl Cancer Inst. 5 mai 2010;102(9):605-13.
48. Collège Français d'ORL et de Chirurgie Cervico-faciale. Tumeurs de la cavité buccale, nasosinusiennes et du cavum, et des voies aérodigestives supérieures. In: ORL [Internet]. 2017 [cité 17 août 2020]. (4e édition). Disponible sur: <https://www-elsevierelibrary-fr.docelec.univ-lyon1.fr/pdfreader/orl15185724>
49. Haute Autorité de Santé. Cancer des voies aéro-digestives supérieures [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2009 [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_892164/fr/ald-n-30-cancer-des-voies-aero-digestives-superieures
50. Hashim D, Genden E, Posner M, Hashibe M, Boffetta P. Head and neck cancer prevention: from primary prevention to impact of clinicians on reducing burden. Ann Oncol. mai 2019;30(5):744-56.
51. Ligier K, Dejardin O, Launay L, Benoit E, Babin E, Bara S, et al. Health professionals and the early detection of head and neck cancers: a population-based study in a high incidence area. BMC Cancer. 12 2016;16:456.
52. Warniez M, Cortot A, Mouawad F. Dépistage des cancers du poumon et des voies aérodigestives supérieures chez le fumeur. 2017. La Lettre du Psychiatre • Vol. XIII-n° 1-2:7.
53. Institut National du Cancer. Détection précoce des cancers de la cavité buccale - Dépistage et détection précoce - Outils pour la pratique [Internet]. 2018 [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-cavite-buccale#>
54. Epstein JB, Huber MA. The benefit and risk of screening for oral potentially malignant epithelial lesions and squamous cell carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. nov 2015;120(5):537-40.
55. Gluchowski C. Le chirurgien-dentiste : acteur dans le dépistage et la prise en charge du cancer de l'oropharynx. 2019.

56. Netuveli G, Sheiham A, Watt RG. Does the « inverse screening law » apply to oral cancer screening and regular dental check-ups? *J Med Screen*. 2006;13(1):47-50.
57. Dugny BA. Le médecin généraliste et le cancer des voies aéodigestives supérieures [Internet] [other]. UHP - Université Henri Poincaré; 2001 [cité 29 juin 2020]. p. non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732431>
58. Chaturvedi P, Singh A, Chien C-Y, Warnakulasuriya S. Tobacco related oral cancer. *BMJ* [Internet]. 5 juin 2019 [cité 18 juin 2020];365. Disponible sur: <http://www.bmj.com/content/365/bmj.l2142>
59. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thomas G, Muwonge R, Thara S, Mathew B, et al. Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet*. 4 juin 2005;365(9475):1927-33.
60. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thara S, Muwonge R, Thomas G, Anju G, et al. Long term effect of visual screening on oral cancer incidence and mortality in a randomized trial in Kerala, India. *Oral Oncol*. avr 2013;49(4):314-21.
61. Brocklehurst P, Kujan O, O'Malley LA, Ogden G, Shepherd S, Glennly A-M. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 nov 2013;(11):CD004150.
62. DépistORL et risque de cancers. *Wwwem-Premiumcomdatarevues1773035X00410437173* [Internet]. 8 déc 2011 [cité 29 juin 2020]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/678556/resultatrecherche/1>
63. Macek MD, Reid BC, Yellowitz JA. Oral cancer examinations among adults at high risk: findings from the 1998 National Health Interview Survey. *J Public Health Dent*. 2003;63(2):119-25.
64. Speight PM, Epstein J, Kujan O, Lingen MW, Nagao T, Ranganathan K, et al. Screening for oral cancer-a perspective from the Global Oral Cancer Forum. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. juin 2017;123(6):680-7.
65. US Department of Health and Human Services. *Healthy People 2020: Oral Health*. 2014 [cité 20 oct 2020]; Disponible sur: <https://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/oral-health/objectives>
66. Haute Autorité de Santé. *Cancer colorectal : modalités de dépistage et de prévention chez les sujets à risque élevé et très élevé* [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2017 [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2772744/fr/cancer-colorectal-modalites-de-depistage-et-de-prevention-chez-les-sujets-a-risque-eleve-et-tres-eleve
67. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *The Lancet*. 26 avr 2014;383(9927):1490-502.
68. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 13 juill 2000;343(2):78-85.
69. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2011;22(9):1958-72.

70. Berr C, Clavel-Chapelon F, Dally S, Daval J-L, Fumeron F, Girre C, et al. Alcool : effets sur la santé [Internet]. Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM); 2017 [cité 21 mai 2020] p. 358 pages, graphiques, tableaux, figures, références bibliographiques disséminées en fins de chapitres. Disponible sur: <https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570661>
71. Institut National du Cancer. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. 2017 [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
72. Institut National du Cancer. Les cancers en France-L'essentiel des faits et chiffres des cancers en France édition 2019 [Internet]. [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/L-Institut-publie-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-des-cancers-en-France-edition-2019>
73. Bouvier A-M, Trétarre B, Delafosse P. Stade au diagnostic des cancers du sein, du côlon et du rectum - Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau FRANCIM - Ref : STADIAG18 [Internet]. 2018 [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Stade-au-diagnostic-des-cancers-du-sein-du-colon-et-du-rectum-Etude-realisee-a-partir-des-registres-des-cancers-du-reseau-FRANCIM>
74. Ma GK, Ladabaum U. Personalizing colorectal cancer screening: a systematic review of models to predict risk of colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* oct 2014;12(10):1624-1634.e1.
75. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control CCC.* juin 2013;24(6):1207-22.
76. Heresbach D, Bulois P. Risque de néoplasie colorectale, comorbidités et facteurs environnementaux. Faut-il revoir les recommandations de dépistage en 2014 ? *Acta Endosc.* 1 oct 2014;44(5):240-57.
77. Usher-Smith JA, Walter FM, Emery JD, Win AK, Griffin SJ. Risk Prediction Models for Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Cancer Prev Res Phila Pa.* janv 2016;9(1):13-26.
78. Kaminski MF, Polkowski M, Kraszewska E, Rupinski M, Butruk E, Regula J. A score to estimate the likelihood of detecting advanced colorectal neoplasia at colonoscopy. *Gut.* juill 2014;63(7):1112-9.
79. Société Française d'Endoscopie Digestive. Prévention du cancer colo-rectal par coloscopie en dehors du dépistage en population : consensus et position de la SFED [Internet]. SFED. 2016 [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.sfed.org/professionnels/actualites-pro/prevention-du-cancer-colo-rectal-par-coloscopie-en-dehors-du-depistage>
80. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ.* 10 juill 2014;349:g4164.
81. Underner M, Thomas D. Il faut arrêter de fumer : la seule réduction du tabagisme ne diminue pas le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire. *Rev Médecine Interne.* 1 mars 2018;39(3):145-7.

82. Organisation Mondiale de la Santé. OMS | Questions-réponses l'hypertension artérielle [Internet]. WHO. World Health Organization; 2015 [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/features/qa/82/fr/index.html>
83. Société Française de Cardiologie. Référentiel de cardiologie pour la préparation des ECN | Société Française de Cardiologie [Internet]. 2018 [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <https://sfcadio.fr/page/2e-edition-du-referentiel-de-cardiologie-pour-la-preparation-des-ecn>
84. Haute Autorité de Santé. PRISE EN CHARGE HTA ESSENTIELLE- HAS-Société française d'hypertension [Internet]. 2016 [cité 4 nov 2020]. Disponible sur: http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2018/06/SFHTA_HAS_Fiche-Memo-HTA_PRISE-EN-CHARGE-HTA-ESSENTIELLE.pdf
85. Mancia G, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. :98.
86. Tasnim S, Tang C, Musini VM, Wright JM. Effect of alcohol on blood pressure. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020 [cité 5 nov 2020];(7). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012787.pub2/full/fr>
87. Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug induced hypertension – An unappreciated cause of secondary hypertension. Eur J Pharmacol. 15 sept 2015;763:15-22.
88. Ceccanti M, Sasso GF, Nocente R, Balducci G, Prastaro A, Ticchi C, et al. Hypertension in early alcohol withdrawal in chronic alcoholics. Alcohol Alcohol Oxf Oxfs. févr 2006;41(1):5-10.
89. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. Lancet Public Health. 2017;2(2):e108-20.
90. Halimi J-M, Revel-Delhom C, Auge-Caumon MJ. Haute Autorité de santé- Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte- Rapport d'élaboration. 2016;150.
91. Husain K, Ansari RA, Ferder L. Alcohol-induced hypertension: Mechanism and prevention. World J Cardiol. 26 mai 2014;6(5):245-52.
92. Madika A-L, Mounier-Vehier C. Tabac et pression artérielle : une relation complexe à mieux connaître. Presse Médicale. 1 juill 2017;46(7, Part 1):697-702.
93. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. juin 2003;24(11):987-1003.
94. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Lond Engl. 8 oct 2016;388(10053):1659-724.
95. Leuenberger V, Gache P, Sutter K. Hypertension artérielle et consommation d'alcool [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-78/31629>

96. Organisation Mondiale de la Santé. Hypertension artérielle : un problème de santé publique | Journée mondiale de la Santé 2013 | Journée mondiale de la Santé [Internet]. 2013 [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.emro.who.int/fr/media/world-health-day/public-health-problem-factsheet-2013.html>
97. Denolle T, Asmar R, Bobrie G, Boivin J-M, Girerd X, Antakly-Hanon Y, et al. MESURE DE LA PRESSION ARTERIELLE-recommandation de la société française d'hypertension artérielle. 2018;4.
98. Lindsay P, Connor Gorber S, Joffres M, Birtwhistle R, McKay D, Cloutier L, et al. Recommendations on screening for high blood pressure in Canadian adults. *Can Fam Physician Med Fam Can*. sept 2013;59(9):927-33, e393-400.
99. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F. The 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines - key messages and clinical considerations. *Eur J Intern Med* [Internet]. 22 sept 2020 [cité 6 nov 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620520303460>
100. Siu AL, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 17 nov 2015;163(10):778-86.
101. Haute Autorité de Santé. Cancer primitif du foie [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2010 [cité 24 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1005121/fr/ald-n-30-cancer-primitif-du-foie
102. Ganne-Carrié N. Comment améliorer le dépistage de l'Hépatocarcinome ? [Internet]. FMC-HGE. [cité 24 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2017/comment-ameliorer-le-depistage-de-lhepatocarcinome/>
103. N'Kontchou G, Paries J, Htar MTT, Ganne-Carrie N, Costentin L, Grando-Lemaire V, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. août 2006;4(8):1062-8.
104. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
105. M D, P P. Complications somatiques de l'alcool. *Alcoologie Addictologie*. 15 sept 2014;36(3):189-205.
106. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. mars 2015;65(2):87-108.
107. Association Française pour l'étude du foie, de Ledinghen V. RECOMMANDATIONS POUR LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI NON-INVASIF DES MALADIES CHRONIQUES DU FOIE. juill 2020;236.
108. Costentin CE, Mourad A, Lahmek P, Causse X, Pariente A, Hagège H, et al. Hepatocellular carcinoma is diagnosed at a later stage in alcoholic patients: Results of a prospective, nationwide study. *Cancer*. 01 2018;124(9):1964-72.
109. Cadier B, Bulsei J, Nahon P, Seror O, Laurent A, Rosa I, et al. Early detection and curative treatment of hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis in France and in the United States. *Hepatol Baltim Md*. 2017;65(4):1237-48.

110. Centre (UK) NG. Surveillance for the early detection of hepatocellular carcinoma (HCC) [Internet]. Cirrhosis in Over 16s: Assessment and Management. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK385219/>
111. Blanc J-F, Barbare J-C, Baumann A-S. Carcinome hépatocellulaire -Thésaurus National de Cancérologie Digestive [Internet]. 2019 [cité 24 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/7-carcinome-hepatocellulaire-cancer-primitif-du-foie>
112. Association française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie. Dépistage et diagnostic précoce du carcinome hépatocellulaire sur cirrhose [Internet]. FMC-HGE. 2001 [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2001-paris/depistage-et-diagnostic-precoce-du-carcinome-hepatocellulaire-sur-cirrhose/>
113. Aubé C, Oberti F, Lonjon J, Pageaux G, Seror O, N’Kontchou G, et al. EASL and AASLD recommendations for the diagnosis of HCC to the test of daily practice. *Liver Int.* 2017;37(10):1515-25.
114. Trinchet J-C, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011;54(6):1987-97.
115. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(4):908-43.
116. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018;154(6):1706-1718.e1.
117. Rosa I, Denis J, Renard P, Lesgourgues B, Dobrin AS, Becker C, et al. A FRENCH MULTICENTRIC LONGITUDINAL DESCRIPTIVE STUDY OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA MANAGEMENT (THE CHANGH COHORT): PRELIMINARY RESULTS. *J Hepatol.* 1 avr 2010;52:S231-2.
118. Louvet A. Maladie alcoolique du foie (Recommandations EASL-2018) [Internet]. FMC-HGE. 2018 [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/maladie-alcoolique-du-foie-recommandations-easl-2018/>
119. Guglielmi S, Ollo D, Goossens N, Spahr L. Maladie hépatique liée à l’alcool : nouvelles recommandations européennes de prise en charge. *Rev Médicale Suisse.* 29 août 2018;14(616):1500-5.
120. Bruha R, Dvorak K, Petrtyl J. Alcoholic liver disease. *World J Hepatol.* 27 mars 2012;4(3):81-90.
121. Roerecke M, Vafaei A, Hasan OSM, Chrystoja BR, Cruz M, Lee R, et al. Alcohol Consumption and Risk of Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(10):1574-86.
122. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut.* 2018;67(1):6-19.

123. Adachi M, Brenner DA. Clinical syndromes of alcoholic liver disease. *Dig Dis Basel Switz.* 2005;23(3-4):255-63.
124. 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.* déc 1997;41(6):845-50.
125. Altamirano J, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new targets for therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 9 août 2011;8(9):491-501.
126. Hart CL, Morrison DS, Batty GD, Mitchell RJ, Davey Smith G. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. *BMJ.* 11 mars 2010;340:c1240.
127. Spahr L. La maladie alcoolique du foie [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* 2000 [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS-2286/20319>
128. Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis [Internet]. *EASL-The Home of Hepatology.* [cité 4 sept 2020]. Disponible sur: <https://easl.eu/publication/non-invasive-tests-for-evaluation-of-liver-disease-severity-and-prognosis/>
129. Sheron N, Moore M, O'Brien W, Harris S, Roderick P. Feasibility of detection and intervention for alcohol-related liver disease in the community: the Alcohol and Liver Disease Detection study (ALDDeS). *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* oct 2013;63(615):e698-705.
130. Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_476486/fr/criteres-diagnostiques-et-bilan-initial-de-la-cirrhose-non-compliquee
131. Croquet V, Vuillemin E, Ternisien C, Pilette C, Oberti F, Gallois Y, et al. Prothrombin index is an indirect marker of severe liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* oct 2002;14(10):1133-41.
132. Chrostek L, Przekop D, Gruszewska E, Gudowska-Sawczuk M, Cylwik B. Noninvasive Indirect Markers of Liver Fibrosis in Alcoholics. *BioMed Res Int.* 2019;2019:3646975.
133. Haute Autorité de Santé. Méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose/cirrhose hépatique [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2008 [cité 20 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1498584/fr/methodes-non-invasives-d-evaluation-de-la-fibrose/cirrhose-hepatique
134. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatol Baltim Md.* juin 2006;43(6):1317-25.
135. Naveau S, Gaudé G, Asnacios A, Agostini H, Abella A, Barri-Ova N, et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatol Baltim Md.* janv 2009;49(1):97-105.
136. Chrostek L, Panasiuk A. Liver fibrosis markers in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol.* 7 juill 2014;20(25):8018-23.

137. Stavris C, Retornaz F, Bourlière M, Penaranda G, Ansaldi C, Chiche L, et al. Dépistage prospectif de la fibrose hépatique à l'aide du Fib-4 calculé automatiquement lors d'un bilan biologique chez 29 707 sujets français. *Rev Médecine Interne*. 1 déc 2019;40:A50-1.
138. Boursier J, de Ledinghen V, Leroy V, Anty R, Francque S, Salmon D, et al. A stepwise algorithm using an at-a-glance first-line test for the non-invasive diagnosis of advanced liver fibrosis and cirrhosis. *J Hepatol*. 2017;66(6):1158-65.
139. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwittaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. oct 2013;145(4):782-789.e4.
140. Broussier T, Lannes A, Zuberbuhler F, Oberti F, Fouchard I, Hunault G, et al. Simple blood fibrosis tests reduce unnecessary referrals for specialized evaluations of liver fibrosis in NAFLD and ALD patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. juin 2020;44(3):349-55.
141. Mallet V, Parlati L, Vallet-Pichard A, Terris B, Tsochatzis E, Sogni P, et al. L'index FIB-4 pour faire le diagnostic de fibrose hépatique avancée au cours de la stéatose hépatique. *Presse Médicale*. 1 déc 2019;48(12):1484-8.
142. Ouzan D. Etude Nice LIFT [Internet]. [cité 23 oct 2020]. Disponible sur: <https://elift.openrome.org/>
143. Pavlov CS, Casazza G, Semenistaia M, Nikolova D, Tsochatzis E, Liusina E, et al. Ultrasonography for diagnosis of alcoholic cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 [cité 3 mai 2020];(3). Disponible sur: <http://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011602.pub2/full?highlightAbstract=alcohol%7Ccomplic%7Ccomplication%7Cdiagnos%7Cdiagnosis%7Cdiagnosi%7Cdiagnoses>
144. Bourlière M. Comment évaluer la fibrose hépatique en dehors de la PBH [Internet]. FMC-HGE. 2005 [cité 23 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2005-paris/comment-evaluer-la-fibrose-hepatique-en-dehors-de-la-pbh/>
145. Nguyen-Khac E, Thiele M, Voican C, Nahon P, Moreno C, Boursier J, et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease by transient elastography: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(9):614-25.
146. Nino FD, Wack É, Lang J-P, Chaffraix F, Doffoël M. Intérêt du dépistage de la fibrose hépatique à l'aide du FibroScan® en réseau de microstructures de médecine générale et dans un centre de soins de suite et de réadaptation en addictologie. *Alcoologie Addictologie*. 18 juin 2018;40(2):116-24.
147. Mennercier, Bouteiller. Intérêt du FibroScan® en médecine générale dans le dépistage d'une fibrose hépatique chez des patients alcoololo-dépendants [Internet]. [cité 14 août 2020]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/interet-du-fibroscanr-en-medecine-generale-dans>
148. Boursier J, Guillaume M, Leroy V, Irlès M, Roux M, Lannes A, et al. New sequential combinations of non-invasive fibrosis tests provide an accurate diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD. *J Hepatol*. 2019;71(2):389-96.

149. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Burroughs AK, Ivashkin VT, et al. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 22 janv 2015;1:CD010542.
150. Haute Autorité de Santé. Cancer broncho-pulmonaire : le parcours de soins doit préserver en priorité une qualité de vie [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2018 [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974771/fr/cancer-broncho-pulmonaire-le-parcours-de-soins-doit-preserver-en-priorite-une-qualite-de-vie
151. International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 26 oct 2006;355(17):1763-71.
152. Debievre D, Locher C, Neidhardt A-C, Goupil F, Lemaire B, Blanchet-Legens A-S, et al. Évolution en 10ans du cancer bronchique non à petites cellules en fonction du sexe. Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux. *Rev Mal Respir*. 1 nov 2014;31(9):805-16.
153. Raz DJ, Zell JA, Ou S-HI, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM. Natural History of Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: Implications for Early Detection. *Chest*. 1 juill 2007;132(1):193-9.
154. Halpern MT, Gillespie BW, Warner KE. Patterns of absolute risk of lung cancer mortality in former smokers. *J Natl Cancer Inst*. 17 mars 1993;85(6):457-64.
155. Del Giudice ME, Young S-M, Vella ET, Ash M, Bansal P, Robinson A, et al. Guideline for referral of patients with suspected lung cancer by family physicians and other primary care providers. *Can Fam Physician Med Fam Can*. août 2014;60(8):711-6, e376-382.
156. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 [cité 7 oct 2020];(6). Disponible sur: <http://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001991.pub3/full?highlightAbstract=lung%7Cscreen%7Cscreening%7Ccancer>
157. Institut National du Cancer. Cancers bronchopulmonaires - Du diagnostic au suivi - [Internet]. 2016 [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancers-bronchopulmonaires-Du-diagnostic-au-suivi>
158. Haute Autorité de Santé. Guides du parcours de soins des cancers broncho-pulmonaires et mésothéliome pleural malin [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2013 [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1650525/fr/guides-du-parcours-de-soins-des-cancers-broncho-pulmonaires-et-mesotheliome-pleural-malin
159. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 4 août 2011;365(5):395-409.
160. National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med*. 23 mai 2013;368(21):1980-91.
161. Couraud S. Dépistage du cancer bronchique – Société de Pneumologie de Langue Française [Internet]. 2017 [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: <https://splf.fr/depistage-cancer-bronchique/>

162. Couraud S, Cortot AB, Greillier L, Gounant V, Mennecier B, Girard N, et al. From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the French intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue française (GOLF). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mars 2013;24(3):586-97.
163. Haute Autorité de Santé. Pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France - Point de situation sur les données disponibles - Analyse critique des études contrôlées randomisées [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2016 [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2001613/fr/pertinence-du-depistage-du-cancer-broncho-pulmonaire-en-france-point-de-situation-sur-les-donnees-disponibles-analyse-critique-des-etudes-controlees-randomisees
164. Koning HJ de, Aalst CM van der, Jong PA de, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* [Internet]. 29 janv 2020 [cité 19 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911793>
165. Couraud S. Dépistage des cancers broncho-pulmonaires – Société de Pneumologie de Langue Française [Internet]. 2020 [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: <https://splf.fr/mardi-du-golf-5-fevrier-2019-depistage-des-cancers-broncho-pulmonaires/>
166. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, Henzler T, Prosch H, Heussel CP, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol*. 1 déc 2017;18(12):e754-66.
167. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 4 mars 2014;160(5):330-8.
168. Tanoue LT, Tanner NT, Gould MK, Silvestri GA. Lung cancer screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 janv 2015;191(1):19-33.
169. Ferretti GR, Laurent F, Lederlin M, Revel MP, Brillet PY, Khalil A. Dépistage du cancer bronchique par scanner : les avancées récentes. *J Imag Diagn Interv*. 1 avr 2019;2(2):101-8.
170. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, Roberts H, Liu G, Soghrati K, et al. Probability of Cancer in Pulmonary Nodules Detected on First Screening CT. *N Engl J Med*. 5 sept 2013;369(10):910-9.
171. Kong CY, Lee JM, McMahon PM, Lowry KP, Omer ZB, Eisenberg JD, et al. Using Radiation Risk Models in Cancer Screening Simulations: Important Assumptions and Effects on Outcome Projections. *Radiology*. 1 mars 2012;262(3):977-84.
172. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 29 nov 2007;357(22):2277-84.
173. Rampinelli C, De Marco P, Origgi D, Maisonneuve P, Casiraghi M, Veronesi G, et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. *BMJ*. 8 févr 2017;356:j347.
174. Leleu O, Vincent G, Auquier M, Basille D, Clarot C, Hoguet E, et al. Predictive factors for the participation of general practitioners in lung cancer screening by low-dose CT scan in the Somme department in northern France. *Respir Med Res*. mars 2020;77:95-9.

175. Leleu O, Basille D, Auquier M, Clarot C, Hoguet E, Pétigny V, et al. Lung Cancer Screening by Low-Dose CT Scan: Baseline Results of a French Prospective Study. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(2):145-52.
176. Veronesi G, Navone N, Novellis P, Dieci E, Toschi L, Velutti L, et al. Favorable incremental cost-effectiveness ratio for lung cancer screening in Italy. *Lung Cancer Amst Neth*. 2020;143:73-9.
177. Criss SD, Cao P, Bastani M, Ten Haaf K, Chen Y, Sheehan DF, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Lung Cancer Screening in the United States: A Comparative Modeling Study. *Ann Intern Med*. 03 2019;171(11):796-804.
178. Gendarme S, Perrot É, Reskot F, Bhoowabul V, Fourre G, Souquet P-J, et al. Modélisation de l'impact économique d'un dépistage organisé du cancer du poumon en France. *Rev Mal Respir*. 1 sept 2017;34(7):717-28.
179. Tammemägi MC, Berg CD, Riley TL, Cunningham CR, Taylor KL. Impact of lung cancer screening results on smoking cessation. *J Natl Cancer Inst*. juin 2014;106(6):dju084.
180. Institut National du Cancer. Cancer du pancréas - Du diagnostic au suivi [Internet]. 2020 [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancer-du-pancreas-Du-diagnostic-au-suivi>
181. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet J-B, Bauguion L, Colson Durand L, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis*. déc 2018;50(12):1257-71.
182. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 1 janv 2008;122(1):155-64.
183. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. juill 2008;393(4):535-45.
184. Becker AE, Hernandez YG, Frucht H, Lucas AL. Pancreatic ductal adenocarcinoma: risk factors, screening, and early detection. *World J Gastroenterol*. 28 août 2014;20(32):11182-98.
185. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol*. 1 févr 2015;44(1):186-98.
186. Institut National du Cancer. Plan Cancer 2014-2019 [Internet]. 2015 [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>
187. Bouvier A-M, Uhry Z, Jooste V, Drouillard A, Remontet L, Launoy G, et al. Focus on an unusual rise in pancreatic cancer incidence in France. *Int J Epidemiol*. 1 déc 2017;46(6):1764-72.
188. Sauvanet A. Traitement du cancer du pancréas (recommandations en cours de labellisation INCa - 2019) [Internet]. FMC-HGE. 2019 [cité 23 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/traitement-du-cancer-du-pancreas-recommandations-en-cours-de-labellisation-inca-2019/>

189. Gobbi PG, Bergonzi M, Comelli M, Villano L, Pozzoli D, Vanoli A, et al. The prognostic role of time to diagnosis and presenting symptoms in patients with pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol.* avr 2013;37(2):186-90.
190. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juill 2017;35(20):2324-8.
191. Haute Autorité de Santé. Cancer du pancréas [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2012 [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1005133/fr/ald-n-30-cancer-du-pancreas
192. Collins GS, Altman DG. Identifying patients with undetected pancreatic cancer in primary care: an independent and external validation of QCancer[®] (Pancreas). *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* sept 2013;63(614):e636-642.
193. Murin S, Bilello KS, Matthay R. Other smoking-affected pulmonary diseases. *Clin Chest Med.* mars 2000;21(1):121-37, ix.
194. Lebagry F. Influence du tabagisme sur les maladies respiratoires : idées reçues et réalité – Smoking-affected pulmonary diseases: true and false. *MISE AU POINT.* :9.
195. Perriot J. Le tabagisme: un mauvais choix pour la santé. [Internet]. ResearchGate. 2015 [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/271729642_Le_tabagisme_un_mauvais_choix_pour_la_sante
196. Godoy P, Castilla J, Mayoral JM, Delgado-Rodríguez M, Martín V, Astray J, et al. Smoking may increase the risk of hospitalization due to influenza. *Eur J Public Health.* 2016;26(5):882-7.
197. Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, Wilson KC, Agustí A, Criner GJ, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD. *Eur Respir J.* avr 2015;45(4):879-905.
198. David C, Boinet T. La bronchopneumopathie chronique obstructive, un véritable fléau. *Actual Pharm.* 1 oct 2019;58(589):14-7.
199. Organisation Mondiale de la Santé. Le tabac et le corps humain [Internet]. 2019 [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/324849/WHO-NMH-PND-19.1-fre.pdf?ua=1>
200. Mouronte-Roibás C, Leiro-Fernández V, Fernández-Villar A, Botana-Rial M, Ramos-Hernández C, Ruano-Ravina A. COPD, emphysema and the onset of lung cancer. A systematic review. *Cancer Lett.* 28 2016;382(2):240-4.
201. Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019 [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1242507/fr/guide-du-parcours-de-soins-bronchopneumopathie-chronique-obstructive-bpco
202. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* févr 2000;161(2 Pt 1):381-90.

203. Murray CJL, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med*. 1 août 2013;369(5):448-57.
204. Roche N, Chaouat A, Deslée G, Devillier P, Mal H, Perez T, et al. Bronchopneumopathie chronique obstructive. 2017;28.
205. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1 juill 1999;54(7):581-6.
206. Katsimigas A, Tupper OD, Ulrik CS. Opportunistic screening for COPD in primary care: a pooled analysis of 6,710 symptomatic smokers and ex-smokers. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1633-8.
207. Pautre V. Recours au spiromètre de bureau par les médecins généralistes picards, applications à la prise en charge de BPCO [Internet]. 2015 [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01292146>
208. Welter L. La spirométrie portative dans la prise en charge de la BPCO en médecine générale [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2018 [cité 5 oct 2020]. p. Non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932041>
209. Bambra G, Jalota L, Kapoor C, Mills PK, Vempilly JJ, Jain VV. Office spirometry correlates with laboratory spirometry in patients with symptomatic asthma and COPD. *Clin Respir J*. nov 2017;11(6):805-11.
210. Yvetot Q. Diagnostic précoce de la BPCO : les médecins généralistes sont-ils prêts ? [Internet]. 2016 [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01755795>
211. Guerin J-C, Roche N, Vicaut É, Piperno D, Granet G, Jannin M, et al. Sujets à risque de BPCO en médecine générale : comment favoriser la réalisation de spirométries et la détection précoce de l'obstruction bronchique ? *Rev Mal Respir*. 1 sept 2012;29(7):889-97.
212. Walters JA, Tang JNQ, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [cité 27 sept 2020];(1). Disponible sur: <http://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001390.pub4/full?highlightAbstract=obstruct%7Cdisease%7Cobstructive%7Cpulmonary%7Cobstructiv%7Cpulmonari%7Cdiseas%7Cchronic>
213. Geijer RMM, Sachs APE, Hoes AW, Salomé PL, Lammers J-WJ, Verheij TJM. Prevalence of undetected persistent airflow obstruction in male smokers 40-65 years old. *Fam Pract*. oct 2005;22(5):485-9.
214. Stratelis G, Jakobsson P, Molstad S, Zetterstrom O. Early detection of COPD in primary care: screening by invitation of smokers aged 40 to 55 years. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. mars 2004;54(500):201-6.
215. Tinkelman DG, Price D, Nordyke RJ, Halbert RJ. COPD screening efforts in primary care: what is the yield? *Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group*. févr 2007;16(1):41-8.

216. Société de Pneumologie de Langue Française. Conditions de formation à la spirométrie [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://splf.fr/wp-content/uploads/2016/11/Conditions-formation-spiro-SPLF-FFP.pdf>
217. Roche N, Perez T, Martinat Y, Huas D, Serrier P, Pribil C, et al. [Difficulties in the assessment of dyspnea and respiratory function in general practice]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. août 2009;38(7-8):1041-8.
218. Kotz D, Nelemans P, van Schayck CP, Wesseling GJ. External validation of a COPD diagnostic questionnaire. *Eur Respir J*. févr 2008;31(2):298-303.
219. Sichletidis L, Spyrtos D, Papaioannou M, Chloros D, Tsiotsios A, Tsagaraki V, et al. A combination of the IPAG questionnaire and PiKo-6® flow meter is a valuable screening tool for COPD in the primary care setting. *Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group*. juin 2011;20(2):184-9, 1 p following 189.
220. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. 2018 [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://goldcopd.org/>
221. Ronaldson SJ, Dyson L, Clark L, Hewitt CE, Torgerson DJ, Cooper BG, et al. Determining the optimal approach to identifying individuals with chronic obstructive pulmonary disease: The DOC study. *J Eval Clin Pract*. 2018;24(3):487-95.
222. Lorenzo A. Du repérage au suivi : le parcours du patient – Société de Pneumologie de Langue Française [Internet]. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://splf.fr/cplf-2019-du-reperage-au-suivi-le-parcours-du-patient/>
223. Mien I, Piellard P. Freins au dépistage de la BPCO par le médecin généraliste : une revue systématique de littérature [Internet]. 2017 [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01616251>
224. HCSP. Consultations de prévention [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2009 mars [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=70>
225. Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M, Dent R. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. *BMJ*. 15 mars 2008;336(7644):598-600.
226. Górecka D, Bednarek M, Nowiński A, Puścińska E, Goljan-Geremek A, Zieliński J. Diagnosis of airflow limitation combined with smoking cessation advice increases stop-smoking rate. *Chest*. juin 2003;123(6):1916-23.
227. Foulds J, Veldheer S, Hrabovsky S, Yingst J, Sciamanna C, Chen G, et al. The effect of motivational lung age feedback on short-term quit rates in smokers seeking intensive group treatment: A randomized controlled pilot study. *Drug Alcohol Depend*. 1 août 2015;153:271-7.
228. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*. 2 août 2011;155(3):179-91.

229. US Preventive Services Task Force (USPSTF), Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Davidson KW, Epling JW, et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 5 avr 2016;315(13):1372-7.
230. Bridevaux P-O, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, Schindler C, Gaspoz J-M, Rochat T. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax*. 1 sept 2008;63(9):768-74.
231. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019;53(5).

Annexes

Annexe 1 : Tableau des symptômes d'alerte du cancer des voies aéro-digestives supérieures

Localisation	Signes cliniques
Cavité buccale	Leucoplasie, lichen plan Ulcération muqueuse rebelle aux soins Glossodynie, gêne buccale, dysarthrie Hypersialorrhée et dysphagie (tardif) Mobilité dentaire Engourdissement labial Adénopathie sous mentonnière
Amygdale	Gêne pharyngée unilatérale à la déglutition Otalgie tumeur bourgeonnante ulcérée avec infiltration profonde, saignant au contact, indurée au toucher Tumeur de petite dimension, cachée derrière le pilier antérieur, au fond d'un récessus amygdalien Adénopathie sous-angulomaxillaire, dure
Voile du palais	Lésions leucoplasiques facteurs favorisants Dysphagie haute, otalgie réflexe unilatérale, Ulcération indurée du voile mou : érythème diffus d'aspect framboisé ou au contraire dépoli Adénopathie cervicale
Base de la langue	Dysphagie haute avec otalgie réflexe Dysarthrie Déviation homolatérale à la tumeur, lors de la protraction de la langue et une induration de la base de langue en arrière du V lingual Adénopathie cervicale
Hypopharynx	Gêne pharyngée unilatérale puis dysphagie haute progressive. Otalgie réflexe unilatérale. Dysphonie, une dyspnée laryngée (tardif) Immobilité laryngée unilatérale. Adénopathie cervicale moyenne unilatérale
Larynx	La laryngite chronique avec dysplasie facteur de risque, Dysphonie++ ou modification d'une dysphonie préexistante Dyspnée laryngée (tardif) Gêne pharyngée ou la dysphagie avec otalgie (tardif)

Annexe 2 : Score de Karminski

SCORE	0	1	2	3	Score
Age	40-49 ans	50-54 ans	55-59 ans	> 60 ans	/__/_/
ATCD familial	aucun	CCR 1 ^{er} degré et ≥ 60 ans	CCR 1 ^{er} degré et < 60 ans	2 CCR au 1 ^{er} degré	/__/_/
Sexe	Femme	--	Homme	--	/__/_/
Tabagisme	< 11 paquets-années	≥ 11 paquets-années	--	--	/__/_/
IMC	< 30	≥ 30	--	--	/__/_/
				TOTAL =	/__/_/

Score total	Risque d'Adénome Avancé et/ou CCR
Score 0 à 2	< 5%
Score 3 – 4	5 à 10%
Score ≥ 5	10 à 20%

Annexe 3 : Test AUDIT

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

Interprétation : L'AUDIT est interprété en fonction de la somme des points des 10 questions. Chaque réponse est cotée de 0 à 4.

Score > ou = 5 : consommation à risque

Score > ou = 8 : usage nocif (7 chez la femme)

Score > ou = 12 : alcoolodépendance probable (11 chez la femme)

Annexe 4 : Echelle mMRC

Stade	Importance de la dyspnée selon les activités
0	dyspnée pour des efforts soutenus (montée deux étages)
1	dyspnée lors de la marche rapide ou en pente
2	dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge
3	dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après quelques minutes ou une centaine de mètres sur terrain plat
4	dyspnée au moindre effort

Echelle modifiée du Medical Research Council

Annexe 5 : Questionnaire HAS sur la BPCO

La BPCO ou Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive est une maladie pulmonaire chronique, fréquente mais que les personnes ignorent souvent.

Si vous répondez à ces questions, cela aidera à savoir si vous avez une BPCO

Toussez-vous souvent (tous les jours) ? Oui Non

Avez-vous souvent une toux grasse ou qui ramène des crachats ? Oui Non

Êtes-vous plus facilement essoufflé que les personnes de votre âge ? Oui Non

Avez-vous plus de 40 ans ? Oui Non

Avez-vous fumé ou fumez-vous* ? Oui Non

Si vous répondez positivement à trois de ces questions**, le médecin généraliste peut soit mesurer votre souffle à l'aide d'un spiromètre soit vous orienter vers un pneumologue.

Découvrir une BPCO précocement permettra de prévenir des lésions pulmonaires ultérieures. Des traitements sont disponibles pour que vous vous sentiez mieux.

* ou avez-vous été exposé de manière prolongée ou répétée à des gaz, poussières, fumées, vapeurs dans le cadre de votre travail ?

** deux réponses « oui » peuvent déjà constituer un signe d'alarme



Nom, prénom du candidat : BORY Anne-Claire

CONCLUSIONS

Le tabac et l'alcool sont des substances très largement consommées en France. Leur usage ou mésusage sont pourvoyeurs de nombreuses complications qu'il est nécessaire de dépister et de rechercher régulièrement au cours du suivi des patients par leur médecin généraliste et/ou leur addictologue.

On estime que les décès attribuables à l'alcool en 2015 représentent 7% de la mortalité en France chez les plus de 15 ans, soit 11 % des décès masculins et 4 % des décès féminins attribués à l'alcool. C'est la deuxième cause de mortalité évitable, derrière le tabac. Les principales causes sont les cancers, les maladies cardiovasculaires et les maladies digestives.

En France, la consommation de tabac est la première cause de mortalité évitable avec 13% des décès totaux en 2015, soit 20 % de la mortalité masculine et 6 % de la mortalité féminine. Un fumeur sur deux mourra prématurément d'une maladie due au tabac. Le tabagisme chronique est le premier facteur de risque évitable de cancers et de maladie cardiovasculaire. Il est également responsable d'une large part des maladies respiratoires.

Le dépistage puis la prise en charge des complications liées à la consommation de tabac et de l'alcool sont essentiels en soins primaires. Le sujet concerne le dépistage des cas asymptomatiques ou le repérage précoce des pathologies somatiques les plus mortelles parmi les consommateurs par le médecin généraliste ou l'addictologue. Les données se basent sur l'estimation de la fraction attribuable par Santé Publique France.

Une revue de littérature a été conduite, en basant les recherches sur les trois principales causes de mortalité pour chacun des deux produits : les cancers, les pathologies cardiovasculaires accessibles à un repérage précoce en médecine générale, la maladie alcoolique du foie et la broncho-pneumopathie chronique obstructive.

Le dépistage ciblé de ces pathologies chez les patients à risque du fait de leur consommation a montré une efficacité en termes de réduction de la morbi-mortalité. Elle permet une mise en place de moyens thérapeutiques précoces, un suivi spécialisé et rapproché et un accompagnement renforcé vers le sevrage.

La maîtrise des signes cliniques et biologiques d'alerte ainsi que ceux évocateurs de la pathologie est indispensable pour permettre au médecin d'établir un diagnostic précoce en orientant si besoin vers un confrère spécialisé. Le dépistage ciblé n'est actuellement pas organisé en France. Pour beaucoup de pathologies, il est à l'étude. L'évaluation des rapports bénéfice-risque et coût-efficacité est primordiale avant sa mise en place officielle au niveau national. Des scores de prédictions de risque personnalisé à ces pathologies en fonctions des facteurs de risque individuels sont également en cours de recherche. Une évaluation du risque personnalisé avant d'éventuelles explorations de dépistage semble être une sérieuse piste d'avenir. Enfin, les explorations de dépistage visent à être également de moins en moins invasives et irradiantes, comme c'est le cas avec la recherche de marqueurs sanguins de cancer ou le scanner à faible dose.



Au total, notre travail nous a permis de réaliser un tableau résumant les principales complications somatiques liées à l'usage d'alcool et de tabac, ainsi que leurs modalités de dépistage afin d'en améliorer le diagnostic précoce par le médecin traitant du patient, qu'il soit généraliste ou addictologue. —

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Cachet et Signature

Pr Benjamin ROLLAND

Vu :
Pour le Président de l'Université,
Le Doyen de la Faculté de Médecine Lyon Est



Professeur Gilles ROBE
Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 10 NOVEMBRE 2020

BORY ANNE-CLAIRE**Les principales complications mortelles liées au tabac et à l'alcool, cibles d'un dépistage ou diagnostic précoce en soins primaires.****RESUME**

Le tabac et l'alcool sont des substances très largement consommées en France, leur usage ou mésusage sont pourvoyeurs de nombreuses complications. Ce sont les deux premières causes de mortalité évitable. Les principales complications mortelles de l'alcool et du tabac sont les cancers, les maladies cardiovasculaires, les maladies digestives et les maladies respiratoires. Ces complications somatiques nécessitent d'être dépistées et recherchées régulièrement au cours du suivi des patients. Le repérage précoce consiste à diagnostiquer la pathologie au plus tôt après l'apparition des symptômes. Le dépistage quant à lui concerne les malades asymptomatiques.

Une revue de littérature a été conduite, en basant les recherches sur les trois principales causes de mortalité pour chacun des deux produits : les cancers (foie, colorectal, voies aérodigestives supérieures, broncho-pulmonaire et pancréas), l'hypertension artérielle, la maladie alcoolique du foie et la broncho-pneumopathie chronique obstructive.

Le diagnostic précoce de ces pathologies, avec notamment un dépistage ciblé chez les patients à risque, a montré une efficacité en termes de réduction de la morbi-mortalité. Il permet une mise en place de moyens thérapeutiques rapides, un suivi spécialisé et rapproché ainsi qu'un accompagnement renforcé vers le sevrage.

La maîtrise des signes cliniques et biologiques d'alerte ainsi que ceux évocateurs de la pathologie est indispensable pour permettre au médecin d'établir un diagnostic précoce en orientant si besoin vers un confrère spécialisé. Un interrogatoire ciblé ainsi que des examens paracliniques (mesure de la tension artérielle, mini-spirométrie) sont utiles en pratique. Le dépistage opportuniste ciblé chez les patients à risque est envisageable, tel qu'un examen de la cavité buccale. Certains dépistages ne sont pas recommandés comme dans la broncho-pneumopathie obstructive chronique. Seul le dépistage semestriel du carcinome hépatocellulaire chez le patient cirrhotique est actuellement recommandé. Des dépistages non encore recommandés officiellement sont cependant intéressants : estimation biologique de la fibrose hépatique, scanner thoracique faible dose dans des populations de fumeurs à haut risque, coloscopie chez des patients au risque individuel élevé, mesures ambulatoires de la tension artérielle.

L'évaluation des rapports bénéfice-risque et coût-efficacité est primordiale avant la mise en place d'un dépistage au niveau national. Des scores de prédictions de risque personnalisés en fonction des facteurs de risque individuels sont également en cours de recherche. Enfin, les explorations de dépistage visent à être également de moins en moins invasives et irradiantes, comme c'est le cas avec la recherche de marqueurs sanguins de cancers ou le scanner à faible dose.

Des propositions de moyens applicables pour les médecins généralistes et les addictologues sont énoncées et résumées dans un tableau récapitulatif.

MOTS CLES :

Dépistage, Complication, Tabac, Alcool, Médecine Générale, Addiction

JURY

Président : Monsieur le Professeur Benjamin ROLLAND
Membres : Monsieur le Professeur Emmanuel POULET
Monsieur le Professeur DUPRAZ Christian
Madame la Docteur Aurélie BERGER-VERGIAT
Monsieur le Docteur Mathieu CHAPPUY

DATE DE SOUTENANCE : Vendredi 18 décembre 2020

16 ter rue Benoit Bennier 69260 Charbonnières-les-bains - anneclaire.bory@gmail.com