

MISE AU POINT**Alcool et foie : actualités, traitements, dernières recommandations AFEF**Camille Barrault^{1*}¹ Equipe de liaison et de soins en addictologie et service d'hépatogastroentérologie CH Intercommunal de Créteil, Créteil, France* Correspondance : Camille Barrault, Equipe de liaison et de soins en addictologie et service d'hépatogastroentérologie CH Intercommunal de Créteil, Créteil, France, Camille.Barrault@chicreteil.fr

En France et en Europe, le mésusage d'alcool reste la 1^{ère} cause de maladie hépatique (1) avec une mortalité par cirrhose de 6500 à 8000 par an en fonction des études (2). Alors, Foie et Alcool : que doivent savoir et que doivent faire les addictologues ? L'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) et la Société Française d'Alcoologie (SFA) ont émis en 2021 des recommandations de prise en charge de la maladie du foie liée à l'alcool (Recommandations de l'association française pour l'étude du foie et de la société française d'alcoologie. Prise en charge de la maladie du foie liée à l'alcool). Elles sont disponibles en ligne sur le site de l'AFEF (<https://afef.asso.fr/recommandations/recommandations-afef/>) et le site de la SFA (Recommandations SFA - Société Française d'Alcoologie (sfalcoologie.fr)).

1. POURQUOI DÉPISTER LA FIBROSE ET LA CIRRHOSE EN ADDICTOLOGIE ?

La maladie du foie liée à l'alcool est longtemps asymptomatique cliniquement, et -dans une moindre mesure- biologiquement. La cirrhose est souvent découverte à un stade tardif de la maladie (3) lors d'une décompensation brutale (hémorragie digestive, ascite et/ou une infection d'ascite) éventuellement à l'occasion d'une hépatite alcoolique. Parfois, on découvre simultanément un carcinome hépatocellulaire (CHC) à un stade avancé ; dans ces situations, la mortalité élevée avec une médiane de survie de 2 ans (4, 5). Il est donc recommandé de dépister les maladies du foie dans les populations à haut risque, en particulier en addictologie. En effet les patients et/ou usagers ont au moins un facteur de risque de maladie du foie (exposition à l'alcool, au virus de l'hépatite chronique virale C), moins d'accès à la santé et il existe des possibilités de prévenir et de traiter les complications de la cirrhose et en particulier l'hypertension portale, l'ascite et le carcinome hépatocellulaire.

Concernant l'hypertension portale, le but est de réduire le risque d'hémorragie digestive et de décès. Les 3 axes de prise en charge sont le dépistage (élastométrie, endoscopie digestive haute), le traitement préventif (béta-bloquants, et plus récemment alpha-beta-bloquants, ligature des varices, TIPS...) par l'hépatogastroentérologue et le sevrage d'alcool par l'addictologue avec éventuellement l'utilisation des Medication against Alcohol Use Disorder (MAUD) qui est le terme générique des médicaments du trouble de l'usage d'alcool, non encore traduit en français.

Concernant le risque de carcinome hépatocellulaire, l'objectif est de dépister et traiter le cancer à un stade précoce, de manière à pouvoir proposer un traitement curatif. Le dépistage recommandé est une surveillance par échographie semestrielle.

2. POURQUOI DÉPISTER LES COMORBIDITÉS ?

L'addition de comorbidités hépatique multiplie les risques de cirrhose et de ses complications. Or nos patients et/ou usagers ont plusieurs facteurs de risque reconnus de maladie du foie: exposition à l'alcool mais aussi au tabac, au virus de l'hépatite chronique virale C, syndrome dysmétabolique (surpoids, diabète, HTA, dyslipidémie) lié à la substitution ou au sevrage et au vieillissement Comment dépister une maladie du foie ?

3. COMMENT DÉPISTER LA MALADIE DU FOIE, LA FIBROSE ET LA CIRRHOSE ?

La biologie initiale doit permettre de dépister une atteinte hépatique (ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine), des comorbidités hépatiques (glycémie +/- HbA1c - bilan lipidique – sérologies virales VHB, VHC, VIH). En cas de cirrhose, le TP (taux de prothrombine), la bilirubine, l'albumine, la créatinine permettront d'apprécier l'insuffisance hépatique. Un bilan biologique peu perturbé ne permet pas d'exclure l'existence d'une cirrhose.

De même, l'échographie n'est pas un très bon moyen de dépistage de la fibrose. Elle peut mettre en évidence une dysmorphie hépatique ou une complication de la cirrhose (ascite, nodule, splénomégalie, thrombose de la veine porte). Toutefois, elle peut être normale très longtemps avec le risque de passer à côté du diagnostic. En revanche, elle a un rôle central dans le dépistage semestriel du CHC (même en cas d'abstinence prolongée et disparition de l'hépatite C).

Pour dépister la fibrose et la cirrhose, il est recommandé d'utiliser les tests non invasifs : tests sanguins et élastométrie hépatique. Les tests sanguins sont le fibrotest, le fibromètre mais ils ne sont pas remboursés en dehors de l'hépatite chronique virale C. L'élastométrie hépatique est un moyen rapide, non invasif et indolore, résultat immédiat ; c'est un appareil qui peut aller vers le patient. Son utilisation a permis de découvrir jusqu'à 14 % de cirroses en CSAPA (Mélin) les valeurs seuils de la cirrhose sont probablement plus élevées que dans les autres causes de maladie hépatique mais globalement une élasticité au-delà de 15 kPa doit faire évoquer l'existence d'une cirrhose et orienter le patient vers un hépatologue.

4. QUELS MEDICAMENTS PEUT-ON UTILISER EN CAS DE CIRRHOSE ?

Concernant traitement préventif ou curatif du syndrome de sevrage, il n'y a pas de recommandations très claires concernant le type de benzodiazépines à utiliser en cas de cirrhose. Le diazépam 10 mg est utilisé en 1^{ère} intention. Certains services préfèrent utiliser l'oxazépam dont la demi-vie est plus courte par crainte d'apparition d'effets indésirables comme la somnolence en cas d'accumulation du produit. L'expérience montre que l'administration « à la carte » et non systématique de diazépam est bien tolérée à de rares exceptions près.

Tout d'abord, plusieurs études rétrospectives récentes sur de grandes cohortes suggèrent que la prescription des médicaments MAUD est associée à une diminution de l'incidence de la cirrhose et des décompensations de celle-ci (6) voire associés à une diminution de la mortalité en cas de cirrhose (7). Le choix du MAUD doit théoriquement prendre en compte l'indication : réduction de la consommation vs. maintien de l'abstinence. En cas de cirrhose liée à l'alcool, l'abstinence complète est recommandée. En effet, il a été montré que l'abstinence influence favorablement le pronostic (8,9) et que le taux de mortalité à 5 ans en cas de cirrhose liée à l'alcool est de 10 % si abstinence vs. 30 % en cas de persistance de la consommation (Mann). Toutefois, certains patients ne peuvent se projeter dans l'abstinence, au moins à court-moyen terme. L'addictologue doit composer avec l'objectif de l'HGE et celui du patient (10). La réduction de la consommation d'alcool peut probablement permettre d'améliorer la fonction hépatique au moins à court terme, même si l'objectif doit rester l'abstinence.

Il faut également tenir compte des risques liés à l'hépatotoxicité éventuelle de la molécule ainsi que le mode d'élimination de la molécule, hépatique ou rénale en raison du risque d'accumulation du produit. En cas d'élimination hépatique, il y a un risque de somnolence et de confusion -voire de coma. Cette situation est communément appelée encéphalopathie hépatique bien qu'il s'agisse plutôt d'une accumulation de la substance. En cas d'élimination rénale, il faudra être vigilant vis-à-vis du risque d'insuffisance rénale fonctionnelle secondaire aux diurétiques largement prescrits en cas d'ascite ou d'œdèmes des membres inférieurs de la cirrhose.

Bien entendu, la discussion entre hépatologue – addictologue est fortement recommandée. Les MAUD d'élimination hépatique sont la Naltrexone, Nalméfène et le Disulfiram. Peu d'études de tolérance chez les patients avec cirrhose sont disponibles. Concernant la naltrexone, quelques cas d'hépatite ont été rapportés. Une seule étude rétrospective chez des patients ayant une cirrhose, y compris, décompensée, suggère une

bonne tolérance (11). L'AMM du nalméfène précise que son utilisation possible en cas d'insuffisance « légère ou modérée ». Un article japonais non traduit en anglais rapporte 4 cas d'utilisation de la molécule (12).

Le disulfiram a un potentiel hépatotoxique et semble à réserver à des cas très particuliers.

Les MAUD d'élimination rénale sont l'acamprosate et le baclofène.

Une seule étude évaluant l'acamprosate en cas de cirrhose est disponible, elle est rétrospective et rapporte une très bonne tolérance (13).

Le baclofène a été étudié chez les patients cirrhotiques : 2 études randomisées et contrôlées à dose faible ou moyenne – 5 études prospectives ouvertes dont 2 à dose plus élevée – 1 étude rétrospective. Ces études, résumées dans 2 articles (14,15) rapportent une très bonne tolérance quand le baclofène est utilisé pour le maintien de l'abstinence. Son utilisation est possible à tous les stades.

5. CONCLUSION

En conclusion, en addictologie, les patients ont souvent plusieurs facteurs de risque de maladie du foie et un risque élevé de cirrhose. Le dépistage des maladies du foie et de la fibrose doit être systématique avec une méthode d'évaluation non invasive et disponible. La prise en charge doit être pluridisciplinaire et proactive compte-tenu des enjeux médicaux liés à l'arrêt de l'alcool. Les MAUD peuvent être utilisés en respectant quelques règles de surveillance. Il semble particulièrement important de créer des binômes hépatologue-addictologue pour optimiser la prise en charge de cette maladie.

6. RÉFÉRENCES

1. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, Sheron N; EASL HEPAHEALTH Steering Committee. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018 Sep;69(3):718-735. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.011. Epub 2018 May 17. PMID: 29777749.
2. Richard JB, Andler R, Cogordan C, Spilka S, Nguyen-Thanh V, Baromètre de Santé publique France 2017. La consommation d'alcool chez les adultes en France en 2017. *Santé publique France*; 2018.
3. Shah ND, Ventura-Cots M, Abraldes JG, Alborale M, Alfadhi A et al. Alcohol-Related Liver Disease Is Rarely Detected at Early Stages Compared With Liver Diseases of Other Etiologies Worldwide. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Oct;17(11):2320-2329.e12. doi: 10.1016/j.cgh.2019.01.026. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30708110; PMCID: PMC6682466.
4. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):217-31. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.013. Epub 2005 Nov 9. PMID: 16298014.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019. Epub 2018 Apr 5. Erratum in: *J Hepatol*. 2019 Apr;70(4):817. doi: 10.1016/j.jhep.2019.01.020. PMID: 29628281.
6. Vannier AGL, Shay JES, Fomin V, Patel SJ, Schaefer E, Goodman RP, Luther J. Incidence and Progression of Alcohol-Associated Liver Disease After Medical Therapy for Alcohol Use Disorder. *JAMA Netw Open*. 2022 May 2;5(5):e2213014. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.13014. PMID: 35594048; PMCID: PMC9123494.
7. Rabiee A, Mahmud N, Falker C, Garcia-Tsao G, Taddei T, Kaplan DE. Medications for alcohol use disorder improve survival in patients with hazardous drinking and alcohol-associated cirrhosis. *Hepatol Commun*. 2023 Mar 24;7(4):e0093. doi: 10.1097/HC9.000000000000093. PMID: 36972386; PMCID: PMC10043587.
8. Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J, Douschan P, Rainer F, Terracciano L, Haas J, Berghold A, Bataller R, Stauber RE. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2017 Mar;66(3):610-618. doi: 10.1016/j.jhep.2016.11.011. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27894795.
9. Louvet A, Bourcier V, Archambeaud I, d'Alteroche L, Chaffaut C, Oberti F, Moreno C, Roulot D, Dao T, Moirand R, Duclos-Vallée JC, Gorla O, Nguyen-Khac E, Pol S, Carbonell N, Gournay J, Elkrief L, Fouchard-Hubert I, Chevret S, Ganne-Carrié N; CIRRAL group. Low alcohol consumption influences outcomes in individuals with alcohol-related

compensated cirrhosis in a French multicenter cohort. *J Hepatol.* 2023 Mar;78(3):501-512. doi: 10.1016/j.jhep.2022.11.013. Epub 2022 Nov 22. PMID: 36423805.

10. Aubin HJ, Daepfen JB. Emerging pharmacotherapies for alcohol dependence: a systematic review focusing on reduction in consumption. *Drug Alcohol Depend.* 2013 Nov 1;133(1):15-29. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.04.025. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23746430.

11. Ayyala D, Bottyan T, Tien C, Pimienta M, Yoo J, Stager K, Gonzalez JL, Stolz A, Dodge JL, Terrault NA, Han H. Naltrexone for alcohol use disorder: Hepatic safety in patients with and without liver disease. *Hepatol Commun.* 2022 Dec;6(12):3433-3442. doi: 10.1002/hep4.2080. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36281979; PMCID: PMC9701476.

12. Tamaki N, Munaganuru N, Jung J, Yonan AQ, Bettencourt R, Ajmera V, Valasek MA, Behling C, Loomba R. Clinical Utility of Change in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Activity Score and Change in Fibrosis in NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(12):2673-2674.

13. Tyson LD, Cheng A, Kelleher C, Strathie K, Lovendoski J, Habtemariam Z, Lewis H. Acamprosate may be safer than baclofen for the treatment of alcohol use disorder in patients with cirrhosis: a first description of use in real-world clinical practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022 May 1;34(5):567-575. doi: 10.1097/MEG.0000000000002304. PMID: 35421022.

14. Mosoni C, Dionisi T, Vassallo GA, Mirijello A, Tarli C, Antonelli M, Sestito L, Rando MM, Tosoni A, De Cosmo S, Gasbarrini A, Addolorato G. Baclofen for the Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients With Liver Cirrhosis: 10 Years After the First Evidence. *Front Psychiatry.* 2018 Oct 1;9:478. doi: 10.3389/fpsy.2018.00474.

15. Barrault C, Alqallaf S, Lison H, Lamote-Chaouche I, Bourcier V, Laugier J, Thevenot T, Labarriere D, Ripault MP, Le Gruyer A, Costentin C, Behar V, Hagege H, Jung C, Cadranet JF; ANGH OBADE Group. Baclofen Combined With Psychosocial Care is Useful and Safe in Alcohol-Related Cirrhosis Patients: A Real-Life Multicenter Study. *Alcohol Alcohol.* 2023 Mar 10;58(2):117-124. doi: 10.1093/alcalc/agac065. PMID: 36527321.