

PRATIQUE CLINIQUE

Les maladies hépatiques sont fréquentes chez les patients alcoolodépendants : résultats de l'utilisation du FibroScan en médecine générale

Marie-Pauline Orban^{1,*}, Thomas Orban²

¹ Laboratoire d'inflammation tumorale et d'angiogenèse, VIB-KULeuven, 3000 Leuven, Belgique

² Cabinet GénéAL et Alcoolémoi ASBL, Avenue Carsoel 134. 1180 Uccle

* Correspondance : Marie-Pauline Orban, Msc, Laboratoire d'inflammation tumorale et d'angiogenèse, VIB-KULeuven, 3000 Leuven, Belgique. marie-pauline.orban@kuleuven.be

Résumé : Le FibroScan® est un outil non-invasif permettant d'évaluer la fibrose et la stéatose chez les patients souffrant de trouble d'usage d'alcool (TUA). Cette étude rétrospective sur 111 patients admis en consultation chez un généraliste alcoologue avait pour but de d'évaluer l'intérêt du FibroScan® en corrélation avec la biologie clinique pour dépister une atteinte hépatique. Les résultats du bilan hépatique à savoir les gamma-GT (GGT), les aspartate transaminase (AST) et les alanine transaminases (ALT) présentaient un résultat hors norme dans respectivement 43,2%, 41,4% et 30,6% des cas. On ne mettait pas en évidence de stéatose ni de fibrose significative dans 44,1% des cas. Une stéatose a été diagnostiquée (CAP > 285) chez 42,3% des patients. Une fibrose était présente dans 18% des cas (kPa > 7,1), dont 13,5% de F2 et 3,6% de F3. Un cas de cirrhose a été observé. Pour 46% de ces patients, la CDT était disponible. Celle-ci était supérieure à 1,3% chez 24,4% des patients de la population étudiée. Les patients avec une élastométrie anormale avaient plus souvent des tests hépatiques anormaux. Notre conclusion est que le FibroScan® est un examen utile en première ligne de soin pour dépister une maladie hépatique chez les patients souffrant de TUA.

Mots-clés : Médecine générale, fibrose hépatique, FibroScan®, trouble d'usage d'alcool, élastométrie

Abstract: Alcohol use disorders are an important public health problem. VCTE is a non-invasive device that can be used to diagnose liver fibrosis in patients with chronic liver disease, including those with alcohol use disorders. The aim of this retrospective study was to evaluate the performances of VCTE to diagnosis liver fibrosis in patients with AUDs in the setting of primary health care. 111 patients were included. We diagnosed steatosis in 42,3% of the cases (CAP>285). Liver stiffness was > 7,1kPa in 18% of the cases, including 13,5% with a liver stiffness between 7,1kPa and 9,5kPa, 3,6% between 9,5kPa and a single patient with a liver stiffness > 12,1kPa. Mean corpuscular volume, serum gamma-glutamyl transferase, aspartate aminotransferase, and alanine aminotransferase levels were above the upper limit of normal range in 21%, 43,2% 41,4%, and 30,6% of patients. Liver stiffness was associated with biological abnormalities. Liver stiffness was useful to diagnose liver disease in primary care in the context of AUDs

Key-words: Alcohol use disorder, hepatic fibrosis, FibroScan®, primary health provider

1. INTRODUCTION

La consommation excessive d'alcool est un problème de santé publique. L'enquête ISP1 (Institut de santé publique) de 2013 rapporte quelques chiffres sur la situation en Belgique. De la population belge (15 ans et plus), 82% consomme de l'alcool. Dans 14% des cas cette consommation est quotidienne. Une surconsommation, à savoir plus de 14 verres par semaine pour une femme et 21 pour un homme (normes OMS), est mesurée chez 6% de la population. Un comportement hebdomadaire d'alcoolisation ponctuelle importante -c'est à dire une consommation de plus de 6 verres lors de la même occasion- touche 8% des Belges consommateurs. Un trouble d'usage d'alcool (TUA) survient chez 10% des personnes consommant de l'alcool. La consommation d'alcool varie avec l'âge selon cette étude. Les 15-24 ans ont plus tendance à concentrer leur consommation sur peu de jours et en peu de temps. Les personnes plus âgées tendent vers une consommation quotidienne et régulière à un rythme moins soutenu. La même étude rapporte qu'en Europe le taux de maladies et de décès liés à l'alcool est de 7,4%. Dans le cadre de la prise en charge de ces patients, il existe plusieurs méthodes pour évaluer les effets de la surconsommation d'alcool sur leur santé. Nous aborderons essentiellement l'atteinte hépatique, la stéatose, la fibrose et la cirrhose.

1.1. Les examens paracliniques

1.1.1. Biologie

Certains marqueurs biologiques sont utilisés dans le cadre de la prise en charge de la maladie hépatique. On distingue 2 types de marqueurs, les marqueurs de consommation et les marqueurs de maladie du foie. Les marqueurs de consommation sont la *carbohydrate deficient transferrin* (CDT), les Gamma-GT ainsi que le mean corpuscular volume (MCV). Les Gamma-GT ainsi que les MCV sont des marqueurs non-spécifiques de surconsommation. Les AST et les ALT font partie de la deuxième catégorie de marqueurs, permettant de diagnostiquer une atteinte hépatique. Certaines études⁹ ont démontré que seule la CDT¹⁰ est un marqueur biochimique relatif à la surconsommation d'alcool. Avec une spécificité de 98% et une sensibilité de 80% son dosage en alcoologie peut être utile. Ce marqueur est un isoforme de la transferrine, déficitaire en acide sialique. L'alcool perturbe le métabolisme des transferrines ce qui engendre une accumulation de CDT dans le sang⁸. Avec une demi-vie de 15 jours le taux de CDT diminue considérablement chez les patients en sevrage⁹. En combinaison avec les Gamma-GT ce facteur se révèle utile dans la définition d'une consommation excessive¹¹. Un inconvénient de ce marqueur est son coût. En effet le dosage de la CDT n'est pas toujours remboursé et donc parfois entièrement à charge du patient comme c'est le cas en Belgique. Contrairement aux marqueurs utilisés communément, la CDT n'est pas fortement augmentée par d'autres facteurs que l'alcool¹². Ainsi, le MCV, les Gamma-GT, les AST et les ALT peuvent être augmentés par d'autres causes d'atteintes hépatiques telles que les hépatites B ou C.

1.1.2. Échographie

D'autres méthodes existent dans le cadre de la recherche de fibrose, cirrhose et stéatose chez les patients avec un TUA, comme par exemple l'échographie et la biopsie hépatique. L'échographie, une méthode peu coûteuse, est une technique peu sensible pour diagnostiquer la fibrose et la cirrhose et ne montre que des signes indirects de cirrhose. Celle-ci peut par ailleurs être normale même en cas de cirrhose. Cependant les aspects visuels du foie tels que la taille, l'état du parenchyme, la présence des nodules, l'existence d'une stéatose, l'aspect de la veine cave inférieure etc... permettent d'orienter le diagnostic.⁷

1.1.3. Biopsie hépatique

La biopsie hépatique, étant l'examen de référence, est une méthode invasive très répandue⁶. Il est rare mais possible que cette intervention donne lieu à des complications mettant en danger la vie du patient (1/10000). En conséquence elle n'est pas toujours acceptée par le patient. De plus la précision est mise en péril par des erreurs d'échantillonnage et la variabilité entre observateurs⁶

1.1.4. FibroScan®

Le FibroScan® est une méthode relativement récente, non-invasive, permettant de chercher la présence de fibrose hépatique, d'une cirrhose et/ou d'une stéatose chez les patients souffrant d'une maladie chronique du foie, notamment secondaire à des troubles d'usage d'alcool (TUA)². Elle permet de compléter le bilan hépatique chez les patients en première ligne de soin, la fibrose n'étant pas bien évaluée par la biologie standard. Cette méthode³ consiste à mesurer l'élasticité du foie avec à une sonde munie d'un transducteur ultrasonore. Une onde de choc à basse fréquence (50 Hertz), se propage dans le milieu à examiner. Celle-ci se propage plus vite dans un milieu dur. La vitesse de propagation se mesure avec un capteur d'ultrasons. L'élasticité du foie est mesurée en kiloPascals (kPa). Plusieurs *cut-offs* sont proposés pour évaluer les stades de fibrose en fonction des maladies hépatiques (Tableau I)³.

Une deuxième mesure est de rigueur afin de déterminer l'éventuelle présence d'une stéatose. Le *controlled attenuation parameter* (CAP) est une mesure de stéatose⁴. Toutefois, une validation solide de cette méthode reste à faire. Un CAP au-dessus de 285 indique une possibilité de stéatose. La sensibilité de cette mesure s'élève à 76% et la spécificité à 79%.⁵ Il est néanmoins conseillé de combiner cet examen avec une autre méthode de diagnostic, comme une échographie du foie. (Tableau 1).

Le but de cette étude rétrospective est d'abord d'évaluer l'intérêt du FibroScan® comme mesure d'évaluation chez des patients consultant en première ligne de soins par exemple chez le médecin généraliste. Ensuite, nous avons cherché à évaluer une association éventuelle entre les valeurs des marqueurs biologiques et les résultats du FibroScan®.

Maladie	F0-F1 (kPa)	F2 (kPa)	F3 (kPa)	F4 (kPa)
HCV	≤ 7,0	≥ 7,1	≥ 9,5	≥ 12,5
HBV	≤ 7,8	≥ 7,9	≥ 8,8	≥ 11,7
Cholangiopathies	≤ 7,2	≥ 7,3	≥ 9,3	≥ 17,3
NAFLD/NASH	≤ 7,0	≥ 7,1	≥ 8,7	≥ 11,3
Maladie alcoolique du foie	≤ 7,4	≥ 7,5	≥ 9,5	≥ 12,5

Tableau 1. *cut-offs* pour les différents stades de fibrose en fonction des maladies hépatiques, ; J. SCHREIBER, C. MORENO, L'élastographie par Fibroscan: un outil simple et pratique pour évaluer la fibrose hépatique . RMG 2016 ; 338 : 6-10.

2. METHODOLOGIE

Une étude rétrospective a été réalisée sur les nouveaux patients admis en consultation d'alcoologie chez un généraliste alcoologue consultant libéral sur une période d'un an, cette période allant du 01/06/2016 au 31/05/2017. La population totale comptait 235 patients (n=235). Afin de retrouver tous ces patients l'agenda électronique (Mobminder®) du médecin a été consulté. Les patients venant pour une première consultation d'alcoologie y possèdent en effet un code couleur spécifique permettant de les identifier facilement.

Une analyse des dossiers papiers et électroniques a ensuite été effectuée dans 100% des cas afin de rassembler les données suivantes : le résultat du Fibroscan® et de la biologie ainsi que la CDA au moment du bilan (consommation déclarée d'alcool en unités d'alcool par semaine).

Finalement un tri a été effectué parmi les 235 nouveaux patients vu en consultation d'alcoologie sur la période définie ci-dessus. Les critères d'inclusion étant un bilan biologique hépatique complet ainsi qu'un résultat de Fibroscan®, les résultats de 111 patients (47,2%) ont pu être analysés. Tous avaient en commun d'avoir été diagnostiqués en TUA avec alcoolodépendance. L'intervalle entre le Fibroscan® et la prise de sang était de 2 à 6 semaines suivant le délai de l'hôpital pour la réalisation du Fibroscan®.

Un bilan biologique a été effectué chez les patients. Ce bilan comprenait les marqueurs tels que la CDT, les Gamma-GT, les AST, les ALT et le MCV. Tous les FibroScans® ont été fait dans le service d'hépatologie du Professeur Moreno, à l'hôpital universitaire d'Erasme. Les *cut-offs* (tableau 2) utilisés pour l'analyse des résultats sont ceux utilisés dans ce service. Ils sont différents de ceux publiés³ et décrits dans le tableau 1.

F0-F1 (kPa)	F2 (kPa)	F3 (kPa)	F4 (kPa)	Stéatose (CAP)
≤ 7,1	> 7,1	> 9,5	> 12,1	> 285

Tableau 2 : *Cut-offs* utilisés dans le service du Professeur Moreno à l'hôpital universitaire

3. RESULTATS

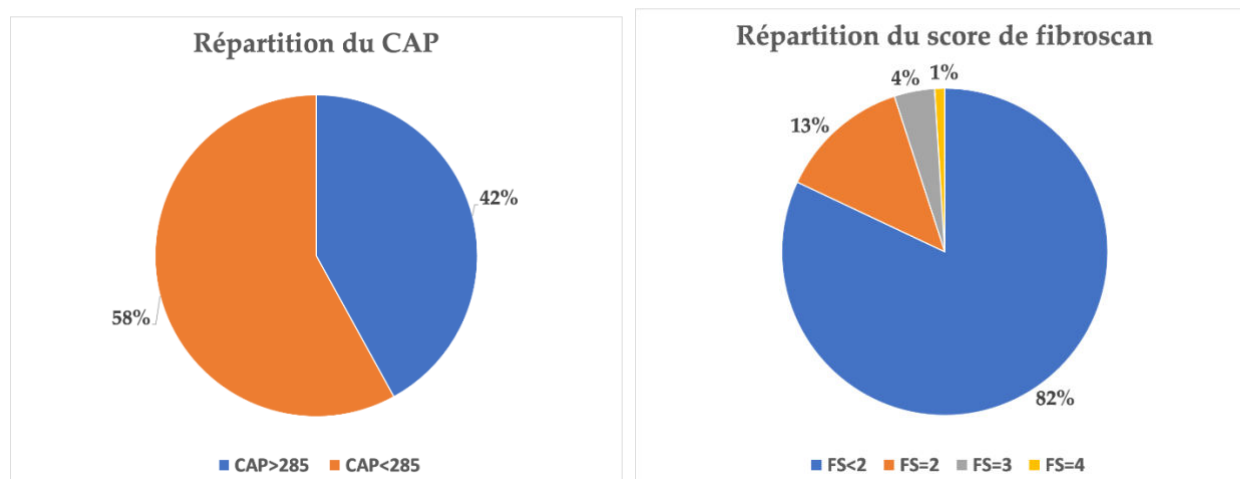


Figure 1 : Panneau de gauche : Résultats du CAP dans la population (n=111). Panneau de droite : Résultats du score de Fibroscan dans la population (n=111).

Les résultats de 111 patients (47,2%) ont pu être analysés. Le CAP était supérieur à 285 chez 47 patients (42,3%) (Fig 1). Une fibrose était présente dans 18% des cas, dont 13,5% de F2 et 3,6% de F3. Un cas de cirrhose a été observé (Fig 2). Le FibroScan® a permis de diagnostiquer une atteinte hépatique : fibrose, cirrhose ou stéatose chez 55,9% des patients. (Figure 1) La CDT était disponible chez 51 patients de la cohorte retenue (46). Dans 27 cas (53%) elle était supérieure à la norme de laboratoire qui est de 1,3%. Dans 52,2% des cas la biologie hépatique comptait une ou plusieurs anomalies. En moyenne les gamma-GT étaient élevés de 2,6 fois la norme de 61 U/L, les aspartate transaminase (AST) de 1,2 fois la norme de 35 U/L et les alanine transaminase (ALT) n'étaient, en moyenne, pas supérieurs à la norme de 45 U/L.

Une biologie anormale associée à une fibrose hépatique de stade F2 ou plus, a été observée dans 13,5% des cas. (Tableau 3) Nous avons également souhaité analyser l'élévation unique des gamma-GT. Celle-ci était présente chez 10 patients dont 6 avaient une atteinte hépatique comme la stéatose (5 patients) ou la fibrose (1 patient).

34,2% des patients (38 patients), avaient à la fois une élévation des gamma-GT et des AST. Le nombre de patient souffrant d'une atteinte hépatique allant de la stéatose à la cirrhose est dès lors de 26 patients, soit 68,4% des patients ayant une élévation des gamma-GT ainsi que des AST. (Tableau IV). Dans environ 25% des cas de fibrose hépatique, la biologie se révèle être normale.

Nous avons tenu à analyser statistiquement les données du tableau 3. L'odds ratio pour la corrélation entre la biologie et la fibrose (>F2) est de 3,35 avec un intervalle de confiance de 95% de [1,12 ;9,99]. Les proportions et les intervalles de confiance (IC) de chaque association peuvent être retrouvés dans le tableau 3.

Atteinte hépatique et bilan hépatique

	Fibroscan<F2	Fibroscan≥F2	Total
Bilan hépatique normal	48 0.527 95% IC [0.424 ;0.629]	5 0.25; 95% IC [0.060 ;0.440]	53
Bilan hépatique anormal	43 0.473; 95% IC [0.370 ;0.575]	15 0.75; 95% IC [0.560 ;0.939]	58
Total	91	20	N=111

Tableau 3 : Résultat du fibroscan en fonction de bilan hépatique (GGT, AST, ALT)

Anomalies bilan hépatique (n=111)

	Absence d'atteinte hépatique à l'échographie et au fibroscan	Stéatose (CAP)	Fibroscan >F2
Elévation GGT isolée	5	5	1
Elévation GGT + AST	12	12	14
Bilan normal	25	23	5

Tableau 4 : Anomalies dans le bilan hépatique associé à la présence d'une stéatose ou d'une fibrose significative>F2.



4. DISCUSSION

Les résultats des FibroScans® dans cette population de plus de 100 patients montrent qu'environ 6 patients sur 10 admis en consultation d'alcoologie chez le médecin généraliste, donc en première ligne ont une atteinte hépatique allant de la stéatose à la fibrose voire la cirrhose. Un malade sur cinq vu en consultation d'addictologie a une fibrose significative de stade F2 ou plus (18% précisément). Ces résultats sont basés sur les *cut-offs* du service d'hépatologie de l'hôpital Erasme. Ceci peut être comparé à d'autres études faites dans le même domaine. Cabelleria et al.¹³ ont publié une étude (2018) montrant une prévalence de fibrose (minimum F2) chez 16,9% des patients vus en première ligne et ayant une consommation d'alcool à risque. Cependant, les *cut-offs* de FibroScan® étaient légèrement différents. Une autre étude de Melin et al.² dans Alcoologie et Addictologie rapporte que 25% des patients admis en sevrage hospitalier étaient atteints d'une fibrose allant de F2 à F4. Di Nino et al.¹⁴ publient aussi dans Alcoologie et Addictologie qu'un patient sur cinq souffre de fibrose hépatique, dans leur étude ayant pour but d'évaluer l'intérêt du FibroScan® dans le dépistage de la fibrose hépatique chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque (alcool, hépatite C,...). Une méta-analyse de Nguyen-Khac et al.¹⁵ a permis de mieux définir les *cut-offs* d'applications pour la maladie alcoolique du foie. En effet, elle précise l'intérêt de tenir compte de l'élévation des AST et de la bilirubine dans l'interprétation de ces *cut-offs*. Dans cette étude-ci, il ne nous a pas été possible de tenir compte de ces deux points là. C'est pourquoi nous avons utilisé les *cut-offs* proposés par le service d'hépatologie de l'hôpital universitaire d'Erasme (ULB) où les examens ont tous été réalisés.

Le FibroScan® ne peut être le seul outil pour faire le diagnostic de maladie du foie cliniquement significative chez les patients alcoolodépendants. On constate en regardant les résultats de la biologie et du FibroScan® que les 4 marqueurs biologiques qui sont le plus souvent associés à une atteinte hépatique sont la CDT, les gamma-GT, les AST et les ALT. Cependant il n'existe pas d'association statistiquement significative entre la biologie et le résultat du FibroScan®. Cette étude suggère donc que la prescription de l'élastométrie ne peut être basée uniquement sur la biologie. Mais celle-ci peut éventuellement permettre de cibler les patients auxquels prescrire un FibroScan®. Notamment ceux chez qui la biologie révèle une CDT, des gamma-GT, des ALT, ou une combinaison de gamma-GT et AST supérieurs à la norme de laboratoire. Ces résultats doivent toutefois être interprétés à la lumière du recrutement de ce généraliste. En effet, sa spécialisation en alcoologie biaise la population recrutée. Néanmoins, l'accès facile en première ligne en consultation de médecine générale de patients ayant un TUA, sont des critères qui peuvent être étendus à tous les médecins généralistes.

5. CONCLUSION

Les résultats permettent de suggérer que le FibroScan® est un atout important pour toute consultation en première ligne de la prise en charge des patients souffrant de trouble de la consommation d'alcool. Cet outil est plus spécifiquement utile dans le dépistage de la maladie alcoolique du foie. La biologie et le FibroScan® pourront être deux outils à combiner dans le cadre de cette prise en charge. Cependant une biologie normale ne peut exclure la prescription d'un FibroScan® car dans 25% des cas de fibrose hépatique, la biologie se révèle être normale. Une prise en charge systématique, avec une élastométrie est donc à préconiser pour les patients souffrant de TUA. Dans le futur, des algorithmes¹³ de dépistage des problèmes hépatiques devront être testés et validés en première ligne chez les patients atteints de TUA.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent l'absence de tout lien d'intérêt concernant le présent article.



Citation de l'article : Les maladies hépatiques sont fréquentes chez les patients alcoolodépendants : résultats de l'utilisation du FibroScan en médecine générale, Orban PM et Orban T, *Alcoologie et Addictologie*, 2020, 42(2):110-116.

6. REFERENCES

1. Gisle L. La consommation d'alcool. Dans : Gisle L, Demarest S (éd.). *Enquête de santé 2013. Rapport 2 : Comportements de santé et style de vie*. WIV-ISP, Bruxelles, 2014.
2. Melin P, Dacon A, Gauchet A, Diebold M. Dépistage non invasif de la fibrose hépatique L'intérêt du fibroscan en consultation d'alcoologie. *Alcoologie et Addictologie* 2005 ; 27 (3) : 191-196.
3. Schreiber J., Moreno C. L'élastographie par fibroscan : un outil simple et pratique pour évaluer la fibrose hépatique. *RMG* 2016 : 338 : 6-10.
4. De Lédighen V, Vergniol J, Capdepon M, Chermak F, Hiriart J, Cassinotto C et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: A prospective study of 5323 examinations. *Journal of Hepatology* 2014 ; 60 : 1026-1031.
5. Meyers R, Polett A, Kirsch R, Pomier-Layrargues G, Beaton M, Levstik M et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver international*. 2012; 32(6): 902-910.
6. Mueller S, Millonig G, Sarovska L, Friedrich S, Reimann F, Pritsch M et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: Differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. Feb 28, 2010 ; 16(8): 966-972.
7. 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 Hepato-Biliary Group*, Mars 2016.
8. Vassault A, Fontaine H, Marqueurs biologiques de l'alcoolisme. *Revue Francophone des laboratoires*. 2006 ; 387 :57-62.
9. Sharpe P.C., McBride R., Archbold G.P.R. Biochemical markers of alcohol abuse. *Q J Med*, 1996 ; 89 : 137-144.
10. Aithal G., Thornes H, Dwarakanath A.D., Tanner A. Measurement of Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in general medical clinic: is this useful in assessing alcohol consumption ? *Alcohol & alcoholism*. 1998; 33 (3) : 304-309.
11. Conigrave K., Degenhardt L., Whitfield J., Saunders J., Helanders A., Tabakoff B. CDT, GGT, and AST As Markers of Alcohol Use: The WHO/ISBRA Collaborative Project. *Alcoholism : clinical and experimental research*. 2002 ; 26 (3) : 332-339.
12. Lhermitte M, Klein A, Danel T. Les marqueurs biologiques de la consommation d'alcool. *Ann Toxicol Anal*. 2001; 14: 58-63.
12. Cabelleria L, Pera G, Arteaga I, Rodriguez L, Alumà A, Morillas R et al. High prevalence of liver fibrosis among European adults with unknown liver disease: a population- based study. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2018 ; 16 : 1138-1145.
13. di Nino F, Wack E, 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 et Addictologie* 2018 ; 40 (2) : 116-124.
14. 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 Sep;3(9):614-625