

PROBLÉMATIQUE DE LA TRANSPLANTATION HÉPATIQUE CHEZ LE PATIENT ALCOOLIQUE

DETRY O (1), MEURISSE N (1), LAMPROYE A (2), WARLING O (2),
OGER AF (2), DELWAIDE J (2), HONORÉ P (1)

RÉSUMÉ : En Belgique, comme dans beaucoup d'autres pays, la maladie alcoolique constitue une des causes les plus fréquentes menant à la transplantation hépatique chez l'adulte. Or la transplantation hépatique chez des patients alcooliques pose de claires questions éthiques concernant l'utilisation de greffons pour soigner des patients souffrant d'une maladie trop souvent considérée comme étant auto-infligée. La maladie alcoolique du foie est une des meilleures indications de greffe hépatique, avec d'excellents résultats en termes de durée de survie et de qualité de vie après transplantation. Le pré-requis est que cette transplantation soit proposée par une équipe multidisciplinaire, chez un patient capable de se prendre en charge et soutenu par un environnement familial et social favorable.

MOTS-CLÉS : *Alcool - Transplantation hépatique - Cirrhose - Complications - Ethique*

CONSIDERATIONS ON LIVER TRANSPLANTATION IN THE ALCOHOLIC PATIENTS

SUMMARY : In Belgium as in many other countries, alcohol is one of the leading causes of adult liver transplantation. Liver transplantation for terminal liver failure due to excessive alcohol intake raises clear ethical issues concerning the use of grafts to save patients suffering from a self-inflicting affection. Alcoholic liver disease is one of the best indications for liver transplantation, with excellent results in terms of length of survival and post transplantation quality of life, if this transplantation is proposed by a multidisciplinary team in a patient able to and helped by a supporting family and social environment.

KEYWORDS : *Alcohol - Liver transplantation - Cirrhosis - Complications - Ethics*

INTRODUCTION

En Belgique, comme dans beaucoup d'autres pays, l'ingestion de trop grandes quantités d'alcool constitue une des causes les plus fréquentes d'altération du bilan sanguin hépatique et de consultation spécialisée en hépatologie. Ces atteintes hépatiques alcooliques représentent également une des causes les plus fréquentes de transplantation hépatique (TH) dans la population adulte, surtout depuis le développement des médicaments antiviraux qui ont significativement diminué le nombre de TH pour hépatite virale B et C (1, 2). Or, la TH chez des patients alcooliques pose d'importantes questions éthiques concernant l'utilisation de greffons hépatiques pour soigner des patients souffrant d'une maladie trop souvent considérée comme étant auto-infligée (3, 4). Cette indication de TH est donc souvent déconsidérée par le grand public, mais aussi par le milieu médical et para-médical, alors qu'en pratique, la maladie alcoolique du foie est une des meilleures indications de TH, avec d'excellents résultats en termes de durée de survie et de qualité de vie après transplantation. Ces résultats sont obtenus si cette TH est proposée par une équipe

multidisciplinaire, chez un patient capable de se prendre en charge et aidé par un environnement familial et social favorable (5).

ABSTINENCE AVANT INSCRIPTION POUR TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

Depuis le développement de la TH, il est classiquement demandé au patient souffrant de maladie alcoolique de s'abstenir de prise d'alcool pendant une durée de 6 mois avant son inscription en liste d'attente. Le but de cette période d'abstinence d'alcool est double. D'une part, une proportion non négligeable de patients souffrant de décompensation cirrhotique alcoolique vont voir leur fonction hépatique s'améliorer significativement à l'arrêt de toute prise d'alcool, ce qui peut leur éviter de devoir être transplantés. D'autre part, il est important que le patient candidat à une TH fasse preuve de sa capacité de compliance au traitement et au suivi médical nécessaire après la transplantation. La récurrence d'ingestion d'alcool en quantité trop importante après TH va, de plus, induire une récurrence de maladie alcoolique du foie greffé, induisant à moyen terme une récurrence de cirrhose pouvant entraîner le décès du patient transplanté. Attendre 6 mois d'abstinence diminuerait le risque de manque de compliance et de reprise d'alcool après TH.

En réalité, cette période de 6 mois a été déterminée de manière empirique (6). Il est évident que le patient souffrant de maladie alcoolique

(1) Chef de Clinique, Service de Chirurgie Abdominale et Transplantation, CHU Liège, Belgique.

(2) Chef de Clinique, Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Liège, Belgique.

doit être sélectionné et il est futile de proposer une TH à un malade incapable de se rendre compte de la gravité de son addiction et de la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire et d'un suivi médical correct. Cependant, aucune étude n'a montré, de manière formelle, que l'abstinence de 6 mois avant inscription pour TH donnait de meilleurs résultats qu'une abstinence de 3 mois ou de 9 mois, par exemple (7). Par ailleurs, il n'est pas du tout certain que la durée d'une abstinence de prise d'alcool chez un patient souffrant de cirrhose décompensée, avec ascite réfractaire, encéphalopathie et multiples hospitalisations, soit un facteur pronostique de la diminution du risque de récurrence d'alcoolisme après TH, lorsque le patient aura récupéré un état physique suffisant pour retrouver ses anciennes habitudes addictives. Ce fait est d'autant plus clair chez le malade incapable de quitter l'hôpital en raison de son état clinique. C'est aussi vrai lorsqu'un patient souffrant d'une cirrhose alcoolique, avec absence complète de sevrage, se voit diagnostiquer un hépatocarcinome. La question des 6 mois de sevrage nécessaire n'est pas déterminée dans ce cas particulier : quel est l'intérêt réel d'attendre 6 mois d'abstinence totale chez un patient porteur d'un cancer du foie, cancer qui ne va pas manquer de progresser pendant cette période ? Personne ne le sait. Personne ne l'a étudié.

La problématique est encore compliquée par le fait qu'il est difficile d'objectiver une abstinence ou un sevrage chez un patient particulier. Il est évident que le malade n'a pas vraiment d'intérêt à avouer une reprise d'alcool. Certains centres de TH appellent leurs patients alcooliques de manière imprévue, particulièrement le soir et le week-end, afin de doser une potentielle alcoolémie. D'autres testent la transferrine désialylée sanguine ou d'autres bio-marqueurs (8-10), permettant de confirmer une prise d'alcool si cette mesure est positive, mais il existe des faux négatifs (11).

L'HÉPATITE ALCOOLIQUE AIGÜE

L'hépatite alcoolique aiguë (12) est une atteinte hépatique inflammatoire liée à l'alcool, survenant chez un patient par définition non sevré (11, 13). Son traitement est basé sur l'administration de corticoïdes, mais un nombre important de patients ne répondent pas à ce traitement et les risques de décès sont alors très élevés. Récemment, l'équipe de Lille a démontré que certains de ces patients de mauvais pronostic pouvaient être sauvés par une

TH, avec un risque de récurrence d'alcool très faible, s'ils souffraient de leur première alerte hépatique, s'ils étaient bien sélectionnés par une équipe hospitalière multidisciplinaire et s'ils étaient aidés et motivés dans leur abstinence par un entourage familial et social suffisant (12-15). Depuis cette première étude, ces résultats ont été confirmés par d'autres groupes, par des études dont notre centre de transplantation a fait partie. Un premier épisode d'hépatite alcoolique aiguë, chez un patient entouré et socialisé et qui n'était pas conscient de son problème d'alcoolisme car sans conséquences délétères jusque-là, est maintenant retenu comme indication potentielle de TH (14-18). Il est également possible que l'utilisation de cellules stromales mésenchymateuses, que nous avons récemment testées après greffe de foie (17-20), soit une voie de recherche potentielle dans cette indication (19, 21).

FACTEURS DE CO-MORBIDITÉ PRÉ-OPÉRATOIRE

Les patients souffrant de cirrhose hépatique alcoolique et évalués pour TH doivent suivre la mise au point pré-TH habituelle avec certaines particularités. Il est important que ces patients acceptent de reconnaître leur assuétude et qu'ils soient évalués collégalement sur le plan de la prise d'alcool, avec une place importante pour la prise de décision du médecin de famille du patient et de l'hépatogastroentérologue habituel, qui connaissent le mieux le patient et son contexte familial et social. Une consultation d'alcoologie, avec évaluation psychologique, voire psychiatrique, est parfois nécessaire (20, 22).

L'alcool augmentant le risque de cancer des voies respiratoires et digestives supérieures, les patients alcooliques doivent particulièrement être évalués à ce niveau (examen ORL et gastroscopie) (23). Beaucoup de patients souffrant d'assuétude alcoolique sont également fumeurs, et ils doivent donc subir un scanner thoracique à la recherche d'un cancer pulmonaire, l'idéal étant, de toute façon, de demander également une interruption du tabagisme qui est particulièrement nocif chez le patient transplanté.

En cas d'alcoolisme, les troubles alimentaires sont fréquents, tant sur le versant des carences et de l'amyotrophie que, dans certains cas, sur celui d'une obésité. Les patients doivent, de toute façon, être conseillés du point de vue alimentaire afin d'assurer un apport nutritif équilibré (24). Les atteintes ostéoporotiques pré-fracturaires sont fréquentes, tant chez les femmes

que chez les hommes souffrant de TH alcoolique. Enfin, chez l'alcoolique candidat potentiel à la TH, les atteintes cardiaques consécutives à l'alcool, ou cardiomyopathie alcoolique, ainsi que la polyneuropathie alcoolique, doivent être recherchées et traitées, si nécessaire.

LE SUIVI APRÈS TRANSPLANTATION HÉPATIQUE POUR ALCOOLISME

Après la TH, le patient alcoolique reste à risque de récurrence de son assuétude tout au long de sa vie (21, 25). L'alcool étant omniprésent, les tentations sont fréquentes et multiples. La reprise d'alcool est un problème chez 10 à 30 % des patients transplantés pour cette indication. Il est cependant impossible de déterminer quel est le moyen le plus efficace pour éviter la rechute. Certains patients éprouvent le besoin de rencontrer d'autres malades dans des groupes *ad hoc*, comme les alcooliques anonymes, d'autres acceptent d'être suivis en psychologie ou en alcoologie (22, 26). Il faut donc essayer de personnaliser cette prise en charge. Nous conseillons, de toute façon, de ne pas conserver d'alcool à domicile, même pour les occasions, et nous déconseillons également la prise de boisson de type bière ou vin sans alcool. Trop souvent, ces boissons ne sont que des succédanés constituant une première étape avant une reprise problématique d'alcool. Cette reprise incontrôlée d'alcool entraîne une diminution significative de la survie du greffon et donc du patient (23, 24, 27, 28).

Du point de vue somatique, le suivi d'un patient TH pour cirrhose éthylique se base, essentiellement, sur le contrôle des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires (importance de l'exercice physique, du contrôle pondéral, de l'arrêt du tabagisme, et de la prise en charge de l'hypertension artérielle, de la dyslipémie et du diabète) et des cancers, particulièrement les cancers des voies aériennes et digestives supérieures (23, 25, 29). A nouveau, le tabagisme doit être découragé autant que possible. De manière générale, les patients TH doivent se soumettre à un programme régulier de détection des cancers (26, 30).

D'un point de vue hépatique, le suivi d'un TH pour cirrhose éthylique est relativement simple. Le risque de rejet du greffon est plus faible que dans les autres indications de TH. En cas d'altération du bilan hépatique, l'anamnèse suffit souvent à détecter une récurrence de prise d'alcool, et l'explication de l'importance du sevrage entraîne

souvent un retour à une abstinence qui permet de retrouver un bilan hépatique sanguin dans les limites habituelles. La biopsie du greffon est parfois nécessaire pour affirmer le diagnostic de certitude, mais souvent, la crainte de cette biopsie permet au patient de s'abstenir d'alcool et de normaliser sa prise de sang. En cas de reprise d'alcool de manière importante, le patient TH développera une maladie hépatique d'évolution en général plus rapide que sur un foie non transplanté, et une nouvelle transplantation pour perte de fonction du greffon suite à la reprise d'alcool est, bien sûr, exclue.

BIBLIOGRAPHIE

1. Adam R, Karam V, Cailliez V, et al.— 2018 annual report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*, 2018, **31**, 1293-1317.
2. Detry O, Van Deynse D, Van Vlierberghe H, et al.— Organ procurement and transplantation in Belgium. *Transplantation*, 2017, **101**, 1953-1955.
3. Marroni CA, Fleck AM Jr, Fernandes SA, et al.— Liver transplantation and alcoholic liver disease: History, controversies, and considerations. *World J Gastroenterol*, 2018, **24**, 2785-2805.
4. Addolorato G, Bataller R, Burra P, et al.— Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Transplantation*, 2016, **100**, 981-987.
5. Onishi Y, Kimura H, Hori T, et al.— Risk of alcohol use relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*, 2017, **23**, 869-875.
6. Testino G, Leone S, Ansaldi F, et al.— Alcohol and liver transplantation: the 6-month abstinence rule is not a dogma. *Transpl Int*, 2016, **29**, 953-954.
7. Shawcross DL, O'Grady JG.— The 6-month abstinence rule in liver transplantation. *Lancet*, 2010, **376**, 216-217.
8. Stauffer K, Yegles M.— Biomarkers for detection of alcohol consumption in liver transplantation. *World J Gastroenterol*, 2016, **22**, 3725-3734.
9. Andresen-Streichert H, Beres Y, Weinmann W, et al.— Improved detection of alcohol consumption using the novel marker phosphatidylethanol in the transplant setting: results of a prospective study. *Transpl Int*, 2017, **30**, 611-620.
10. Stauffer K, Andresen H, Vettorazzi E, et al.— Urinary ethyl glucuronide as a novel screening tool in patients pre- and post-liver transplantation improves detection of alcohol consumption. *Hepatology*, 2011, **54**, 1640-1649.
11. Denooz R, Deville M, Charlier C.— Les marqueurs biologiques de la consommation d'alcool. *Rev Med Liege*, 2019, **74**, sous presse.
12. Warling O, Detry O, Oger AF, et al.— L'hépatite alcoolique aiguë. *Rev Med Liege*, 2019, **74**, 326-331.
13. Thursz M, Morgan TR.— Treatment of severe alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, 2016, **150**, 1823-1834.

14. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al.— Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *NEJM*, 2011, **365**, 1790-1800.
15. Artru F, Louvet A, Mathurin P.— Liver transplantation for patients with alcoholic hepatitis. *Liver Int*, 2017, **37**, 337-339.
16. Im GY, Cameron AM, Lucey MR.— Liver transplantation for alcoholic hepatitis. *J Hepatol*, 2019, **70**, 328-334.
17. Lee BP, Mehta N, Platt L, et al.— Outcomes of early liver transplantation for patients with severe alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, 2018, **155**, 422-430.
18. Bangaru S, Pedersen MR, MacConmara MP, et al.— Survey of liver transplantation practices for severe acute alcoholic hepatitis. *Liver Transpl*, 2018, **24**, 1357-1362.
19. Vandermeulen M, Gregoire C, Briquet A, et al.— Rationale for the potential use of mesenchymal stromal cells in liver transplantation. *World J Gastroenterol*, 2014, **20**, 16418-16432.
20. Detry O, Vandermeulen M, Delbouille MH, et al.— Infusion of mesenchymal stromal cells after deceased liver transplantation: a phase I-II, open-label, clinical study. *J Hepatol*, 2017, **67**, 47-55.
21. Ezquer F, Bruna F, Calligaris S, et al.— Multipotent mesenchymal stromal cells: a promising strategy to manage alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*, 2016, **22**, 24-36.
22. Magistri P, Marzi L, Guerzoni S, et al.— Impact of a multidisciplinary team on alcohol recidivism and survival after liver transplant for alcoholic disease. *Transplantation*, 2019, **51**, 187-189.
23. Goffinet M, Ransy P, Bouchain O, et al.— Alcool et cancers ORL. *Rev Med Liege*, 2019, **74**, 349-353.
24. DeFlines J, Scheen AJ, Paquot N.— Complications métaboliques et carences nutritionnelles liées à une consommation excessive d'alcool. *Rev Med Liege*, 2019, **74**, 304-309.
25. Deltenre P, Marot A, Dubois M, et al.— Assessment of the risk of alcohol relapse following liver transplantation for alcoholic hepatitis using a meta-analysis approach. *J Hepatol*, 2018, **68**, 1322-1323.
26. Dom G, Peuskens H.— Addiction specialist's role in liver transplantation procedures for alcoholic liver disease. *World J Hepatol*, 2015, **7**, 2091-2099.
27. Kodali S, Kaif M, Tariq R, et al.— Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic cirrhosis: impact on liver graft and patient survival: a meta-analysis. *Alcohol Alcohol*, 2018, **53**, 166-172.
28. Erard-Poinsot D, Guillaud O, Hervieu V, et al.— Severe alcoholic relapse after liver transplantation: What consequences on the graft? A study based on liver biopsies analysis. *Liver Transpl*, 2016, **22**, 773-784.
29. Renaud L, Hilleret MN, Thimonier E, et al.— De novo malignancies screening after liver transplantation for alcoholic liver disease: a comparative opportunistic study. *Liver Transpl*, 2018, **24**, 1690-1698.
30. Lim J, Curry MP, Sundaram V.— Risk factors and outcomes associated with alcohol relapse after liver transplantation. *World J Hepatol*, 2017, **9**, 771-780.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr O. Detry, Service de Chirurgie Abdominale et Transplantation, CHU Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : olivier.detry@chuliege.be