

**Dr Emmanuelle Doncker\***, **Pr Michel Goudemand\*\***, **Pr François-René Pruvot\*\*\***, **Pr Philippe Mathurin\*\*\*\***,  
**Pr Damien Lucidarme\*\*\*\*\***, **Dr Nicole Declerck\*\*\*\*\***, **Dr Hamid Aftisse\*\*\*\*\***

\* Lauréate du Prix de thèse Pierre Fouquet 2005, Praticien hospitalier, Médecine polyvalente, EPSM Val-de-Lys Artois, 20, rue de Busnes, F-62350 Saint-Venant. Courriel : emmanuelle.doncker@wanadoo.fr

\*\* Chef du service de psychiatrie adulte et par intérim du service d'addictologie ; \*\*\* Chef du service de chirurgie digestive et transplantation ; \*\*\*\* Praticien hospitalier, service des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition, CHRU de Lille, France

\*\*\*\*\* Médecin adjoint du service de pathologie digestive, CH Saint-Philibert, Lomme, France

\*\*\*\*\* Praticien hospitalier, Anesthésie-réanimation ; \*\*\*\*\* Praticien hospitalier, Clinique de psychiatrie, service d'addictologie, CHRU de Lille, France. Courriel : aftisse@wanadoo.fr

Reçu novembre 2006, accepté septembre 2007

# Pronostic alcoologique de 153 patients transplantés pour hépatopathie alcoolique

## Résumé

Les auteurs rapportent les résultats d'une étude rétrospective portant sur une population de 153 patients transplantés pour hépatopathie d'origine alcoolique au CHRU de Lille de 1988 à 2004. Cette étude avait pour objectifs : l'évaluation de la fréquence de la rechute alcoolique en post-greffe ; la recherche de facteurs prédictifs et de comorbidités liés à cette rechute ; l'étude de l'évolution et de la survie. Le diagnostic de rechute alcoolique était basé sur les déclarations du patient, de son entourage, les analyses sanguines et parfois urinaires. Les patients ont été suivis en moyenne 43,4 mois (0,03-162,5). Résultats : la cirrhose alcoolique s'associe dans 38 % des cas à une autre hépatopathie et la durée moyenne d'abstinence alcoolique avant greffe est de 25,5 mois. La rechute alcoolique concerne 23 % de la population étudiée ; elle n'a pas d'influence sur la survie jusqu'à 10 ans, mais elle s'associe au risque de survenue de complications infectieuses et d'une hypertension artérielle de novo. Les facteurs prédictifs de rechute retrouvés sont le sexe féminin, la durée d'abstinence alcoolique avant greffe inférieure à six mois, un antécédent de trouble de l'humeur, la récurrence d'une hépatite C.

## Mots-clés

Addictologie – Cirrhose alcoolique – Transplantation hépatique – Rechute alcoolique.

## Summary

### Alcohol prognosis of 153 liver transplant recipients for alcoholic liver disease

The authors report the results of a retrospective study on a population of 153 patients undergoing liver transplantation for alcoholic liver disease at Lille University Hospital from 1988 to 2004. This study was designed to evaluate the frequency of post-transplantation alcohol relapse, identify predictive factors and comorbidities related to this relapse and study outcome and survival. The diagnosis of alcohol relapse was based on declarations from the patient and the family, blood tests and sometimes urine tests. Patients had a mean follow-up of 43.4 months (range: 0.03-162.5 months). Results: in 38 % of cases, alcoholic cirrhosis was associated with another liver disease and the mean duration of alcohol abstinence before transplantation was 25.5 months. Alcohol relapse was observed in 23 % of the study population; it had no impact on 10-year survival, but was associated with a risk of infectious complications and *de novo* hypertension. Predictive factors for relapse were female gender, duration of alcohol abstinence before transplantation less than six months, history of mood disorder, and recurrence of hepatitis C.

## Key words

Addiction medicine – Alcoholic cirrhosis – Liver transplantation – Alcohol relapse.

La transplantation hépatique a transformé le pronostic des patients porteurs d'une cirrhose alcoolique compliquée et sévère en améliorant la survie : 83 % à un an,

72 % à cinq ans et 59 % à dix ans selon le registre européen (1). La proportion de candidats à la greffe hépatique dans cette indication est en nette augmentation depuis

plus d'une dizaine d'années. La cirrhose alcoolique, avec 32 % des indications, est même à l'heure actuelle la première cause de transplantation en France et la seconde en Europe et aux États-Unis. Le pronostic alcoolologique des patients en post-greffe, notamment l'étude de la rechute alcoolique après greffe, a fait l'objet de nombreuses recherches sur le plan international. En France, la récente étude de Pageaux et al. (2) met en évidence un taux de rechute de 31 % avec 10 % de consommateurs occasionnels et 21 % de consommateurs excessifs. Dans une revue de la littérature, Doffoël (3) rapporte une fréquence de consommation d'alcool après transplantation hépatique de 7 à 50 % selon les études et un risque de récurrence sous forme d'une consommation excessive d'alcool de 0 à 21 %. Plus récemment encore, les données de Jacquet et al. (4) évoquent 15 à 22 % de rechute alcoolique en post-greffe. De nombreuses études se sont par ailleurs attachées à rechercher des facteurs prédictifs de cette rechute alcoolique, sans qu'aucun des critères médico-psychosociaux ne fasse l'unanimité à ce jour (5-13). Notre étude permettra de discuter ces points en comparant les résultats aux données de la littérature.

## Matériel et méthode

Pour un bassin de quatre millions d'habitants, le Centre hospitalier régional et universitaire (CHRU) de Lille est la seule unité de transplantation hépatique. Son activité ne cesse de croître dans la région Nord-Pas-de-Calais (de trois transplantations en 1987 à 43 en 2004) avec un total de 360 greffes de foie du 1<sup>er</sup> janvier 1987 au 31 décembre 2004, soit 329 patients adultes pris en charge (14). Parmi ces 329 patients, 153 l'ont été pour une hépatopathie dont l'une des causes au moins était l'alcool, soit une proportion de 46,5 %. Cette proportion a augmenté progressivement au cours du temps : 15 % pour la période de 1987 à 1992 ; 35,7 % de 1993 à 1998 ; 55,7 % de 1999 à 2004. Si l'on considère les cirrhoses alcooliques seules, elles représentent 34,6 % des indications pour la cohorte de 1999 à 2004. Il s'agit donc ici de l'étude rétrospective des 153 patients transplantés pour hépatopathie d'origine alcoolique au CHRU de Lille du 30 mai 1988 au 31 décembre 2004. Ce projet d'étude est né de la collaboration entre les services d'addictologie, d'hépatogastroentérologie et de transplantation hépatique du CHRU de Lille. Le travail a pu se faire à l'Hôpital de jour de transplantation où les patients bénéficient en pré- et post-greffe d'une évaluation médico-psychosociale, d'un suivi médico-chirurgical et de consultations spécialisées, notamment d'addictologie.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers de suivi médicaux en pré- et post-transplantation à l'aide d'un questionnaire préétabli. Il s'agissait de recueillir en pré-greffe l'état civil du patient, ses conditions de logement, sa situation professionnelle, ses principaux antécédents médicaux, psychiatriques, les données addictologiques concernant le tabagisme, la consommation d'alcool et d'éventuelles autres substances psychoactives. En post-greffe, nous avons recherché d'éventuelles complications somatiques précoces (c'est-à-dire dans les trois premiers mois), des complications tardives (survenant après le troisième mois) et analysé la survie globale. Par ailleurs, nous avons recherché une rechute alcoolique en post-greffe. Le diagnostic était basé sur les dires du patient, de son entourage, les examens biologiques contributifs (gamma-GT, volume globulaire moyen, transaminases hépatiques, parfois alcoolémie et alcoolurie). Les modalités précises de consommation (fréquence, quantités) n'étaient renseignées que sur une partie des dossiers ; toutefois, les patients présentant une perte de contrôle et ceux présentant un usage nocif ont pu être distingués (critères DSM-IV) (15). Nous avons analysé et évalué les modalités de prise en charge mises en place pour ces patients, qu'elles soient psychiatriques ou addictologiques. Enfin, les populations d'abstinentes et de "rechuteurs" ont été comparées et nous avons recherché d'éventuels facteurs prédictifs et des comorbidités associés à la rechute alcoolique.

Pour le traitement statistique des données, la comparaison de données qualitatives a été réalisée à l'aide des tests du  $\chi^2$  ou du test exact de Fisher. Pour la comparaison de données quantitatives, ont été utilisés les tests de Wilcoxon et de Student.

## Résultats

### *Population générale*

Le descriptif de la population générale étudiée est détaillé dans le tableau I sur les plans sociodémographique, médical, psychiatrique et addictologique. Sur le plan sociodémographique, elle est composée à 72 % d'hommes, l'âge moyen au moment de la greffe est de 49,3 +/- 6,9 ans et la durée moyenne de suivi après greffe est de 43,4 mois (0,03-162,5) (figure 1). L'alcool est la seule étiologie pour 61,6 % des patients. Parmi les 38,4 % restants, on retrouve, associés à la cirrhose alcoolique : une hépatite C (sept patients), une hépatite B (deux), une co-infection hépatite B et C (un), un hépatocarcinome (43 patients dont neuf découverts sur pièce d'hépatectomie), une association

hépatocarcinome et hépatite C (cinq), une hémochromatose (trois), un déficit en alpha-1-antitrypsine (deux). Quant aux antécédents psychiatriques, 31 patients présentent un antécédent de trouble de l'humeur (critères DSM-IV).

Sur le plan addictologique, 71 % ont un antécédent de tabagisme. La consommation moyenne est de 19 paquets-année. Par ailleurs, six patients ont des antécédents connus de troubles liés à l'utilisation d'autres substances psychoactives en association avec l'alcool : dépendance aux opia-

**Tableau I** : Descriptif de la population générale

	Nombre de sujets (N = 153)	%	Données manquantes (valeur absolue)
<b>Variables sociodémographiques</b>			
Sexe masculin	111	72	0
Sexe féminin	42	28	0
Vie maritale	112	78	10
Avec enfant	134	94	11
Stabilité du logement	147	99	5
Activité professionnelle	75	52	10
<b>Causes de l'hépatopathie</b>			
Alcool seul	93	61,6	2
<b>Antécédents médicaux</b>			
Diabète type I ou II	33	22,3	5
Hypertension artérielle	26	17,3	3
Surcharge pondérale	16	10,7	3
Dyslipidémie	11	7,3	2
Insuffisance rénale	4	2,7	4
<b>Antécédents psychiatriques</b>			
Trouble de l'humeur	31	20,5	66
Trouble anxieux	4	2,6	77
Tentative d'autolyse	2	1,3	84
Trouble psychotique	0	0	73
<b>Antécédents addictologiques</b>			
Tabagisme	101	71	10
Tabagisme actif	52	37	11
Troubles liés à l'utilisation d'autres substances psychoactives	6	4	2
Durée d'abstinence en prégreffe ≥ 6 mois	120	88	17
<b>Complications survenant en post-greffe précoce</b>			
Complication infectieuse	83	56	2
Rejet aigu	30	20	2
Complication neurologique	21	14	2
Complication cardiovasculaire	22	15	2
Complication hémorragique	23	15,5	2
Retransplantation	5	3,3	2
<b>Complications survenant en post-greffe tardif</b>			
Complication infectieuse	32	21,5	2
Néoplasie de novo	22	14,7	2
Rejet aigu tardif	4	2,7	2
Rejet chronique	1	0,7	2
Récidive hépatocarcinome	3	7	2
Récidive hépatite C	7	54	2
Hypertension artérielle de novo	79	53	2
Insuffisance rénale de novo	67	44	2
Dyslipidémie	49	33,5	2
Surcharge pondérale	46	31	2
Diabète de novo	9	6	2
Signes de sevrage alcoolique en péri-opératoire	8	5,4	2
Décès	34	22,4	1
Survie globale	118	77,6	1
<b>Causes de décès</b>			
Néoplasie	14	41	3
Infection	8	23,5	3
Alcool	5	14,7	3
Autre	10	29,4	3

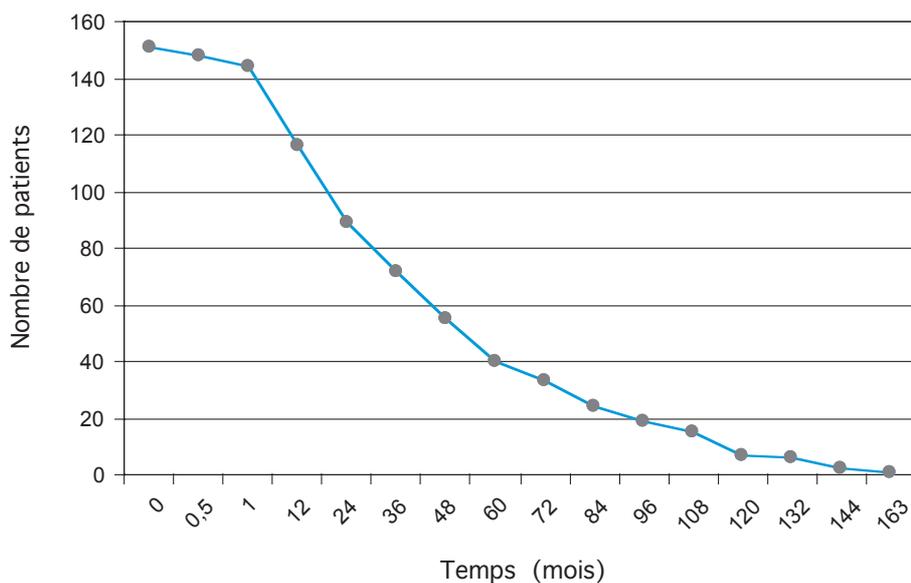


Figure 1. – Durée de suivi post-greffe.

cés seuls (un patient), dépendance au cannabis seul (un), dépendance aux benzodiazépines seules (deux), polydépendance associant opiacés et cannabis (un), polydépendance associant opiacés, cannabis et benzodiazépines (un). L'abstinence avant greffe est supérieure ou égale à six mois pour 88 % des patients. La durée moyenne d'abstinence avant greffe est de 25,5 mois et la durée médiane de 17 mois.

L'ensemble des complications en post-greffe ainsi que l'évolution sont décrits dans le tableau I. Les taux de survie à un, trois, cinq et dix ans sont respectivement de 91, 83, 73 et 64 %. Le taux de survie globale est de 77,6 %. La durée moyenne de survie pour les patients décédés est de 32 mois en post-greffe et la médiane de survie de 14 mois. La première cause de décès est la néoplasie avec 41 % des décès, alors que la rechute alcoolique est mise en cause dans 14,7 % des décès : récurrence d'une hépato-pancréatopathie alcoolique (deux patients), hémorragie intracrânienne en état d'ivresse (un), cardiomyopathie d'origine alcoolique (un), lymphangite carcinomateuse sur adénocarcinome pulmonaire dans contexte de rechute alcoolique (un).

### La rechute alcoolique

Dans notre étude, avec les critères sus-décrits (cf. Matériel et méthodes), le taux de rechute alcoolique après greffe est de 23 % (35 patients). La durée moyenne d'abstinence après greffe est de 34,8 mois et la durée médiane de 26 mois (18 données manquantes). La rechute concerne 24 patients (72,7 %) sur le versant dépendance et neuf (27,3 %) sur

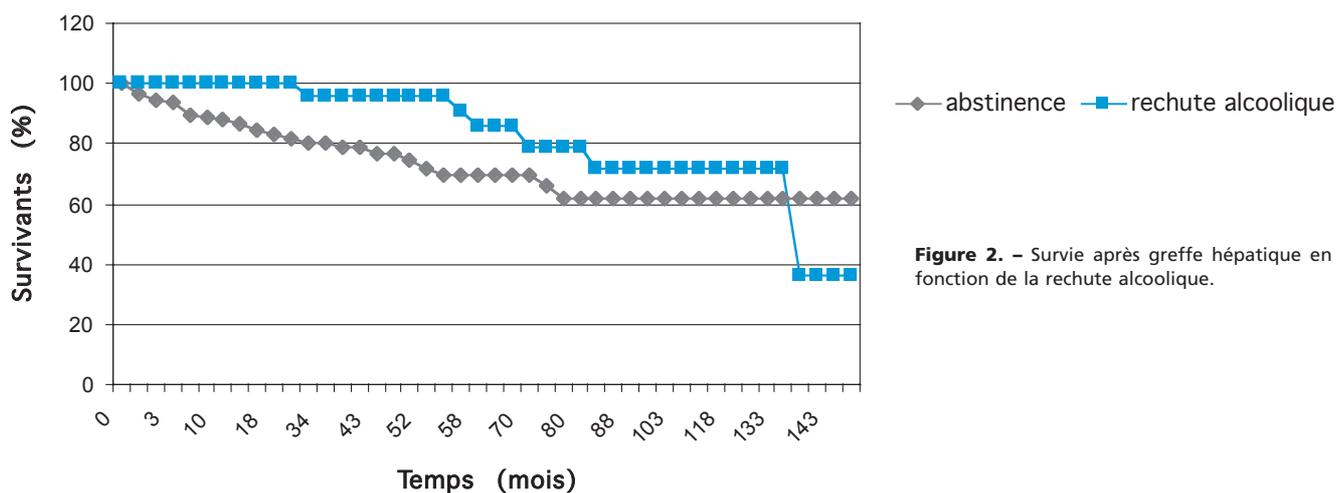
le versant abus. Les populations de patients avec rechute alcoolique et sans rechute sont décrites et comparées dans le tableau II.

L'abstinence avant greffe est supérieure ou égale à six mois pour 71 % des rechuteurs, alors qu'elle concerne 93,3 % des abstinentes ; le taux de rechute alcoolique est de 56,3 % chez les abstinentes de moins de six mois versus 18,3 % chez les abstinentes de plus de six mois : un lien statistique est mis en évidence entre la rechute alcoolique après greffe et l'abstinence de moins de six mois avant greffe ( $p = 0,002$ ). La rechute alcoolique concerne 40,5 % des femmes versus 16,5 % des hommes : un lien statistique est mis en évidence entre la rechute alcoolique après greffe et le sexe féminin ( $p = 0,002$ ). Un antécédent de trouble de l'humeur (épisode dépressif majeur ou trouble dépressif récurrent selon le DSM-IV) est retrouvé chez 56,5 % des rechuteurs versus 28,1 % des abstinentes : un lien statistique est mis en évidence entre la rechute alcoolique après greffe et un antécédent de trouble de l'humeur ( $p = 0,042$ ). Quant aux complications, 35 % des rechuteurs présentent une ou des complications infectieuses tardives versus 17,5 % chez les abstinentes : un lien statistique est mis en évidence entre la rechute alcoolique et la présence de complications infectieuses tardives ( $p = 0,027$ ). De plus, 71,4 % des rechuteurs présentent une hypertension artérielle de novo versus 47,4 % des abstinentes : un lien statistique est mis en évidence entre la rechute alcoolique et la survenue d'une hypertension artérielle de novo en post-greffe tardive ( $p = 0,013$ ). Par ailleurs, sous réserve d'un petit effectif (six patients), un lien statistique est mis en évidence entre la rechute alcoolique et la récurrence de l'hépatite C ( $p =$

**Tableau II** : Comparatif des populations avec rechute alcoolique et sans rechute

	<b>Population avec rechute (pop1) n = 35 (23 % de N)</b>	<b>Population sans rechute (pop2) n = 116 (77 % de N)</b>	<b>Données manquantes pop1/pop2</b>
<b>Variables sociodémographiques</b>			
Sexe masculin	18 (51,4 %)	91 (78,4 %)	0/0
Sexe féminin*	17 (48,6 %)	25 (21,6 %)	0/0
Vie maritale	28 (82,4 %)	84 (77 %)	1/7
Avec enfant	34 (97,1 %)	100 (93,5 %)	0/9
Stabilité du logement	34 (97,1 %)	113 (100 %)	0/3
Activité professionnelle	16 (48,5 %)	59 (53,6 %)	2/6
<b>Causes de l'hépatopathie</b>			
Alcool seul	20 (57,1 %)	71 (61,2 %)	0/0
<b>Antécédents médicaux</b>			
Diabète type I ou II	8 (24 %)	25 (21,7 %)	2/1
Hypertension artérielle	5 (14,7 %)	21 (18,1 %)	1/0
Surcharge pondérale	1 (3 %)	15 (12,9 %)	1/0
Dyslipidémie	1 (2,9 %)	10 (8,6 %)	0/0
Insuffisance rénale	2 (6 %)	2 (1,7 %)	2/0
<b>Antécédents psychiatriques</b>			
Trouble de l'humeur*	13 (56,5 %)	18 (28,1 %)	14/52
Trouble anxieux	1 (5,3 %)	3 (5,3 %)	16/59
Tentative d'autolyse	2 (10 %)	0 (0 %)	15/67
Trouble psychotique	0 (0 %)	0 (0 %)	15/67
<b>Antécédents addictologiques</b>			
Tabagisme	18 (58 %)	83 (74,1 %)	4/4
Tabagisme actif	13 (42 %)	39 (35,1 %)	4/4
Troubles liés à l'utilisation d'autres substances psychoactives	3 (8,6 %)	3 (2,6 %)	0/0
Durée d'abstinence en prégreffe ≥ 6 mois*	22 (71 %)	98 (93,3 %)	4/11
Durée moyenne d'abstinence avant greffe (mois)	17,7	27	
<b>Complications survenant en post-greffe précoce</b>			
Complication infectieuse	18 (53 %)	65 (56,5 %)	1/1
Rejet aigu	11 (31,4 %)	19 (16,5 %)	0/1
Complication neurologique	5 (14,7 %)	16 (14 %)	1/2
Complication cardiovasculaire	5 (15,2 %)	17 (14,9 %)	2/2
Complication hémorragique	3 (8,8 %)	20 (17,5 %)	1/2
Retransplantation	1 (2,9 %)	4 (3,5 %)	0/1
<b>Complications survenant en post-greffe tardif</b>			
Complication infectieuse*	12 (35 %)	20 (17,5 %)	1/2
Néoplasie de novo	5 (14,3 %)	17 (14,8 %)	0/1
Rejet aigu tardif	0	4 (3,5 %)	0/2
Rejet chronique	0	1 (0,9 %)	0/2
Récidive hépatocarcinome	0	3 (2,6 %)	0/2
Récidive hépatite C*	6 (100 %)	1 (15 %)	0/0
Hypertension artérielle de novo*	25 (71,4 %)	54 (47,4 %)	0/2
Insuffisance rénale de novo	20 (57 %)	47 (40,5 %)	0/0
Dyslipidémie	16 (47 %)	33 (29,5 %)	1/4
Surcharge pondérale	13 (39,4 %)	33 (29 %)	2/2
Diabète de novo	3 (8,6 %)	6 (5,3 %)	0/2
Signes de sevrage alcoolique en péri-opératoire	4 (11,4 %)	0	
Décès	7 (20 %)	26 (22,4 %)	0/2
Survie globale	28 (80 %)	90 (77,6 %)	0/2
<b>Causes de décès</b>			
Néoplasie	1 (16,7 %)	13 (52 %)	0/1
Infection	0	8 (33,3 %)	0/2
Alcool	5 (83,3 %)	0	0/0
Autre	1 (16,7 %)	9 (36 %)	0/1

\* Mise en évidence d'un lien statistique avec la rechute alcoolique.



**Figure 2.** – Survie après greffe hépatique en fonction de la rechute alcoolique.

0,0007) : dans la population de rechute, 100 % des hépatites C ont récidivé versus 15 % chez les abstinentes. Quant à l'évolution, les taux de survie à un, trois, cinq et dix ans sont respectivement de 100, 96, 85,7 et 72 % chez les rechuteurs. Il n'y a pas de différence significative entre les taux de survie jusqu'à dix ans des patients qui ont présenté une rechute alcoolique et ceux des abstinentes ( $p = 0,145$ ) (figure 2). Parmi les sept décès survenus chez les rechuteurs, cinq sont liés à une conséquence de la rechute alcoolique, un décès est dû à une néoplasie et un autre à une cause cardiovasculaire. Quant aux modalités de prise en charge, 18 patients, soit 51 % des sujets ayant présenté une rechute alcoolique, ont bénéficié d'une prise en charge spécialisée addictologique et/ou psychiatrique. Plus de la moitié des patients (61,3 %) a modifié ses conduites d'alcoolisation et un quart (25,8 %) est redevenu abstinent.

## Discussion

### *Le diagnostic de rechute alcoolique*

Le taux de rechute alcoolique après greffe observé dans notre étude est de 23 %. Ce résultat est tout à fait comparable aux données de la littérature. Comme évoqué en introduction, les données récentes rapportées par Jacquet et al. (4) annoncent un taux de rechute de 15 à 22 % ; Doffoël (3) rapporte d'après une revue de la littérature une fréquence de consommation d'alcool après transplantation hépatique de 7 à 50 % selon les études, alors que le risque de récurrence sous forme d'une consommation excessive d'alcool varie de 0 à 21 %. Cette grande variabilité de données tient au fait de la variabilité des critères retenus pour la définition de la réalcoolisation (toute consommation d'alcool), de la rechute alcoolique et du

sevrage. Cette variabilité s'explique aussi par la diversité des modalités de recueil des données (entretien téléphonique, entretien clinique, autoquestionnaire anonyme ou pas, examens biologiques...), ainsi qu'à la variabilité du moment de l'évaluation au cours du suivi.

Dans notre étude, le diagnostic de rechute alcoolique était basé sur un ensemble de paramètres : les dires des patients lors de consultation de suivi médical, les dires de l'entourage proche, les perturbations des marqueurs biologiques (gamma-GT, volume globulaire moyen, transaminases hépatiques), l'alcoolémie et l'alcoolurie ne furent qu'exceptionnellement dosées. Nos critères comportent cependant une limite et de fait un biais de sélection des patients. Ils permettent en effet de repérer une grande majorité des patients ayant un comportement abusif d'alcool ou se situant dans le registre de la dépendance (27,3 % versus 72,7 %), à risque accru de complications médico-psychosociales. Ils ne permettent cependant pas de repérer tous les patients ayant une consommation occasionnelle, sans retentissement. Nous ne prétendons donc pas avoir repéré toute réalcoolisation, quelle qu'en soit son mode, mais les patients plus problématiques auprès desquels il est important d'intervenir. Enfin, sous réserve du nombre de données manquantes ( $n = 18$ ), il est important de remarquer que la durée moyenne d'abstinence après greffe et avant la rechute est de 34,8 mois et la durée médiane de 26 mois : environ la moitié des patients qui rechutent le font dans les deux ans qui suivent la transplantation, d'où l'intérêt de la poursuite des prises en charges addictologiques précoces en post-greffe.

### *Étude de survie*

Dans notre étude, la survie des patients transplantés pour cirrhose alcoolique seule est tout à fait comparable à celle

retrouvée dans le registre européen (1) : à un, cinq et dix ans, respectivement 87,3 % versus 83 %, 68,4 % versus 72 % et 59,5 % versus 59 %. Par ailleurs, dans la littérature, l'étude de Cuadrado *et al.* (11) retrouve une nette différence de survie à dix ans entre les patients abstinents et les rechuteurs avec respectivement 85,5 et 45 % de survie. Les auteurs donnent pour explication la fréquence des décès attribués aux cancers et aux événements cardiovasculaires. Notre étude ne retrouve pas de modification de la survie selon la rechute alcoolique après greffe ( $p = 0,145$ ) jusqu'à dix ans (figure 2). À dix ans, 61,6 % des abstinents sont encore en vie versus 72 % chez les rechuteurs ; on observe cependant un infléchissement de la courbe à partir de la 11<sup>ème</sup> année post-greffe pour les rechuteurs avec une survie de 36 %. La poursuite d'une analyse comparée de ces populations pourrait permettre de rechercher une différence de survie à long terme. Ces résultats en termes de survie sont encourageants, toutefois la rechute alcoolique reste responsable d'un certain nombre de décès. En effet, l'alcool est impliqué dans 14,7 % des décès de la population totale d'étude, et, parmi les rechuteurs, 83,3 % des décès y sont rattachés. L'aide au maintien de l'abstinence doit rester la pierre angulaire de la prise en charge de l'alcoolodépendance, parallèlement à la transplantation.

### **Facteurs prédictifs de rechute alcoolique**

De nombreuses études se sont attachées à rechercher des facteurs prédictifs de rechute alcoolique après transplantation hépatique. À ce jour, aucun des critères médico-psychosociaux ne fait l'unanimité des recherches. Parmi eux, la durée d'abstinence avant greffe a beaucoup été étudiée et ce facteur très controversé (5-8, 12). Notre étude retrouve un lien statistique significatif entre l'abstinence de moins de six mois avant transplantation hépatique et une fréquence accrue de rechute alcoolique en post-transplantation (taux de rechute de 56,3 % chez les abstinents de moins de six mois versus 18,3 % chez les abstinents de plus de six mois). Or, conformément aux recommandations de la Conférence de consensus de janvier 2005 (1), *“la durée d'abstinence de moins de six mois ne doit plus être une règle intangible et ne doit pas être considérée comme une condition à elle seule de l'accès à la greffe”*. Il nous paraît donc nécessaire de rester très attentif et d'accentuer la prise en charge addictologique en prégreffe, poursuivie précocement en post-greffe, pour tout patient “à risque” (ici qui présente une abstinence inférieure à six mois avant la greffe).

Le deuxième facteur prédictif de rechute retrouvé dans l'étude est le sexe féminin ( $p = 0,002$ ) (pour rappel, la

rechute concerne 40,5 % des femmes versus 16,5 % des hommes). Ce facteur est aussi très controversé dans la littérature (5, 12, 13). Pourquoi les femmes paraissent-elles plus vulnérables ? Dans la population des patientes suivies en addictologie après transplantation hépatique et qui présentent une rechute alcoolique, on retrouve une interrelation particulière avec les troubles dépressifs. Cette population de femmes qui présentent une rechute alcoolique après greffe hépatique rejoint-elle celle des patients qui présentent un trouble de l'humeur ?

Le trouble de l'humeur est le troisième facteur de risque de rechute alcoolique mis en évidence dans notre étude ( $p < 0,05$ ) : il est en effet retrouvé chez 56,5 % des rechuteurs versus 28,1 % des abstinents. Il s'agit essentiellement soit d'un épisode dépressif majeur soit d'un trouble dépressif majeur récurrent selon la classification américaine DSM-IV (15). Ces résultats illustrent bien l'interrelation complexe entre les troubles de l'humeur et le mésusage d'alcool.

Par ailleurs, si nous n'avons pas retrouvé de différence statistique significative entre les situations conjugales des abstinents et des rechuteurs au moment de la greffe, nous avons pu observer un certain nombre de conjugopathies ( $n = 7$ ) chez des patients qui ont repris une intoxication éthylique en post-greffe. Nous pouvons ici souligner l'effet renforçateur des difficultés conjugales sur les conduites alcooliques, et inversement. Il peut donc être particulièrement intéressant d'être attentif à l'entourage proche du patient et de proposer des interventions de type systémique (entretiens familiaux...).

Enfin, la récurrence d'une hépatite C, associée en prégreffe à la cirrhose alcoolique, est statistiquement liée à la rechute alcoolique dans notre étude (sous réserve qu'il s'agisse d'un effectif de six patients, soit  $< 8$ ). Dans la population de rechute alcoolique, six patients présentaient en prégreffe une hépatite C associée ; au cours du suivi post-greffe, 100 % de ces hépatites C ont récidivé. Nous savons que les traitements antiviraux utilisés dans la prise en charge de l'hépatite C (interféron alpha pégylé, ribavirine) ont pour effets secondaires des troubles neuropsychiques fréquents, parfois sévères (16) et qui peuvent favoriser la réalcoolisation et la rechute alcoolique. Il y a donc intérêt à être très attentif aux patients qui sont traités par cette bithérapie antivirale et à renforcer leur suivi addictologique et psychiatrique si besoin. De plus, on peut s'interroger sur l'impact psychologique de la récurrence d'une maladie chronique, qui a eu une place dans l'indication de transplantation.

Aucun autre facteur prédictif de rechute alcoolique n'est mis en évidence dans l'étude. Sur le plan addictologique, nous pouvons toutefois émettre quelques remarques :

. Dans l'étude, 71 % des patients transplantés présentent un antécédent de tabagisme chronique et 37 % ont un tabagisme actif au moment de la greffe ; il paraît donc nécessaire d'encourager la prise en charge précoce d'aide au sevrage tabagique.

. En ce qui concerne les antécédents de polytoxicomanie, certains travaux, dont DiMartini et al. (17), retrouvent un lien entre l'usage de substances autres que l'alcool en pré-transplantation et un usage d'alcool en post-transplantation. Dans notre population, six patients présentent une polytoxicomanie, la moitié (trois) présente une rechute alcoolique après la greffe. Au vu de la taille de l'effectif, on ne peut établir de lien statistique dans notre étude. Les trois patients qui rechutent bénéficient d'un suivi spécialisé (psychiatrique ou addictologique). Parmi eux, un patient redevient abstinent, un autre modifie ses conduites d'alcoolisation ; pour le troisième, nous n'avons pas encore assez de recul pour l'évaluation de la prise en charge.

. Huit patients ont montré des signes de sevrage alcoolique en post-greffe immédiate (5,4 % de la population) et la moitié d'entre eux a rechuté par la suite. Le lien statistique n'est pas prouvé entre la survenue de signes de sevrage en péri-opératoire et la rechute alcoolique après greffe ; cependant, ces patients constituent une sous-population vulnérable.

. Quant à la prise en charge et l'évolution des conduites d'alcoolisation, 18 patients ont pu bénéficier d'une prise en charge spécialisée (psychiatrique et/ou addictologique) soit 51,4 % des rechuteurs : 61,3 % modifient leurs conduites d'alcoolisation dont 35,5 % diminuent leurs consommations et 25,8 % redeviennent abstinents. Ces données peuvent être comparées aux données de la littérature (2).

### **Limites de l'étude**

L'interprétation des résultats de l'étude doit tenir compte des limites méthodologiques suivantes : il s'agit d'une étude rétrospective, l'analyse statistique est univariée (absence d'analyse multivariée). Par ailleurs, certains résultats sont basés sur de petits échantillons de patients (comorbidité avec l'hépatite C, comorbidité avec les polytoxicomanies) et ne permettent pas la généralisation des données. Enfin, on pourra regretter deux éléments : tout d'abord le manque de données concernant le diagnostic alcoolologique des patients en prégreffe, ceci nous autorisant à penser qu'il reste à développer l'utilisation d'outils validés (questionnaire AUDIT par exemple) pour évaluer et aborder un usage et/ou un mésusage d'alcool au cours de l'entretien

clinique, et le nombre de données manquantes (n = 18/35) concernant la date de la rechute alcoolique en post-greffe, ce qui ne nous permet pas de présenter de façon représentative les données de rechute au cours du temps.

## **Conclusion**

La proportion de patients transplantés pour hépatopathie d'origine alcoolique n'a cessé de croître dans la région Nord-Pas-de-Calais depuis plus d'une dizaine d'années et représente 55,7 % des patients greffés pour la cohorte de 1999 à 2004. Avec 34,6 % des indications, la cirrhose alcoolique est actuellement la première cause de transplantation au CHRU de Lille. Cette étude a permis l'analyse rétrospective des 153 patients transplantés de 1988 à 2004 pour hépatopathie d'origine alcoolique au CHRU de Lille. Les résultats de notre étude sont tout à fait comparables aux données de la littérature en termes de survie à un, cinq et dix ans avec 91 %, 73 % et 64 % respectivement pour la population totale étudiée et 87,3 %, 68,4 % et 59,5 % pour la population de cirrhose alcoolique. La cirrhose alcoolique compliquée et sévère reste une bonne indication de greffe hépatique. Par ailleurs, la rechute alcoolique concerne 23 % de notre population et ce résultat est comparable aux données récentes de la littérature (4). Ce résultat nous montre une moindre proportion de rechute alcoolique chez les patients greffés que chez les patients suivis en alcoologie hors du contexte de greffe. Cette donnée est encourageante, d'autant plus que la rechute alcoolique n'affecte pas la survie jusqu'à dix ans. Cependant, un certain nombre de décès restent liés à l'alcool de façon directe ou indirecte et nous avons pu observer un infléchissement de la courbe de survie après dix ans chez les patients qui ont rechuté. Comment et qui alors aider au mieux ? Les interventions psychiatriques et addictologiques ont un impact sur l'évolution des conduites d'alcoolisation (cf. Discussion).

D'après les données de l'étude, certains patients semblent plus vulnérables. Les facteurs de vulnérabilité retrouvés ici sont : le sexe féminin, la comorbidité avec un trouble de l'humeur, une abstinence de moins de six mois avant la greffe, la récurrence d'une hépatite C ; un lien statistique est par ailleurs mis en évidence avec la survenue de complications infectieuses tardives et d'une hypertension artérielle de novo tardive après greffe. Notre écoute se doit d'être particulièrement attentive envers ces patients. Pour eux en priorité, nous pouvons proposer d'intensifier l'accompagnement addictologique précoce en pré- et post-greffe. L'addictologie trouve donc ici une place grandis-

santé sur un plan clinique, d'autant plus si l'accès à la greffe s'élargit à des sujets qui présentent une polytoxico-manie, un profil psychopathologique différent et aux sujets qui présentent une hépatite alcoolique aiguë grave (augmentant donc la proportion de patients abstinents depuis moins de six mois).

La greffe hépatique transforme de façon spectaculaire le pronostic de nombreux patients ayant une hépatopathie sévère due à un mésusage d'alcool, cependant, elle ne guérit pas, à elle seule, la maladie alcoolique. Nous ne pouvons qu'encourager la poursuite d'une prise en charge en réseau où les intervenants médicaux (équipes de transplantation, hépatologues, médecins généralistes), sociaux, psychiatriques et addictologiques travailleraient en lien pour l'accompagnement du patient. ■

E. Doncker, M. Goudemand, F.-R. Pruvot et al.  
**Pronostic alcoolique de 153 patients transplantés pour hépatopathie alcoolique**

*Alcoologie et Addictologie* 2008 ; 30 (1) : 7-15

## Références bibliographiques

- 1 - Haute Autorité de Santé. Conférence de Consensus, Indications de la transplantation hépatique. *Alcoologie et Addictologie* 2006 ; 28 (1) : 66-71.
- 2 - Pageaux G et al. Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease: does-it matter? *J Hepatol* 2003 ; 38 : 629-634.
- 3 - Doffoel M. Le risque de récurrence de l'alcoolisme après transplantation hépatique pour cirrhose alcoolique est-il prévisible? Foies et voies biliaires. Paris : Masson, 2004.
- 4 - Jacquet E, Puche P, Jaber S, Navarro F, Pageaux GP. Cirrhose : les candidats à la transplantation hépatique. *Rev Prat* 2005 ; 55 (14) : 1560-1561.
- 5 - Platz K et al. Liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transpl Int* 2000 ; 13 (Suppl. 1) : S127-S130.
- 6 - Miquet M et al. Predictive factors of alcohol relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 (10 Pt 1) : 845-851.
- 7 - Mackie J et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: a retrospective analysis of survival, recidivism, and risk factors predisposing to recidivism. *Liver Transpl* 2001 ; 7 (5) : 418-427.
- 8 - Bellamy C et al. Liver transplantation for alcoholic cirrhosis: long term follow-up and impact of disease recurrence. *Transplantation* 2001 ; 72 (4) : 619-626.
- 9 - Jauhar S et al. Analysis of factors that predict alcohol relapse following liver transplantation. *Liver Transpl* 2004 ; 10 (3) : 408-411.
- 10 - Osorio R et al. Predicting recidivism after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1994 ; 20 (1 Pt 1) : 105-110.
- 11 - Cuadrado A et al. Alcohol recidivism impairs long-term patient survival after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2005 ; 11 (4) : 420-426.

- 12 - Zetterman R. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005 ; 9 (1) : 171-181.
- 13 - Bjornsson E et al. Long-term follow-up of patients with alcoholic liver disease after liver transplantation in Sweden: impact of structured management of recidivism. *Scand J Gastroenterol* 2005 ; 40 (2) : 206-216.
- 14 - Agence de la Biomédecine. Bilan des activités de prélèvement et de greffe en France, 2004. Paris : Agence de la biomédecine, 2004.
- 15 - APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM), 4<sup>ème</sup> édition. Paris : Masson, 1996.
- 16 - Dorosz P. Guide pratique des médicaments, 26<sup>ème</sup> édition. Paris : Maloine, 2006.
- 17 - DiMartini A et al. Alcohol use following liver transplantation: a comparison of follow-up methods. *Psychosomatics* 2001 ; 42 (1) : 55-62.

### Autres références

- Tringali R et al. Assessment and follow-up of alcohol-dependent liver transplantation patients. A clinical cohort. *Gen Hosp Psychiatry* 1996 ; 18 (Suppl. 6) : 705-775.
- DiMartini A et al. Tobacco use following liver transplantation for alcoholic liver disease: an under estimated problem. *Liver Transpl* 2005 ; 11 (6) : 679-683.
- Adès J, Lejoyeux M. Alcoolisme et psychiatrie, données actuelles et perspectives. Paris : Masson, 2003.
- Corcos M, Flament M, Jeammet P. Les conduites de dépendance, dimensions psychopathologiques communes. Paris : Masson, 2003.
- Duvoux C. Indications et résultats de la transplantation hépatique pour cirrhose alcoolique. *Iléus* 2002 ; (12, mars-avril) : 11-15.
- Pageaux G et al. Alcoholic cirrhosis is a good indication for liver transplantation even for cases of recidivism. *Gut* 1999 ; 45 (3) : 421-426.
- Pageaux G et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Addict Biol* 2001 ; 6 (4) : 301-308.
- Parquet PJ. Conduites addictives, pour une autre approche de la consommation des substances psychoactives. *Rev Prat* 2003 ; 53 : 1291-1293.
- Reynaud M, Schwan R. Diagnostic des addictions. *Rev Prat* 2003 ; 53 (12) : 1304-1314.
- Rocca P et al. Predictors of psychiatric disorders in liver transplantation candidates: logistic regression models. *Liver Transpl* 2003 ; 9 (7) : 721-726.
- Tang H et al. Patterns of alcohol consumption after liver transplantation. *Gut* 1998 ; 43 (1) : 140-145.