



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2019

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prévalence et caractéristiques des reconsommations en alcool chez
des patients en attente de transplantation hépatique**

Présentée et soutenue publiquement le 4 juin à 18h
au Pôle Recherche
Par Cécile GUENARD

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre THOMAS

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Olivier MENARD

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles--ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

CDT : Transferrine carboxy-déficiente ou transferrine désialylée

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CIT : Contre-indication temporaire

EtG : Ethylglucuronide

EtGU : Ethylglucuronide urinaire

HAA : Hépatite alcoolique aigue

HAS : Haute Autorité de Santé

HRAR : High Risk Alcoholism Relapse

IMV : Intoxication médicamenteuse volontaire

MAF : Maladie alcoolique du foie

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PEth : Phosphatidyléthanol

SFA : Société Française d'Addictologie

TH : Transplantation hépatique

TS : Tentative de suicide

US : Unité-standard

Table des matières

RESUME	1
INTRODUCTION	3
1) Contexte	3
2) Définitions des diagnostics addictologiques	4
Les catégories d'usage d'alcool selon la Société Française d'Addictologie	4
Les troubles de l'usage de l'alcool selon la CIM-10 et le DSM-V.....	6
Syndrome de dépendance à une substance de la CIM-10.....	6
Trouble de l'usage de l'alcool du DSM-V	7
3) Les seuils de consommations recommandés selon l'OMS	8
4) L'alcoolodépendance.....	10
5) Epidémiologie	11
6) La maladie alcoolique du foie	12
Absorption et métabolisme de l'alcool	12
La cirrhose	12
Traitement de la cirrhose.....	13
7) La transplantation hépatique	14
8) La transplantation hépatique pour maladie alcoolique du foie.....	14
9) Problématique du sevrage en pré-transplantation hépatique : la règle des 6 mois.....	16
10) Cas de l'hépatite alcoolique aigue.....	16
11) Facteurs de risque de reconsommations	17
High Risk Alcoholism Relapse (score de haut risque de rechute alcoolique)	18
Caractérisation des reconsommations	19
12) Intérêt du suivi addictologique	19
13) Les différents biomarqueurs et leur intérêt dans le dépistage des reconsommations.....	20
OBJECTIFS	22
Objectif principal.....	22
Objectifs secondaires (3)	22
METHODE	23
1) Population étudiée	23
2) Données collectées	23
Critère de jugement principal.....	23
Critères de jugements secondaires	24

RESULTATS	25
1) Population.....	25
2) Objectif principal.....	26
3) Objectifs secondaires.....	26
Caractéristiques cliniques et sociales des patients détectés	26
Caractéristiques des reconsommations	30
Evaluation de l'impact de la reconsommation sur le devenir du patient	33
DISCUSSION	34
CONCLUSION	42
BIBLIOGRAPHIE	45

RESUME

Contexte : Chaque année près de 10 000 décès sont imputables à la maladie alcoolique du foie principale cause de cirrhose en France. Le traitement de référence est alors la transplantation hépatique. Une abstinence totale en alcool est une condition indispensable pour accéder à la greffe. S'il existe une littérature conséquente sur les reconsommations en post-greffe, peu d'études se sont intéressées à celles-ci sur la période précédant la transplantation. Ce travail de thèse avait pour principal objectif de déterminer la prévalence des reconsommations en alcool des patients inscrits sur liste d'attente de greffe hépatique au CHU de Lille, et secondairement de décrire la nature de celles-ci et leur impact sur le parcours de soins du patient.

Méthode : Les données ont été recueillies de manière rétrospective via les dossiers médicaux des patients. Tous les patients inscrits sur liste d'attente de greffe de janvier 2016 à décembre 2018 ont été inclus.

Résultats : 12 reconsommations ont été détectés. La prévalence était de 3,2% sur l'ensemble des patients inscrits sur liste. L'alcoolémie fut le seul mode de découverte. 3 des 4 faux-pas identifiés furent greffés et seulement 1 des 8 rechutes fut greffée.

Discussion : Notre prévalence de 3,2% est inférieure à celle retrouvée dans la littérature. Cela pourrait être lié aux choix des biomarqueurs utilisés en soins courant. Seul l'alcoolémie était réalisée de manière systématique au cours du suivi pré-greffe. Or sa fenêtre de détection des consommations est faible comparativement à d'autres biomarqueurs. La faible proportion de patients alcoolo-dépendants inscrits sur liste pourrait aussi expliquer la faible prévalence des reconsommations. Ces dernières ont un impact variable sur le devenir du patient. Si les faux-

pas ne semblent pas avoir limité l'accès à la greffe peu de patients ayant présenté une rechute ont pu être greffés.

Conclusion : L'utilisation de biomarqueurs plus performants en systématique pourrait permettre une meilleure détection des reconsommations sur liste. La prise en charge de ces dernières ne fait actuellement l'objet d'aucune recommandation, et leur impact sur le devenir du patient en post greffe reste incertain.

INTRODUCTION

1) Contexte

Chaque année en France, 40 000 à 50 000 décès sont liés à la consommation d'alcool d'après Santé Publique France, soit près de 10% de la mortalité toutes causes confondues. Elle est la deuxième cause de décès prématurés et évitables après le tabac. Sur l'ensemble de ces décès, 8 à 10 000 sont imputables à une complication de la maladie alcoolique du foie (1), qui est, en France, la principale cause de cirrhose devant l'hépatite C (1). Le traitement de référence est alors la transplantation hépatique avec aujourd'hui une survie identique à celle des autres indications (cirrhoses virales C et B, cirrhoses auto-immunes, cirrhoses biliaires secondaires) (2). Parmi les critères conditionnant la survie en post-greffe, la question des recon consommations en alcool est centrale. Sa fréquence est variable selon les études, allant de 7 à 95% (1,2) en raison de la variabilité de la définition de la rechute, du manque d'outils d'analyse et de la variabilité de la durée du suivi. Bien que la plupart des études ne mettent pas en évidence d'impact sur la survie post-transplantation hépatique à court terme, il apparaît clairement que la reprise des consommations diminue la survie des patients transplantés à long terme (3,4). Détecter les recon consommations et définir un sous groupe de patients particulièrement à risque pourrait permettre une prise en charge plus précoce, tant sur le plan addictologique qu'hépatique. Plusieurs études se sont ainsi intéressées à définir des facteurs de risque de recon consommations en post-greffe. Parmi ceux-ci, la durée d'abstinence en pré-greffe hépatique a été proposée. Toutefois, s'il existe une littérature abondante sur la rechute en post greffe hépatique, seulement peu d'études à notre connaissance se sont intéressées aux recon consommations en pré-greffe hépatique, alors même que ces patients pourraient représenter un sous-groupe particulièrement à risque.

Ce travail de thèse avait donc pour principal objectif de déterminer la prévalence des recon consommations en alcool des patients inscrits sur liste de greffe hépatique au CHRU de Lille du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2018 inclus, de décrire la nature de celles-ci et leur impact sur le parcours de soins du patient.

2) Définitions des diagnostics addictologiques

Il existe différentes classifications des diagnostics addictologiques selon la référence choisie.

On retrouve des équivalences entres-elles mises en évidence dans le tableau ci-dessous.

SFA	CIM-10	DSM-IV	DSM-V
Usage avec dépendance	Dépendance	Dépendance	Trouble de l'usage
Usage nocif	Utilisation nocive	Abus	
Usage à risque			
Usage simple			
Non usage			

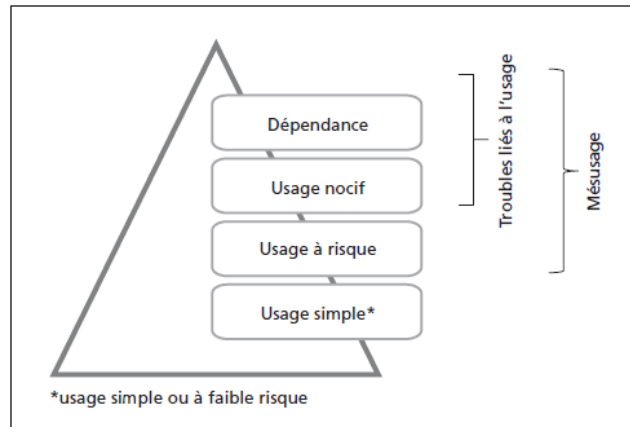
Les catégories d'usage d'alcool selon la Société Française d'Addictologie

Selon la société française d'addictologie, on considère cinq catégories d'usage de l'alcool :

- Le non-usage ;
- l'usage simple ;
- le mésusage qui comprend trois catégories : l'usage à risque, l'usage nocif, l'usage avec dépendance.

Le non-usage, l'usage simple et l'usage à risque représentent les formes d'usages asymptomatiques, pour lesquelles il n'existe pas de conséquences manifestes de l'usage.

Les troubles liés à l'usage de l'alcool, représentés par l'usage nocif et la dépendance, correspondent aux formes symptomatiques de l'usage, c'est-à-dire qu'ils se traduisent par des conséquences visibles sur le plan médical, psychologique et/ou social.



Le non-usage :

Le non-usage ou abstinence, est défini par l'absence de consommation. Il peut être primaire, quand il s'agit d'un non-usage initial ou secondaire, quand il advient après une période d'usage.

L'usage simple :

L'usage simple est défini par une consommation à la fois asymptomatique et inférieure aux seuils recommandés en France.

L'usage à risque :

L'usage à risque correspond à des niveaux de consommation qui exposent à des risques de complications, soit secondaires à la consommation aiguë soit secondaires à la consommation chronique (complications somatiques, psychologiques, sociales, passage à la dépendance), mais ces complications ne sont pas encore présentes et ne le seront peut-être jamais.

L'usage nocif :

L'usage nocif se caractérise par la consommation répétée induisant des dommages médicaux (psychiatriques et/ou somatiques) ou sociaux pour le sujet lui-même ou pour son environnement sans atteindre les critères de dépendance et dont le caractère pathologique est défini à la fois par la répétition de la consommation et le constat des dommages induits.

La dépendance :

La dépendance se caractérise par l'impossibilité de s'abstenir de consommer avec une perte de contrôle de l'usage.

Les troubles de l'usage de l'alcool selon la CIM-10 et le DSM-V

Les troubles liés à l'usage de l'alcool correspondent à des ensembles nosologiques décrits dans la CIM-10 et le DSM-V. Les troubles liés à l'usage de l'alcool sont définis par l'existence de symptômes, et non par un niveau de consommation quantitatif spécifique. La caractéristique essentielle des troubles liés à l'usage de l'alcool est un ensemble de symptômes cognitifs, comportementaux et physiques, indiquant que le sujet continue à consommer de l'alcool malgré des problèmes significatifs liés à cette consommation. On retrouve, quelque soit la classification, des complications physiques, psychiques ou sociales de la consommation, un désir compulsif de consommer, une perte de contrôle de la consommation et la poursuite de la consommation dans des situations à risques.

Syndrome de dépendance à une substance de la CIM-10

Pour un diagnostic de certitude, au moins trois des manifestations suivantes doivent avoir été présentes en même temps au cours des 12 derniers mois :

1. Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive.
2. Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (interruption de la consommation).

3. Syndrome de sevrage physique quand le sujet diminue ou arrête la consommation de la substance psychoactive, comme en témoigne la survenue d'un syndrome de sevrage ou l'utilisation de la substance pour éviter les symptômes de sevrage.
4. Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré (certains sujets dépendants de l'alcool peuvent consommer des doses quotidiennes qui seraient létales chez les sujets non dépendants).
5. Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance et augmentation du temps passé à la consommer.
6. Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences nocives (par exemple atteinte hépatique due à des excès alcooliques, épisode dépressif après une période de consommation importante ou altération du fonctionnement cognitif).

Trouble de l'usage de l'alcool du DSM-V

Le DSM-V propose un diagnostic avec 11 critères reflétant trois niveaux de sévérité : faible (2 à 3 critères présents sur 11), modéré (4 à 5 critères) et sévère (à partir de 6 critères).

1. Usage récurrent d'alcool avec pour conséquence des difficultés à accomplir ses obligations professionnelles ou familiales (par exemple absences répétées, diminution des performances au travail, négligence parentale ou négligence de l'entretien du domicile...).
2. Usage récurrent d'alcool avec pour conséquence une mise en danger physique du sujet (conduite automobile, utilisation de machines...).
3. Persistance de l'usage d'alcool en dépit de problèmes sociaux ou interpersonnels récurrents causés par les effets de l'alcool.
4. Tolérance, définie par l'un des deux critères suivants : un besoin manifeste d'augmenter les quantités d'alcool pour atteindre l'effet désiré et une diminution de l'effet produit en cas

d'usage continu de la même quantité d'alcool.

5. Signes de sevrage, définis par l'un des deux critères suivants : soit la présence de signes de sevrage en alcool lors de l'arrêt ou d'une forte diminution, soit la consommation d'alcool pour éviter ou stopper l'apparition des signes de sevrages.

6. L'alcool est consommé en plus grande quantité, ou sur une période de temps plus longue que ce qui était envisagé.

7. Il existe un désir persistant ou bien des efforts infructueux du sujet pour arrêter ou contrôler sa consommation d'alcool.

8. Un temps important est consacré par le sujet à des activités visant à se procurer de l'alcool ou à le consommer.

9. Des activités importantes sur le plan professionnel, personnel, ou bien récréatif sont abandonnées au profit de la consommation d'alcool.

10. L'usage d'alcool reste identique en dépit de la prise de conscience de l'existence de répercussions continues ou récurrentes des consommations, sur le plan physique ou psychologique.

11. On constate la présence régulière d'un craving, ou envie importante et compulsive de consommer de l'alcool.

3) Les seuils de consommations recommandés selon l'OMS

Il existe, chez les consommateurs d'alcool, un continuum entre l'usage simple d'alcool, associé à un niveau de risque faible, et les formes les plus sévères de troubles liés à l'usage de l'alcool, dans lesquelles les répercussions de la consommation sont majeures. Selon l'OMS, la consommation d'alcool peut-être catégorisée en différents niveaux de risque pour la santé en fonction des grammes d'alcool ingérés. On distingue les risques aigus pour une consommation occasionnelle et les risques chroniques pour une consommation régulière, avec

pour chacun un niveau de risque faible, modéré, élevé, et très élevé pour les risques aigus. L'unité de mesure servant à définir les seuils à risque sont les unités-standards. Une unité-standard est définie par une quantité d'alcool pur de 10 grammes, correspondant approximativement à 10 cl de vin, à 25 cl de bière à 5 degrés d'alcool, ou à 3 cl d'alcool fort à 40 degrés.

Les seuils retenus pour un niveau de risque faible sont les suivants :

- Jamais plus de 4 verres par occasion pour l'usage ponctuel ;
- pas plus de 21 verres par semaine chez l'homme (3 verres par jour en moyenne) ;
- pas plus de 14 verres par semaine chez la femme (2 verres par jour en moyenne).

La consommation à risque élevée commence à partir de 40 grammes par jour pour la femme et 60 grammes par jour pour l'homme. Le risque de dépendance à l'alcool augmente de manière linéaire avec le niveau de consommation et serait plus élevé à partir d'une consommation de 5 US par jour (5).

• Critères de l'OMS pour les risques aigus liés à une consommation un jour donné :		
	Consommation totale (g/j)	
	Hommes	Femmes
- Faible	1 à 40	1 à 20
- Modéré	> 40 à 60	> 20 à 40
- Élevé	> 60 à 100	> 40 à 60
- Très élevé	> 100	> 60
• Critères de l'OMS pour les risques chroniques liés à une consommation habituelle :		
	Consommation totale (g/j)	
	Hommes	Femmes
- Faible	1 à 40	1 à 20
- Modéré	> 40 à 60	> 20 à 40
- Élevé	> 60	> 40

Les repères de consommation pour le public ont régulièrement été remaniés. En mai 2017 les avis d'experts relatifs à l'évolution du discours public en matière de consommation d'alcool de Santé Publique France recommandent des limites inférieures :

- Ne pas consommer plus de 10 verres standard par semaine et pas plus de 2 verres standard par jour ;
- respecter des jours sans consommation d'alcool dans la semaine.

4) L'alcoolodépendance

La dépendance à l'alcool est une maladie chronique évolutive au même titre que l'hypertension artérielle ou le diabète. Avec une héritabilité du même ordre (de 40 à 60 %) et des épisodes de rechutes élevés et similaires aux autres maladies chroniques (source Inserm). La consommation aigue d'alcool active le circuit cérébral de la récompense et produit une sensation de plaisir. À trop activer le circuit cérébral de la récompense en cas de consommation chronique, il s'adapte pour contrer cette activation. À long terme, on retrouve une perte de contrôle de la consommation, une prise d'alcool pour soulager les effets néfastes du sevrage (renforcement négatif), une compulsion (prise en dépit des effets néfastes) et un craving. La dépendance est donc liée à une augmentation progressive de la motivation à consommer (tolérance inverse ou sensibilisation) et non du plaisir à consommer (6). Ces modifications sont également associées à d'autres atteintes de circuits cérébraux. Ces circuits sont les fonctions exécutives (trouble du contrôle inhibiteur, de la prise de décision, du jugement), la mémoire (troubles mnésiques, conditionnement et habitude en faveur de la consommation), la motivation (perte d'énergie, apragmatisme) et l'humeur (fléchissement thymique, anhédonie, aboulie). L'ensemble de ces processus de neuroadaptation expliquent pourquoi la dépendance à l'alcool est une maladie comportementale complexe tant sur la vulnérabilité à développer la maladie que sur la susceptibilité à la rechute.

5) Epidémiologie

On estime aujourd'hui à cinq millions les personnes ayant des difficultés médicales, psychologiques ou sociales imputables à l'alcool (7), alors que la consommation d'alcool en France diminue régulièrement depuis les années 1950. Entre 1961 et 2010, elle a baissé de moitié, passant de 26 à 12 litres d'alcool pur par an et par habitant de plus de 15 ans. Cette baisse est en lien avec une diminution de la consommation de vin de table (source Inserm). Le nombre des 15–75 ans consommant de l'alcool quotidiennement a été divisé par deux en vingt ans, de 24% en 1992 à 11% en 2010, cédant la place à une consommation plus occasionnelle (7). Cependant, en France la Haute Autorité de Santé estime à 15 % le nombre de buveurs excessifs d'alcool, c'est-à-dire ayant une consommation supérieure aux normes de l'Organisation Mondiale de la Santé. En outre, on observe dans la population générale un profil de jeunes adultes ayant une consommation forte et ponctuelle appelée binge drinking. Le National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism a proposé une définition consensuelle de ces épisodes de consommations massives correspondant à la consommation d'au moins 5 verres pour les hommes, 4 verres pour les femmes en moins de 2 heures (8). Le phénomène de la consommation excessive d'alcool est particulièrement important dans les cultures de bières et de spiritueux comme le Royaume-Uni (9). En France, la part de personnes déclarant avoir bu 6 verres ou plus lors d'une même occasion au moins une fois par mois au cours des 12 derniers mois est passée de 15% en 2005 à 18,2% en 2010 (7). Une autre enquête en France, auprès de jeunes de 17 ans a révélé que 45,8% d'entre eux avaient eu au moins un épisode de binge drinking dans le mois précédent (10). La mortalité par cirrhose a récemment augmenté dans les pays dans lesquels le binge drinking est plus répandu (11). En effet, la mortalité par cirrhose est passée au Royaume-Uni de 8,3/100 000 habitants de sexe masculin par an entre 1987 et 1991 à 14,1/100 000 entre 1997 et 2001, ce qui correspond à une augmentation de 70% (11). Des tendances similaires ont été observées en France (10).

6) La maladie alcoolique du foie

Les lésions hépatiques induites par la consommation excessive d'alcool se regroupent sous le terme de maladie alcoolique du foie et comprennent un ensemble de désordres hépatiques allant de la simple accumulation de lipides dans le foie, appelée stéatose, à une inflammation en présence ou non de fibrose désignée hépatite alcoolique. Il existe 4 types de lésions tissulaires qui peuvent coexister ou être rencontrées séparément : stéatose, fibrose, hépatite alcoolique et cirrhose (12).

Absorption et métabolisme de l'alcool

L'alcool ou éthanol est une molécule dont l'absorption se fait par simple diffusion : 20% au niveau gastrique et 75% au niveau de l'intestin grêle : duodénum et jéjunum. Après la prise d'alcool, le pic de concentration sanguine est atteint en moyenne entre 45 à 60 minutes (13). L'alcool est alors rapidement distribué vers les organes richement vascularisés comme le foie et le cerveau. Il existe deux voies contribuant à l'élimination de l'éthanol (14):

- Un métabolisme oxydatif hépatique qui est majoritaire ;
- Un métabolisme non-oxydatif, qui est minoritaire et qui entraîne la formation de métabolites dont la demi-vie d'élimination, plus élevée que l'éthanol, les rendent intéressants comme biomarqueurs de la consommation. L'essentiel du métabolisme de l'éthanol se fait donc au niveau hépatique à hauteur de 90%. Le foie étant le principal organe impliqué dans le métabolisme de l'alcool, il est particulièrement sensible aux lésions induites par celui-ci (14).

La cirrhose

La définition de la cirrhose est histologique : il s'agit d'une affection irréversible et diffuse du foie caractérisée par une fibrose cicatricielle qui désorganise l'architecture lobulaire normale et entraîne la formation de nodules. Il en résulte 3 conséquences :

- Une insuffisance hépatocellulaire (déficit fonctionnel par la diminution du nombre d'hépatocytes et la mauvaise qualité de leur vascularisation) ;
- Une hypertension portale, en amont du foie qui se comporte comme un obstacle réduisant le flux sanguin et augmentant la pression dans la veine porte, d'où la formation de voies de dérivation comme les varices œsophagiennes ;
- un état précancéreux avec un risque important de développement d'un carcinome hépatocellulaire (14).

La cirrhose est responsable de la quasi-totalité des décès par maladie alcoolique du foie, estimée à environ 9000 décès par an (15). Une méta-analyse récente a observé qu'une consommation chronique de 12 à 24 grammes d'alcool pur par jour entraîne un risque accru de développer une cirrhose comparativement aux non buveurs (16). Cependant, seulement 8 à 20% des buveurs chroniques développeront une cirrhose alcoolique (17) et environ 2% évolueront en carcinome hépatocellulaire (17). L'inégalité des individus devant l'hépatotoxicité de l'alcool s'explique par l'intervention de facteurs pouvant influencer la susceptibilité individuelle à l'alcool comme le sexe, les facteurs génétiques, le surpoids, les modalités d'alcoolisation, la consommation d'autres substances (dont le tabac) et l'existence de comorbidités hépatiques ou non : hépatite virale et syndrome métabolique (17,18). Il existe en France un gradient décroissant du Nord vers le Sud avec un risque de mortalité par cirrhose alcoolique respectivement 3 et 5 fois plus élevé chez l'homme et la femme dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais en comparaison à la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (19).

Traitement de la cirrhose

La transplantation hépatique est le traitement de référence de l'insuffisance hépatocellulaire terminale de la cirrhose. D'après les recommandations de la Haute autorité de Santé de 2005,

la cirrhose alcoolique est une indication de transplantation hépatique au même titre que les autres étiologies de cirrhoses (20).

7) La transplantation hépatique

Depuis les premières tentatives au début des années 1970, le nombre de greffes hépatiques réalisées chaque année en France n'a jamais cessé d'augmenter d'après le rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine. En France c'est cet organisme qui doit assurer l'équité et la transparence dans la distribution des greffons. Il y a actuellement 17 centres de transplantation hépatiques adulte en France (21). La liste d'attente de transplantation hépatique est unique et nationale. Tout malade en attente de greffe doit y être inscrit et ce dans un seul centre. Les indications de greffe de foie pour cirrhose sont représentées par : la cirrhose alcoolique, la cirrhose virale C et B, les cirrhoses auto-immunes, les cirrhoses biliaires secondaires et les autres causes rares de cirrhoses, dans cet ordre de fréquence. Au niveau régional, le Centre Hospitalo-Universitaire de Lille compte 88 greffes pour l'année 2017 soit 6,6% de l'ensemble des greffes hépatiques sur le territoire français avec pour principales indication le carcinome hépatocellulaire (37,4%) suivi de la cirrhose d'origine alcoolique (26,4%). D'après le rapport annuel médical et scientifique de l'Agence de Biomédecine, la cirrhose alcoolique est la première cause de transplantation hépatique en France avec 25,4% des transplantations hépatiques en 2016.

8) La transplantation hépatique pour maladie alcoolique du foie

En 1983, la conférence du National Institute of Health a retenu la cirrhose alcoolique comme « indication marginale » de greffe hépatique, en précisant qu'une faible minorité de buveurs devraient être inscrits sur liste. Cette indication était qualifiée de « marginale » car la

cirrhose alcoolique était considérée comme une maladie auto-infligée. Une étude de 2001 (22), avait mis en évidence que, selon le grand public, les préférences d'allocations de greffons étaient influencées par la présence ou l'antécédence de comportements ayant provoqué la défaillance de l'organe. Dans cette étude, certaines personnes avaient la croyance que les patients atteints de cirrhose alcoolique ne devraient pas obtenir la même priorité pour la transplantation hépatique. Les trois raisons principales mises en avant avaient été :

- La notion de responsabilité de leurs affections ;
- l'idée d'un mauvais pronostic de greffe ;
- une valeur morale d'indignité car ces patients étaient engagés dans un comportement social indésirable.

Aujourd'hui, la maladie alcoolique du foie est une indication validée avec une survie identique à celle des autres indications (23). Durant les 20 dernières années, le pourcentage de greffes réalisées pour cirrhose alcoolique n'a cessé d'augmenter dans le monde pour atteindre 20% au Etats-Unis et 21% en Europe (24). Néanmoins, il est estimé que moins de 6% des patients ayant un risque de décéder d'une cirrhose alcoolique recevraient un greffon hépatique (25). En France la cirrhose alcoolique est responsable de 9000 décès par an et environ 250 malades sont transplantés par an pour cette indication, il n'y a donc environ que 3% des patients ayant une cirrhose alcoolique qui accèdent à la transplantation hépatique (1). Les raisons sont multiples :

- Un accès plus faible et retardé aux soins ;
- un décès rapide après une première décompensation de maladie alcoolique du foie ;
- une alcoolodépendance majeure non contrôlée et/ou un déni de la maladie ;
- l'existence de contre indications à la transplantation pour des comorbidités sévères (1).

9) Problématique du sevrage en pré-transplantation hépatique : la règle des 6 mois

Une période d'abstinence pour les patients atteints de cirrhose alcoolique avant inscription sur liste est un élément indispensable mais sa durée optimale reste débattue. La règle de 6 mois a été communément retenue par la plupart des centres de transplantation hépatique avec un double intérêt : éviter la transplantation chez des malades qui amélioreraient leur fonction hépatique à distance du sevrage et identifier les patients à faible risque de reconsommation (26). Une méta-analyse a mis en évidence une augmentation significative du risque de rechute après la transplantation pour un délai d'abstinence inférieur à 6 mois (26). Cependant cette durée de sevrage ne semble pas être un critère suffisant pour prédire la reconsommation en alcool et ne devrait pas être considérée comme le critère unique d'accès à la transplantation hépatique (20). Ceci est précisé dans les recommandations HAS de 2005 : Le sevrage est indispensable et la période prégreffe doit être utilisée pour forger la motivation à l'arrêt de l'alcool. Cet arrêt engage le patient dans une démarche de soins alcoologiques susceptible de le protéger de la rechute en post-greffe. La durée de 6 mois d'abstinence avant transplantation hépatique ne doit plus être une règle intangible et ne doit pas être considérée comme une condition à elle seule de l'accès à la transplantation hépatique (27).

10) Cas de l'hépatite alcoolique aigue

L'hépatite alcoolique est une des formes de la maladie alcoolique du foie dont le traitement de référence repose sur les corticoïdes (1). Seulement, certains patients sont non répondeurs à la corticothérapie et la transplantation hépatique est alors nécessaire (1). L'application du score de Lille permet de prédire la probabilité de décès chez ces patients (28). Chez les non-répondeurs, si le score de Lille est supérieur à 0,45 la probabilité de décès est de 76% à 6 mois. Dans ce contexte, la règle des 6 mois est impossible à appliquer. Une étude franco-

belge multicentrique (29), a inclus 26 patients non répondeurs à la corticothérapie avec un score de Lille supérieur à 0,45 dans un projet de transplantation hépatique en procédure accélérée. Les patients cortico-résistants transplantés avaient une survie supérieure (77 % à 6 mois) aux patients cortico-résistants non transplantés (23 % $p < 0,001$), mais identique à celle des patients cortico-sensibles (85 %, $p = 0,33$). En post-transplantation hépatique à 24 mois, seuls 3 patients avaient repris une consommation d'alcool dont un de façon occasionnelle. Cette étude met en évidence que cette indication de transplantation hépatique peut être retenue au cas par cas au sein d'une population spécifique d'hépatite alcoolique aigue cortico-résistante.

11) Facteurs de risque de recon consommations

De nombreuses études ont cherché à identifier les facteurs de risque d'une recon consommation alcoolique en post-greffe hépatique. En effet il est admis que celle-ci entraîne à long terme une diminution de la survie des patients transplanté (3,4). L'étude de Dumortier et al. (3) incluant tous les patients transplantés pour une maladie alcoolique du foie de 1990 à 2007 dans trois centres français (Lille, Montpellier et Lyon) montre une survie globale de 100% à 6 mois, de 97,6% à 3 ans, de 88,8% à 5 ans, de 63,3% à 10 ans et de 34,2% à 15 ans pour la cohorte des 128 patients ayant présenté une rechute alcoolique sévère. Dans cette étude, la rechute a été définie comme une consommation d'alcool moyenne supérieure à 20 (femmes) ou 30 (hommes) grammes d'alcool pur par jour, pendant au moins 6 mois. Une autre étude montre également que la recon consommation d'alcool après transplantation hépatique existe aussi pour les autres étiologies de cirrhose que la maladie alcoolique du foie et le pourcentage globale de recon consommations entre les deux groupes est similaire : 16,9% pour maladie alcoolique du foie versus 16,2% pour les autres étiologies à 12 mois post-greffe (26). En revanche le risque d'avoir une consommation massive est significativement plus important

chez les patients transplantés pour maladie alcoolique du foie (26). Les facteurs de risque de reconsommation les plus fréquemment retrouvés dans la littérature scientifique sont :

- l'âge supérieur à 50 ans ;
- les comorbidités psychiatriques, principalement les troubles de l'humeur ;
- les addictions multiples ;
- les conditions sociales précaires et l'isolement ;
- la dépendance à l'alcool ;
- et un score de risque de rechute alcoolique HRAR élevé (supérieur ou égal à 4/6) (30–33).

High Risk Alcoholism Relapse (score de haut risque de rechute alcoolique)

L'échelle HRAR a été développée à partir d'une étude de 1993 réalisée auprès de vétérans américains et portant sur la rechute alcoolique. Elle comprend 3 paramètres empiriquement étudiés pour estimer le risque de reconsommation (34). Ces 3 items sont notés de 0 à 2 :

- Durée de la consommation excessive d'alcool en années, avec une consommation excessive définie par une consommation supérieure ou égale à 5 US ;
- Nombre quotidien habituel d'unité-standard consommé par jour ;
- Nombre de tentative de sevrage antérieur (non assistée, ambulatoire ou hospitalière).

Le score total est compris entre 0 et 6 : risque faible (0-2), risque modéré (3-4) et risque élevé (5-6).

Score HRAR (High-Risk Alcoholism Relapse)		
Item	Paramètres	Score
Durée de la consommation excessive d'alcool	≤ 11 ans	0
	11 à 25 ans	1
	≥ 25 ans	2
Consommation quotidienne en portion d'alcool	≤ 9	0
	9 à 17	1
	≥ 17	2
Nombre de traitements addictologiques antérieurs	0	0
	1	1
	≥ 1	2

Caractérisation des reconsumptions

Le spectre de la rechute est un continuum hétérogène de la réalcoolisation ponctuelle et en faible quantité, appelé faux-pas ou « slip » jusqu'à la rechute alcoolique parfois qualifiée de sévère ou massive. La reconsumption est considérée comme une rechute pour une consommation excessive, c'est-à-dire une consommation supérieure à quatre unités-standards en un épisode ou pour une consommation répétée à partir d'une unité-standard durant quatre jours consécutifs conformément aux recommandations actuelles (35,36), cependant cette définition n'est pas reprise par toutes les études. En dessous de ces seuils la reconsumption est considérée comme un faux-pas.

12) Intérêt du suivi addictologique

Le médecin addictologue a pour rôle d'aider le patient à maintenir une abstinence en alcool. Addolorato et al. (37) ont comparé deux groupes de patients en post-greffe pris en charge dans une unité de transplantation pour maladie alcoolique du foie. Le groupe suivi par une équipe d'addictologie a présenté une prévalence de reconsumption alcoolique et une

mortalité à 5 ans significativement inférieures que le groupe sans suivi addictologique (16,4% versus 35,1%; avec $p = 0,038$ pour la prévalence et 14,5% versus 37,8%; avec $p = 0,01$ pour la mortalité). Cette étude met en évidence le fait que le suivi addictologique réduit le risque de reconsommation dans le cadre des transplantations hépatiques pour maladie alcoolique du foie, mais ne peut l'exclure. Erim et al. (38) ont évalué chez 100 patients la faisabilité et l'acceptabilité d'un programme psychothérapeutique de 12 séances de soins addictologiques dans une unité de transplantation hépatique. Des dosages d'éthylglucuronide urinaire étaient réalisés à chaque session. Sur l'ensemble du suivi, les auteurs retrouvèrent une prévalence des reconsommations en alcool allant de 16,5% pour les patients ayant complétés le suivi à 30,5% chez ceux ne l'ayant pas poursuivi. Les résultats suggèrent que la mise en œuvre d'un programme thérapeutique addictologique pendant la période sur liste pourrait aider à limiter la fréquence des consommations d'alcool.

13) Les différents biomarqueurs et leur intérêt dans le dépistage des reconsommations

Les biomarqueurs d'une exposition à l'éthanol sont généralement classés en deux catégories :

- Les biomarqueurs indirects qui sont liés à des modifications métaboliques et/ou biochimiques et utilisés exclusivement comme marqueurs d'un éthylysme chronique. Ce sont les transaminases (ASAT, ALAT), le volume globulaire moyen (VGM), les gamma-glutamyltransférases (GGT), et les transferrines désialylées (CDT).
- Les biomarqueurs directs qui sont composés de l'éthanol ainsi que de ses métabolites mineurs issus du métabolisme non-oxydatif (éthylglucuronide (EtG), éthyl-esters d'acides gras (FAEE), phosphatidyléthanol (PEth), Ethyl-sulfate (EtS) et cocaéthylène).

Dans la détection d'abus aigus d'éthanol, les biomarqueurs utilisés sont :

- L'éthanol dans plusieurs matrices (sang/salive/urine) ; après la prise d'alcool, le pic de

concentration sanguine est atteint en moyenne entre 45 à 60 minutes (13). La capacité à éliminer l'alcool de l'organisme est interdépendante. En moyenne on compte une diminution de 0,10g/L à 0,15g/L par heure chez un homme et de 0,085g/L à 0,10g/L par heure chez une femme (13). La fenêtre de détection de l'alcoolémie est donc très courte et ne peut mettre en avant qu'une alcoolisation aigue dans les heures précédentes.

- L'EtG dans le sérum et les urines. Le dosage de l'éthylglucuronide dans l'urine est un indicateur d'absorption d'éthanol détectable environ 48 à 72 heures après la prise de boissons alcoolisées. Une concentration inférieure à 100 µg/L d'urine est en faveur d'une abstinence de consommation de boissons alcoolisées au cours des 2 derniers jours. Une concentration située entre 100 et 500 µg/L est difficilement interprétable car elle peut refléter une alcoolisation au cours des 2 derniers jours et/ou un faible apport exogène d'éthanol, non pas par le biais de boissons alcoolisées, mais par l'alimentation ou l'utilisation de produits d'hygiène buccale. Enfin, une concentration supérieure à 500 µg/L d'urine (seuil de positivité) est en faveur d'une consommation de boissons alcoolisées au cours des 3 derniers jours.

Les biomarqueurs actuellement utilisés pour déceler un abus chronique d'éthanol sont :

- Les transaminases (ASAT, ALAT), qui ont peu d'intérêt du fait de leurs faibles sensibilités et spécificités.

- Le VGM qui a un intérêt limité dans la surveillance de l'abstinence avec une spécificité médiocre.

- Les GGT qui ont également un intérêt limité dans la surveillance de l'abstinence et le suivi du sevrage alcoolique du fait de leur faible spécificité et de leur sensibilité variable en fonction des atteintes hépatiques.

- Les CDT qui ont une bonne sensibilité et spécificité, mais il n'existe pas de consensus concernant leurs définitions, les techniques utilisées ainsi que leur valeur normale.

- L'EtG capillaire (cheveu), cette technique présente un coût important et reflète une consommation moyenne sur 1 à 6 mois selon la longueur des cheveux.
- Le PEth offre une fenêtre de détection dans le sang de 2 à 3 semaines après la dernière consommation d'alcool. Les concentrations observées en cas de consommation d'éthanol sont généralement supérieures à 20 µg/L. Des concentrations supérieures à 210 µg/L sont régulièrement observées chez les consommateurs de plus de 50 grammes d'éthanol par jour.

Le PEth semble un paramètre prometteur qui complète le spectre des tests existants avec une spécificité élevée (48-89%) et une bonne sensibilité (88-100%) (39). Dans la pratique clinique courante, la démonstration de marqueurs d'alcool positifs amène souvent les patients à admettre une consommation d'alcool précédemment refusée. Cela permet de motiver le patient à entreprendre un suivi addictologique (39).

OBJECTIFS

Objectif principal

Déterminer la prévalence de la reconsommation en alcool des patients inscrits sur liste de greffe hépatique au CHRU de Lille au CHRU de Lille du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2018 inclus.

Objectifs secondaires (3)

Décrire les caractéristiques cliniques et sociales des patients détectés à partir des facteurs de risques actuellement identifiés dans la littérature scientifique, caractériser les reconsommations (faux-pas ou rechute et leur précocité), et enfin évaluer l'impact de la reconsommation sur le parcours de soins du patient et son devenir.

METHODE

1) Population étudiée

Il s'agit d'une étude descriptive et rétrospective à partir des dossiers médicaux des patients inscrits sur liste de greffe hépatique au CHRU de Lille du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2018 inclus.

La liste des patients inscrits sur liste de greffe hépatique a été obtenue via la base nationale française de l'Agence de biomédecine qui permet une collecte prospective des informations médicales des patients donneurs et receveurs d'organes grâce à l'application internet Cristal.

Il n'existait aucun critère d'exclusion hormis une date d'inscription non comprise dans la fenêtre de l'étude.

2) Données collectées

Critère de jugement principal

L'objectif principal de notre étude était de déterminer la prévalence de la reconsommation en alcool sur liste de greffe hépatique. Le critère de jugement principal recherché a donc été la survenue ou non d'une reconsommation alcoolique détectée sur liste de greffe. L'information a été obtenue des dossiers médicaux, où la consommation d'alcool a été révélée lors de l'entretien addictologique avec le patient et ses proches, ou lors du suivi clinique, ou par analyses biochimiques (alcoolémie positive ou biomarqueurs directs positifs).

Critères de jugements secondaires

Le premier objectif secondaire était de décrire les caractéristiques cliniques et sociales des patients détectés. Les critères de jugements recueillis ont été les suivants :

- Critères cliniques : l'âge, le sexe, l'étiologie initiale de la cirrhose, les antécédents psychiatriques, les antécédents addictologiques, la consommation de tabac, la présence d'une coaddiction (autre que le tabac), le diagnostic addictologique selon la Société française d'addictologie (usage simple, usage à risque, usage nocif, alcoolodépendance), et enfin le calcul du score HRAR déterminé par le nombre d'années de consommation à 5 US ou plus par jour, la quantité d'unité standard consommé par jour habituellement et le nombre de tentative de sevrage (non médicalisée, ambulatoire ou hospitalière).
- Critères sociaux : la situation maritale, le nombre d'enfants, l'emploi.

Notre deuxième objectif secondaire était de caractériser les reconsommations détectées. Les critères de jugements recherchés ont été les suivants :

- La quantité d'unités standards consommées ainsi que le nombre d'épisodes. Ces données permettront de déterminer si la reconsommation est considérée comme un faux-pas ou comme une rechute. La rechute est définie soit par une consommation excessive (consommation supérieure à 4 unités-standards en un épisode) soit par une consommation répétée (à partir d'une unité-standard durant 4 jours consécutifs minimum) conformément aux recommandations actuelles.
- La réalisation de biomarqueurs : alcoolémie, CDT, EtGU, PEth et dosage capillaire d'éthylglucuronide.
- La précocité de la reconsommation déterminée par le calcul du nombre de jour d'abstinence depuis l'inscription sur liste.

Enfin notre dernier objectif secondaire était d'évaluer l'impact de la reconsommation sur le devenir du patient. Pour cela, nous avons recueillis les critères de jugements suivants : mises-en contre indication temporaire ou sortie de liste, réalisation de la greffe ou non, poursuite ou arrêt des consommations et survenue du décès.

RESULTATS

1) Population

Du premier janvier 2016 au 31 décembre 2018 inclus, 365 patients ont été inscrit sur liste de greffe hépatique au CHRU de Lille. On dénombre 261 hommes et 104 femmes avec un âge moyen de 55 ans. Les caractéristiques de cette population sont détaillées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Description de la population totale : les 365 patients inscrits sur liste de greffe hépatique au CHRU de Lille de 2016 à 2018 inclus.

Données	Valeur absolue	Pourcentage
Hommes	261	71,5%
Cirrhose dont l'alcool est l'étiologie (ou une des étiologies de la cirrhose)	248	67,9%
Consultation addictologique	184	50,4%
Patients greffés	236	64,6%

Parmi les 236 greffes réalisées au cours de ces trois années, 160 étaient pour des patients ayant une maladie alcoolique du foie soit 67,7% des transplantations hépatiques.

2) Objectif principal

Parmi l'ensemble de la population étudiée, nous avons détecté 15 patients ayant eu un ou plusieurs épisodes de consommation d'alcool, soit une prévalence de 4,1% des patients inscrits sur liste. Cependant, au sein de ces 15 patients, 3 d'entre eux n'étaient pas sevrés lors de leur premier entretien addictologique, bien que déjà inscrits sur liste. Au total, 12 patients ont par conséquent présenté une reconsommation en alcool sur liste après une période d'abstinence, pour une prévalence de 3,2%. Toutes les reconsommations ont été détectées par une alcoolémie positive lors de leur suivi pré-greffe. Les résultats sont inscrits dans le tableau numéro 2.

Tableau 2 : prévalence de la consommation et des reconsommations détectées sur liste.

Données	Valeur absolue	Prévalence
Consommations alcooliques détectées	15	4,1%
Reconsommation sur liste	12	3,2%

3) Objectifs secondaires

Caractéristiques cliniques et sociales des patients détectés

La description des caractéristiques cliniques et sociales des 12 patients détectés pour une consommation d'alcool après une période d'abstinence, est détaillée dans le tableau 3, par ordre d'inscription sur liste de greffe. L'âge moyen de cette population était de 55,9 ans. A noter que 16,4% des patients ayant bénéficié d'un suivi addictologique en cas de cirrhose d'origine alcoolique présentaient une dépendance à l'alcool.

Tableau 3 : description clinique et sociale de la population des patients détectés

Patient	Age, Sexe	Antécédents psychiatriques addictologiques et	Diagnostic addictologique
	Etiologie initiale de la cirrhose	Tabac	Nombre d'US par jour et nombre d'années de consommation
	Situation familiale, enfant(s), emploi	Autre coaddiction	Score HRAR
1	Femme, 49 ans	Aucun antécédent psychiatrique ou addictologique	Usage nocif
	Cirrhose éthylique	Tabagisme actif à 16 PA	10 US par jour pendant environ 30 ans
	Divorcée, 2 enfants, hôtesse de caisse	Pas d'autre coaddiction	HRAR 3/6
2	Homme, 63 ans	Aucun antécédent psychiatrique 2 cures de sevrage en alcool en milieu hospitalier	Dépendance alcoolique
	Cirrhose éthylique complicquée d'un carcinome hépatocellulaire	Tabagisme sevré à 20 PA	30 US par jour pendant plus de 25 ans
	Marié, 2 enfants, retraité	Pas d'autre coaddiction	HRAR 6/6
3	Homme, 66 ans	Aucun antécédent psychiatrique ou addictologique	Usage nocif
	Cirrhose éthylique complicquée d'un carcinome hépatocellulaire	Pas de notion de consommation de tabac	10 US par jour pendant environ 40 ans
	Marié, 2 enfants, retraité ancien expert comptable	Pas d'autre coaddiction	HRAR 3/6

4	Femme, 32 ans	Aucun antécédent psychiatrique ou addictologique	Dépendance alcoolique
	Cirrhose éthylique compliquée d'un carcinome hépatocellulaire	Tabagisme actif à 10 PA	20 US par jour pendant 13 ans
	En concubinage, 2 enfants, sans emploi	Consommation d'héroïne sevrée et substituée	HRAR 3/6
5	Homme, 51 ans	Aucun antécédent psychiatrique ou addictologique	Usage simple
	Cirrhose métabolique NASH	Tabagisme actif à 3 PA	2 US par jour depuis plus de 25 ans
	Divorcé, 4 enfants, sans emploi anciennement ripeur	Pas d'autre coaddiction	HRAR 0/6
6	Homme, 60 ans	Antécédent d'épisode dépressif caractérisé avec suivi psychiatrique, aucun antécédent addictologique	Dépendance alcoolique
	Cirrhose éthylique compliquée d'un carcinome hépatocellulaire	Tabagisme actif à 10 PA	8 US par jour pendant environ 40 ans
	Veuf, 3 enfants, ouvrier en verrerie	Pas d'autre coaddiction	HRAR 2/6
7	Femme, 40 ans	Antécédents de TS par IMV et de multiples cures de sevrage alcoolique en milieu hospitalier	Dépendance alcoolique
	Cirrhose éthylique	Tabagisme actif non quantifié	40 US par jour pendant 20 ans
	Célibataire, sans enfant, sans emploi anciennement secrétaire	Pas de notion d'autre coaddiction	HRAR 5/6

8	Homme, 58 ans	Aucun antécédent psychiatrique ou addictologique	Usage nocif
	Cirrhose éthylique compliquée d'un carcinome hépatocellulaire	Pas de notion de consommation de tabac	5 US par jour pendant plus de 25 ans
	Marié, 2 enfants, agriculteur	Pas de notion d'autre coaddiction	HRAR 3/6
9	Homme, 68 ans	Aucun antécédent psychiatrique ou addictologique	Usage nocif
	Cirrhose éthylique compliquée d'un CHC	Tabagisme sevré	8 US par jour pendant plus de 25 ans
	Marié, 3 enfants, retraité	Pas d'autre coaddiction	HRAR 3/6
10	Homme, 60 ans	Aucun antécédent psychiatrique ou addictologique	Usage nocif
	Cirrhose éthylique et métabolique NASH compliquée d'un carcinome hépatocellulaire	Pas de notion de consommation de tabac	5 US par jour pendant plus de 25 ans
	Marié, 2 enfants, retraité ancien cadre commercial	Pas de notion d'autre coaddiction	HRAR 2/6
11	Homme, 59 ans	Aucun antécédent psychiatrique ou addictologique	Usage simple
	Cirrhose virale C	Tabagisme actif à 2 PA	Consommation d'alcool occasionnelle
	Marié, sans enfants, chauffeur routier national	Pas d'autre addiction	HRAR 0/6

12	Homme, 65 ans	Aucun antécédent psychiatrique Suivi addictologique durant 2 ans	Usage nocif
	Cirrhose éthylique compliquée d'un carcinome hépatocellulaire	Pas de notion de consommation de tabac	15 US par jour pendant plus de 25 ans
	Marié, 2 enfants, retraité ancien kinésithérapeute	Pas de notion de coaddiction	HRAR 5/6

Caractéristiques des reconsommations

Les critères permettant de déterminer le type de reconsommation (quantité d'unités standards consommées par jour et le nombre d'épisodes survenu) ainsi que la réalisation de biomarqueurs et la précocité de la reconsommation (déterminée par le nombre de jour d'abstinence depuis le jour d'inscription médicale sur liste) sont inscrits dans le tableau 4.

Ce tableau présente les 12 patients détectés, leur type de reconsommation et la durée en jours, de leur date d'inscription sur liste à la date de leur alcoolémie positive.

Tableau 4 : caractéristiques des reconsommations.

Patient	Nombre d'US	Nombre d'épisodes	Biomarqueurs en plus de l'alcoolémie	Type de reconsommation	Nombre de jours d'abstinence sur liste
1	3	Consommations quotidiennes durant 2 mois	Non nécessaire, déclaration du patient	Rechute	450
2	> 4	Consommations quotidiennes, pas de retour à une abstinence	Non nécessaire, déclaration du patient	Rechute	214
3	2	1	CDT et dosage capillaire d'éthylglucuronide	Faux-pas	396

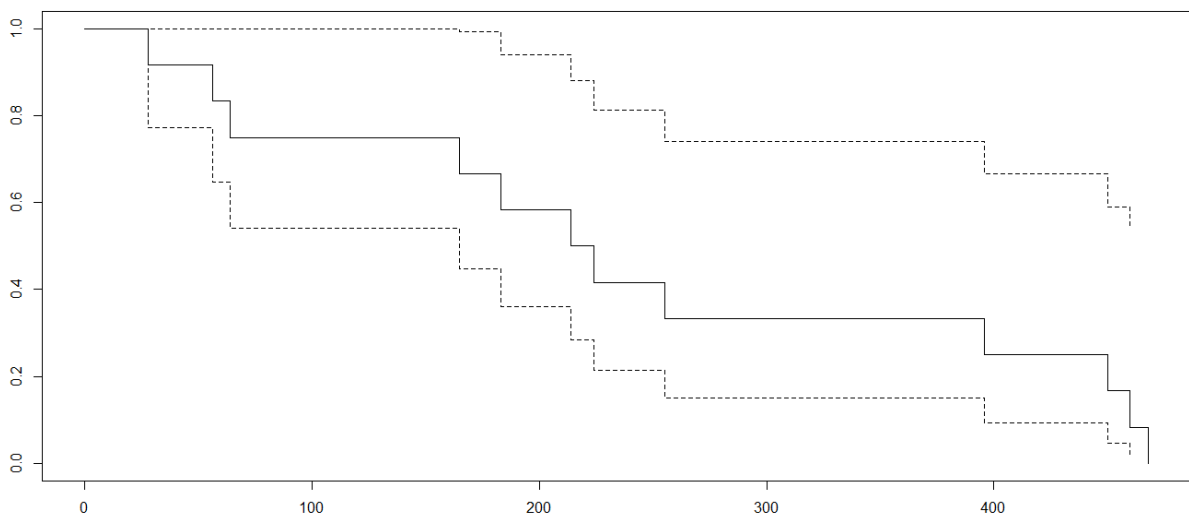
4	1	3 non consécutifs	CDT, EtGU et dosage capillaire d'éthylglucuronide	Faux-pas	460
5	1	Consommations une fois par semaine durant 1 mois	Non réalisés	Faux-pas	28
6	> 4	Consommations régulières, pas de retour à une abstinence	CDT et EtGU	Rechute	255
7	4	2-3 non consécutifs	CDT	Faux-pas	165
8	> 4	Consommations régulières, pas de retour à une abstinence	CDT, EtGU et dosage capillaire d'éthylglucuronide	Rechute	183
9	3	Consommations une fois par semaine durant 4 mois	Non nécessaire, déclaration du patient	Rechute	468
10	> 4	20 jours consécutifs	CDT, EtGU et PEth	Rechute	224
11	?	?	CDT, EtGU, PEth et dosage capillaire non réalisable	Rechute	56
12	> 4	Plusieurs semaines consécutives	CDT, EtGU et PEth	Rechute	64

Durant l'entretien addictologique, le patient numéro 11, ainsi que sa compagne, n'ait toutes reprises des consommations. Sa reconsommation est une rechute par définition théorique au vu des résultats des biomarqueurs. L'EtGU était revenu supérieur à 12000 µg/L (pour rappel une concentration supérieure à 500 µg/L d'urines est en faveur d'une consommation de boissons alcoolisées au cours des 2 derniers jours) et le résultat du PEth s'élevait à 96 µg/L,

sachant qu'un dosage entre 20 et 200 $\mu\text{g/L}$ correspond à une consommation de 2 à 4 unités-standards par jour plusieurs jours par semaines consécutifs.

La durée moyenne d'abstinence sur liste était de 246,9 jours soit 8,2 mois environ. La précocité des rechutes est mise en évidence dans la figure 1.

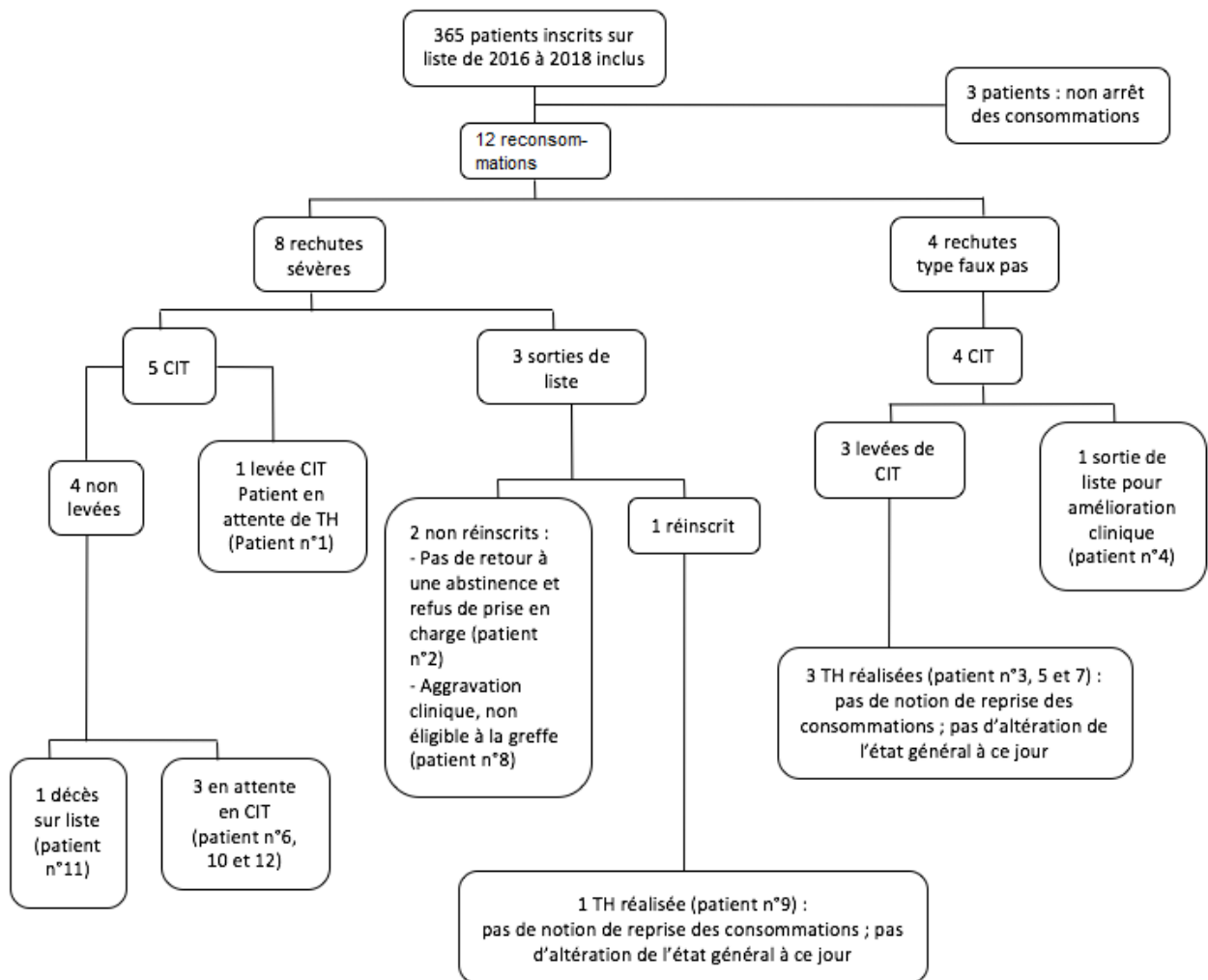
Figure 1 : courbe de survie de Kaplan-Meier : nombre de patients abstinent (parmi notre population de 12 patients détectés) en fonction du nombre de jour avant reconsommation depuis le jour d'inscription sur liste. Les résultats sont représentés par la courbe continue, les intervalles de confiance sont représentés par les courbes en pointillé.



Evaluation de l'impact de la reconsommation sur le devenir du patient

Les parcours de soins des patients ayant été détectés est mis en évidence dans la figure 2.

Figure 2 : Flow Chart du parcours de soins des patients détectés.



Au sein des 365 patients inscrits, 12 présentèrent une reconsommation en alcool après une période d'abstinence sur liste. Les 4 patients dont la reconsommation fut un faux-pas furent placés en contre-indication temporaire. L'un d'entre eux fut sorti de liste pour amélioration de son état clinique et les 3 autres sont actuellement greffés. Parmi les 8 patients dont la

reconsommation fut une rechute, 3 ont été sortis de liste et 5 furent placés en contre-indication temporaire. Seul un des patients sorti de liste fut greffé. Parmi les autres patients sortis de liste, l'absence d'un retour à une abstinence pour l'un et l'aggravation clinique pour l'autre, sont des contre-indications à la transplantation. Parmi les 5 patients placés en contre-indication temporaire seule une est actuellement levée, le patient est en attente de greffe.

Pour les 4 patients restants, un décès est survenu sur liste et les 3 autres sont en attente de levée de la contre-indication temporaire.

DISCUSSION

Sur l'ensemble des patients ayant fait l'objet d'une inscription sur liste de janvier 2016 à décembre 2018, soit 365 patients, nous avons retrouvé 15 patients ayant eu un ou plusieurs épisodes de recon consommations en alcool après leur inscription sur liste, soit une prévalence de 4,1%. Parmi ces derniers, 3 d'entre eux n'étaient pas sevrés lors de l'entretien addictologique et reconnaissaient ne pas avoir arrêté leurs consommations par le passé. Une fois sevré, aucun épisode de recon sommation n'a été détecté chez ces patients. Au total, 12 patients ont donc présenté une recon sommation en alcool sur liste après une période d'abstinence, soit une prévalence de 3,2%.

Une abstinence totale en alcool est une condition indispensable à la poursuite d'un projet de transplantation hépatique chez des patients souffrant d'une maladie alcoolique du foie. Toutefois, à l'inverse des recon consommations en post-greffe hépatique, peu d'études se sont intéressées à la question de la reprise des consommations chez des patients inscrits sur liste.

Webzell et al (40), dans une population de 109 patients hospitalisés pour bilan pré-greffe hépatique, retrouvèrent chez 20% des sujets dont l'étiologie de la cirrhose était une MAF, des taux d'éthylglucuronide urinaire signant une poursuite des consommations en alcool. Cette

prévalence était de 9% sur l'ensemble des sujets, soit plus du double que dans notre étude.

Erim et al. (41) ont comparé les mesures d'éthylglucuronide urinaire, d'alcoolémie dans l'air expiré et l'auto-déclaration comme moyen de révéler la consommation récente d'alcool pour 18 candidats à la greffe ayant reçu un diagnostic de MAF. Ces derniers participaient à une thérapie de groupe pour l'aide au maintien de l'abstinence. À chaque séance, les patients ont été interrogés sur leurs éventuelles consommations d'alcool tandis qu'une éthylométrie était réalisée de manière systématique. Les échantillons d'urine utilisés pour la mesure de l'EtGU étaient livrés quant à eux sur la base du volontariat. Parmi les 18 patients, 2 ont refusé les tests urinaires. Aucun des patients n'a jamais admis avoir reconsommé de l'alcool et un seul des 127 tests d'alcoolémie a été positif. Cependant, 9 patients, soit 50% de la population, ont présenté des résultats positifs à l'EtG urinaire dans au moins un des échantillons d'urine. Leur population était classée en 3 catégories : éligible à la greffe, à risque de rechute et à haut risque de rechute. Les patients éligibles à la greffe avaient démontré une abstinence de 6 mois et ne présentaient aucun facteur de risque de rechute. Les patients à risque de rechute avaient démontré une abstinence de 6 mois mais présentaient un ou plusieurs facteurs de risque de rechute. Les patients à haut risque n'avaient pas fait preuve de 6 mois d'abstinence et présentaient un ou plusieurs facteurs de risque de rechute. Les facteurs de risque de rechute pris en considération étaient un diagnostic d'alcoolodépendance (versus une consommation nocive), la présence de troubles cognitifs, l'absence de participation aux programmes psycho-éducatifs, l'isolement social et un syndrome d'alcoolisation fœtale. 10 sur 18 des patients étaient à haut risque, 6 à risque et 2 éligibles. Tous les patients à haut risque et à risque présentaient une dépendance à l'alcool. La fréquence d'échantillons positifs était plus importante (84% des échantillons) chez ces 16 patients que pour les patients relevant d'un usage nocif (33% des échantillons).

Dans une seconde étude, Erim et al. (38) évaluèrent chez 100 patients la faisabilité et

l'acceptabilité d'un programme psychothérapeutique de 12 séances de soins addictologiques dans une unité de transplantation hépatique. Des dosages d'éthylglucuronide urinaire étaient réalisés à chaque session. Sur l'ensemble du suivi, les auteurs retrouvèrent une prévalence des reconsommations en alcool allant de 16,5% pour les patients ayant complété le suivi et à 30,5% chez ceux ne l'ayant pas poursuivi.

Beckmann et al. (42), effectuèrent des analyses d'éthylglucuronide capillaire chez des patients pour lesquels un doute clinique existait concernant le maintien d'abstinence en alcool. Ces patients étaient suivis en pré-greffe pour une maladie alcoolique du foie. Les auteurs souhaitaient placer l'évaluation du clinicien au centre du dépistage. Sur 45 patients testés, 16 d'entre eux ont été testés positifs pour une consommation récente d'alcool, soit une prévalence de 35%. L'inconvénient de cette approche est qu'elle ne peut pas détecter toutes les reconsommations mais elle semble plus efficace que des tests aléatoires ou réalisés sur la base du volontariat.

Sterneck et al. (43), dans une population de 63 candidats à la transplantation pour MAF, 30% ont reconnu avoir reconsommé au cours des 6 derniers mois. Parmi 52% des patients restant, l'abstinence en alcool a été réfutée, dans 83% des cas, par dosage d'éthylglucuronide capillaire.

Hempel et al. (44) ont cherché à vérifier la faisabilité de l'utilisation du méthanol pour identifier la consommation récente d'alcool chez les candidats à la TH. Le méthanol peut être détecté jusqu'à 48h dans le sang après une consommation d'alcool. De plus, il peut également donner des informations sur le moment de l'ingestion et le type d'alcool consommé, contrairement à l'alcoolémie. Ils ont comparé les mesures de méthanol, d'alcoolémie et les données auto-déclarées. 41 patients ayant un diagnostic de MAF ont été recrutés. Tous les patients ont été inclus avant leur inscription sur liste d'attente pour TH. Il y eut 20 abandons (décès ou transplantation réalisée avant la fin de l'étude). Au total 92 échantillons de sang ont

été analysés sur les 21 patients restant, prélevés sur 3 rendez-vous à plusieurs jours d'intervalle. Le test au méthanol était positif pour 32 des 92 échantillons (35%), alors que l'alcoolémie était positive pour seulement 3 des 92 échantillons (3%). Ces 3 cas étaient également identifiés par le test au méthanol. Le test au méthanol semble plus sensible que l'auto-déclaration et l'alcoolémie pour la détection de la consommation récente d'alcool. Le dernier rendez-vous qui était un rendez-vous non programmé a révélé plus de reconsommations que les deux précédents. Les auteurs proposent que les patients, au courant de leurs rendez-vous plusieurs semaines à l'avance, pourraient s'abstenir de consommer en amont de ceux-ci afin d'éviter que les consommations ne soient détectées.

La prévalence des reconsommations dans le présent travail est largement inférieure à celle retrouvée dans les études citées précédemment. Ceci pourrait être en parti lié au choix des biomarqueurs utilisés. Dans notre étude, seule l'alcoolémie était réalisée de manière systématique chez tous les patients, alors que les études de Webzell et al. et d'Erim et al. reposaient sur des dosages d'éthylglucuronide urinaire, biomarqueur qui présente une fenêtre de détection de 48 à 72 heures là où celle de l'alcoolémie n'est que de quelques heures. Erim et al. soulignent le faible pouvoir de détection de l'auto-déclaration et de l'alcoolémie dans l'air expiré (dont la vitesse de diminution est comparable à celle de l'alcoolémie dans le sang (45)). Si la recherche d'éthylglucuronide capillaire fut réalisée dans notre étude pour 4 patients, elle faisait suite à une alcoolémie qui était initialement revenue positive. Contrairement aux études de Beckmann et al. et de Sterneck et al, l'examen avait alors pour but d'évaluer le type de reconsommation (faux-pas ou rechute), et non un objectif de dépistage. Il se pourrait ainsi que l'utilisation systématique de biomarqueurs présentant une fenêtre de détection plus longue aurait pu permettre la détection d'un nombre plus important de reconsommations, et par conséquent une prévalence plus élevée que celle retrouvée dans

notre étude.

Di Martini et Dew (46), dans un commentaire à l'étude de Hempel, proposèrent que la discordance, entre les consommations d'alcool auto-déclarées et celles objectivées via des biomarqueurs, soit inhérente à la greffe hépatique. En effet, les auteurs relèvent que le processus de transplantation hépatique, et a fortiori le bilan pré-thérapeutique, impactent nécessairement la nature de la relation médecin-malade. Celle-ci ne serait alors plus une simple interaction thérapeutique, mais inclurait aussi une dimension d'évaluation et de jugement pouvant amener les patients à sous-déclarer leur consommation. Il en va de même une fois inscrit sur liste, ou les conséquences des recon consommations pourraient amener certains patients à taire d'éventuelles difficultés. D'autre part, dans la majorité des cas, les patients souhaitant devenir abstinents s'engagent volontairement dans la thérapie. Ici, la volonté d'arrêter de boire est motivée par la demande du corps médical. Weinrieb et al. (47) ont constaté que des patients dépendant à l'alcool pouvaient avoir des préoccupations importantes concernant leur santé et l'accès à la greffe mais ne percevaient pas le besoin de consulter un addictologue. Weinrieb et al. ont suggéré que la meilleure approche pour surveiller ces patients serait la confidentialité des entretiens afin de retrouver une alliance de qualité et de favoriser la déclaration spontanée des consommations.

Le faible nombre de recon consommations pourrait aussi être expliqué par la différence de population étudiée. Il est en effet possible que notre population soit moins sévère sur le plan addictologique. En effet, la majorité des patients inscrits sur liste d'attente au CHU de Lille relèvent d'un usage nocif et non d'une dépendance à l'alcool (seulement 16,4% des patients ayant bénéficié d'un suivi addictologique et ayant un diagnostic de MAF présentaient une dépendance à l'alcool), alors que dans la première étude d'Erim et al. (38) seul les patients à

haut risque de récurrence étaient inclus et que 55,5% des patients de la seconde étude étaient à haut risque de récurrence. La nature du suivi, et en particulier le nombre de prélèvements, pourrait influencer sur la prévalence retrouvée. Dans l'étude de Webzell et al. (40), les dépistages ne furent réalisés que sur un prélèvement, tandis que dans les études d'Erim et al. ils furent réalisés toutes les 2 semaines durant 24 semaines. Dans notre étude toutefois, la multiplicité des prélèvements ne permit pas de trouver des résultats concordant avec la littérature. Comme décrit plus haut, la nature programmée des rendez-vous pourrait en partie expliquer ces résultats. Il est ainsi intéressant de constater que, parmi les 12 reconstructions détectées, 3 le furent du fait d'une alcoolémie prélevée en pré-greffe immédiat, avant l'opération. Ces patients n'avaient auparavant jamais fait l'objet d'alcoolémie positive, en dépit d'un suivi de plusieurs mois.

DiMartini et Dew (48) suggèrent que la méthode optimale pour le dépistage des reconstructions sur liste serait la combinaison des outils d'évaluation. Des entretiens réguliers, l'utilisation de différents biomarqueurs de manière programmée mais également aléatoire, par une équipe spécialisée, différente de celle de greffe, avec des résultats pouvant rester confidentiels dans certaines conditions, permettraient une divulgation plus franche des reconstructions.

Si les reconstructions des patients en pré-transplantation n'ont fait l'objet que de peu d'études citées précédemment, il existe une littérature abondante sur la reprise des consommations en post-greffe hépatique. Dumortier et al. (3) ont mis en évidence un taux de rechute, défini par une consommation habituelle supérieur à 20 (femmes) ou 30 (hommes) grammes d'alcool pur par jour, pendant au moins 6 mois, de 20% sur l'ensemble des patients transplantés pour MAF entre 1990 et 2007 dans trois centres français (Lille, Montpellier,

Lyon). Lindenger et al. (36) dans une population de 155 patients transplantés pour MAF retrouvèrent une prévalence des reconsommations de 29% à 5 ans et de 37% à 10 ans. Une méta-analyse récente a estimé le taux annuel de reconsommation d'alcool en post-greffe à 4,7% [IC = 3,0–6,4%] et le taux de rechute à 2,9% [IC = 0,5-5,3%] (48). Dans cette étude la définition de la rechute était similaire à celle retenue pour le présent travail, c'est-à-dire une consommation supérieure à quatre unités-standards en un épisode. Notre taux de 3,2% semble donc concordant vu qu'il prend en considération l'ensemble des patients sur liste et non uniquement les patients ayant un diagnostic de MAF d'une part, et compte tenu du temps moyen de suivi en pré-greffe d'autre part.

Concernant les caractéristiques de notre population, hormis pour l'âge supérieur à 50 ans qui représentait 75% de l'effectif, on ne retrouve que peu de facteurs de risque de reconsommations identifiés dans les études en post-transplantation (30–33). En effet, seulement 33% des patients ayant reconsommé présentaient une dépendance à l'alcool et 25% un score HRAR élevé (supérieur ou égal à 4). Environ 15% possédaient des antécédents psychiatriques à type de trouble de l'humeur et moins de 10% étaient isolés socialement ou présentaient une coaddiction hors tabac. Ceci peut être expliqué en parti par la taille réduite de l'effectif. Deux patients présentaient un usage simple (patient numéro 5 et 11) et 75% un score HRAR faible. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude évaluant les facteurs de risque de reconsommation des patients en attente de greffe. Lindenger et al. (36) dans une étude récente avaient détecté 48 reconsommations sur 155 patients suivis en post greffe hépatique, et malgré un grand nombre de variables tant cliniques que sociales étudiées, peu sont revenues significativement associées à la rechute. Les auteurs ont souligné les difficultés à identifier des facteurs de risque et à prévoir des comportements humains complexes tels que les troubles de la consommation d'alcool.

Concernant la nature des reconsommations, nous avons retrouvé 8 rechutes et 4 faux-pas. Lindenger et al. (36), dans une population de 155 patients transplantés pour MAF vivants à 6 mois, retrouvèrent un taux de reconsommations de 45% composé de 31% de faux-pas et de 69% de rechutes. La définition de la rechute était similaire à celle retenue pour notre travail (consommation supérieure à quatre unités-standards en un épisode). Ces résultats sont superposables à ceux retrouvés dans notre étude. A noter que, dans l'étude de Lindenger et al. 33% des rechutes ont commencé par des faux-pas.

Concernant le parcours de soins des patients, parmi les 12 patients détectés pour reconsommation en alcool, 4 ont obtenu une greffe hépatique. Parmi les patients ayant eu un faux-pas, 3 sur 4 ont été greffés (le dernier pourtant réinscrit sur liste, ne fut plus éligible à la greffe suite à une amélioration de son état clinique). En revanche, seulement 1 des patients sur les 8 ayant eu une rechute fut greffé, tandis que 3 sont toujours en CIT. Si les faux-pas semblent n'avoir eu que peu d'impact sur l'accès des patients à la greffe hépatique, il en va autrement des rechutes. Celles-ci ont retardé l'accès à la greffe avec un temps de contre-indication temporaire plus important, voire même une sortie de liste. Outre la nature des reconsommations, la temporalité de celles-ci doit être prises en compte. Pour 3 des patients de notre étude (les patients numéro 3, 9 et 11) l'alcoolémie positive fut prélevée le jour de la greffe. Pour le patient numéro 3, la reconsommation fut définie comme un faux-pas et la greffe fut réalisée peu de temps après. Le patient numéro 9 fut sorti de liste puis réinscrit et est aujourd'hui greffé. Le patient numéro 11 fut placé en contre-indication temporaire, son décès secondaire à une décompensation de son état physique est survenu avant la levée de celle-ci. Dans ce contexte, l'évaluation clinique minutieuse et la caractérisation des reconsommations par un spécialiste de l'addiction est impérative et devrait faire partie de l'évaluation standard.

La principale limite de notre étude fut l'absence d'utilisation de biomarqueurs plus performants en systématique que l'alcoolémie. En effet la fenêtre de détection de l'éthanol dans le sang est très courte, de l'ordre de quelques heures, en fonction des quantités absorbées. A l'inverse, le dosage de l'éthylglucuronide dans l'urine est un indicateur détectable environ 48 à 72 heures après la prise de boissons alcoolisées et l'éthylglucuronide capillaire reflète une consommation moyenne sur 1 à 6 mois selon la longueur des cheveux. Notre prévalence pourrait ainsi ne pas refléter l'étendue des reconsommations en alcool des patients en attente de transplantation. Le caractère rétrospectif de notre étude pourrait aussi avoir contribué à une sous-estimation de la prévalence. Une autre limite tient à la faible durée de suivi pour les patients inscrits en 2018. Le recueil exhaustif des données addictologiques n'étant disponible qu'à partir de fin 2016, il a été décidé de prolonger la période d'inclusion afin d'avoir la population la plus représentative possible. L'absence de consultations spécifiques en addictologie pour l'ensemble des patients fut également un frein à l'obtention des consommations déclarées et des caractéristiques addictologiques de la population (diagnostique addictologique, antécédents de coaddiction et score HRAR). Dans notre étude seulement 50,4% des patients en attente de greffe ont obtenu une consultation addictologique pour 67,9% de patient atteints de cirrhose alcoolique. Or, des consultations addictologiques dédiées seraient plus à même de déceler d'éventuelles rechutes que le simple suivi hépatologique (49).

CONCLUSION

La prévalence des reconsommations d'alcool sur liste de greffe est variable selon les études de part la diversité des méthodologies utilisées. Elle est globalement plus importante dans la littérature scientifique que dans notre travail. Cela peut être expliqué par le choix des biomarqueurs utilisés, en effet seule l'alcoolémie fut réalisée de manière systématique.

Cependant, nos résultats sont concordants avec les études se basant uniquement sur l'alcoolémie et/ou l'auto-déclaration. Ces reconsommations étaient principalement des rechutes et avec un impact variable sur le parcours de soins du patient. En revanche, la majorité des faux-pas ont accédé à la greffe.

DiMartini et Dew (46) ont suggéré que la méthode optimale pour le dépistage des reconsommations sur liste serait la combinaison des outils d'évaluation. Des entretiens réguliers, l'utilisation de différents biomarqueurs de manière programmée mais également aléatoire, par une équipe spécialisée, différente de celle de greffe, avec des résultats pouvant rester confidentiels dans certaines conditions, permettraient une divulgation plus franche des reconsommations.

Concernant les biomarqueurs, il n'existe actuellement aucune recommandation sur leur utilisation pour le dépistage des reconsommations en alcool pour les patients inscrits sur liste de greffe hépatique. Au cours du suivi des patients sur liste, la détection d'une consommation aiguë d'alcool avec une grande fenêtre de détection (plusieurs semaines), mais également la détection de consommations répétées (non obligatoirement en doses excessives), seraient intéressantes pour caractériser la nature de celles-ci. Le PEth semble être un biomarqueur pouvant répondre à cette demande alors qu'il n'est que peu utilisé dans les études actuelles. Le laboratoire de toxicologie du CHU de Lille a entrepris de développer le dosage de PEth dans le sang afin de le mettre en œuvre en routine à la demande des cliniciens de l'établissement. Il serait intéressant de voir si l'usage de ce biomarqueur permettrait de détecter une prévalence plus importante que celle retrouvée dans notre étude.

L'impact de la durée d'abstinence pré-greffe sur la rechute en post-greffe a pu être remis en question ces dernières années. Il serait intéressant de voir, avec une abstinence objectivée par les biomarqueurs, si les patients abstinents sur liste sont moins à risque de rechutes en post-greffe que les non abstinents.

Avec la combinaison d'outils d'évaluation, nous retrouverons probablement beaucoup plus de reconsommations sur liste. Les équipes de greffe doivent être préparées à faire face à de nombreuses découvertes inattendues. En effet, il n'existe actuellement aucune recommandation nationale ou internationale sur la conduite à tenir en période de pré-transplantation sur le parcours de soins du patient en cas de reconsommations d'alcool détectée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cannesson A, Lassailly G, Boleslawski E, Louvet A, Mathurin P, Pruvot F-R, et al. Evolution des pratiques et résultats factuels de la transplantation hépatique pour maladie alcoolique du foie. *Hépto Gastro* 2012.
2. Ursic-Bedoya J. Liver transplantation for alcoholic liver disease: Lessons learned and unresolved issues. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(39):10994.
3. Dumortier J, Dharancy S, Cannesson A, Lassailly G, Rolland B, Pruvot F-R, et al. Recurrent Alcoholic Cirrhosis In Severe Alcoholic Relapse After Liver Transplantation: A Frequent and Serious Complication: *American Journal of Gastroenterology*. août 2015;110(8):1160-6.
4. Cuadrado A, Fabrega E, Casafont F. Alcohol recidivism impairs long-term patient survival after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transplantation* 2005. avr 2005;
5. Dano C, Le Geay F, Brière M. Diagnostic et prise en charge des troubles de l'usage d'alcool : données récentes. *L'Encéphale*. juin 2014;40(3):276-85.
6. Naassila M. Bases neurobiologiques de l'addiction à l'alcool. *La Presse Médicale*. 2017;
7. Beck F, Richard J-B. La consommation d'alcool en France. *La Presse Médicale*. oct 2014;43(10):1067-79.
8. Zakhari S, Li T-K. Determinants of alcohol use and abuse: Impact of quantity and frequency patterns on liver disease. *Hepatology*. déc 2007;46(6):2032-9.
9. Mathurin P, Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology*. avr 2015;62(1):S38-46.
10. Mathurin P. Du « binge drinking » à l'hépatite alcoolique. 2014 juin; Journée d'hépatologie du Centre Hépto-Biliaire.
11. Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *The Lancet*. janv 2006;367(9504):52-6.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *Journal of Hepatology*. août 2012;57(2):399-420.
13. Gicquel T, Lepage S, Morel I. Ethylglucuronide et éthylsulfate, marqueurs biologiques de la consommation d'alcool. *Revue Francophone des Laboratoires*. févr 2016;2016(479):69-74.
14. Teixeira-Clerc F. Effets hépatiques de l'alcool. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. avr 2015;50(2):94-102.

15. Louvet A, Mathurin P. Consommation chronique d'alcool et progression des lésions hépatiques. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. déc 2009;33(12):1151-3.
16. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis: Alcohol and liver cirrhosis. *Drug and Alcohol Review*. 18 janv 2010;29(4):437-45.
17. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nature Reviews Disease Primers*. déc 2018;4(1).
18. Poynard T, Mathurin P, Lai C-L, Guyader D, Poupon R, Tainturier M-H, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *Journal of Hepatology*. mars 2003;38(3):257-65.
19. Mathurin P. L'alcool et le foie. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. août 2009;33(8-9):840-9.
20. Haute Autorité de Santé. Indications de la transplantation hépatique. 2005.
21. Houssel-Debry P, Latournerie M, Rayar M, Jezequel C, Camus C, Sulpice L, et al. Transplantation hépatique chez l'adulte. 2018;11.
22. Ubel P. Allocation of transplantable organs: Do people want to punish patients for causing their illness? *Liver Transplantation*. juill 2001;7(7):600-7.
23. Pfitzmann R, Schwenzer J, Rayes N, Seehofer D, Neuhaus R, Nüssler NC. Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transplantation*. févr 2007;13(2):197-205.
24. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J, et al. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *The Lancet*. janv 2006;367(9506):225-32.
25. Watt KDS, McCashland TM. Transplantation in the Alcoholic Patient. *Seminars in Liver Disease*. août 2004;24(3):249-55.
26. Bravata DM, Olkin I, Barnato AE, Keeffe EB, Owens DK. Employment and alcohol use after liver transplantation for alcoholic and nonalcoholic liver disease: A systematic review. *Liver Transplantation*. mars 2001;7(3):191-203.
27. Obed A. Six month abstinence rule for liver transplantation in severe alcoholic liver disease patients. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(14):4423.
28. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond M-J, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*. juin 2007;45(6):1348-54.
29. Mathurin P, Samuel D, Durand F, Pageaux G-P, Dharancy S, Boleslawski E, et al. Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis. *n engl j med*. 2011;11.

30. Pageaux G-P, Bismuth M, Perney P, Costes V, Jaber S, Possoz P, et al. Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease: does it matter? *Journal of Hepatology*. mai 2003;38(5):629-34.
31. Perney P, Bismuth M, Sigaud H, Picot MC, Jacquet E, Puche P, et al. Are preoperative patterns of alcohol consumption predictive of relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease? *Transplant International*. nov 2005;18(11):1292-7.
32. Rodrigue JR, Hanto DW, Curry MP. Substance abuse treatment and its association with relapse to alcohol use after liver transplantation: SA Treatment and Alcohol Relapse. *Liver Transplantation*. déc 2013;19(12):1387-95.
33. De Gottardi. A Simple Score for Predicting Alcohol Relapse After Liver Transplantation: Results From 387 Patients Over 15 Years. *ARCH INTERN MED*. 2007;167:6.
34. Yates WR, Booth BM, Reed DA, Brown K, Masterson BJ. Descriptive and predictive validity of a high-risk alcoholism relapse model. *Journal of Studies on Alcohol*. nov 1993;54(6):645-51.
35. Lucey MR. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. mai 2014;11(5):300-7.
36. Lindenger C, Castedal M, Schult A, Åberg F. Long-term survival and predictors of relapse and survival after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2 déc 2018;53(12):1553-61.
37. Addolorato G, Mirijello A, Leggio L, Ferrulli A, D'Angelo C, Vassallo G, et al. Liver Transplantation in Alcoholic Patients: Impact of an Alcohol Addiction Unit Within a Liver Transplant Center. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. sept 2013;37(9):1601-8.
38. Erim Y, Böttcher M, Schieber K, Lindner M, Klein C, Paul A, et al. Feasibility and Acceptability of an Alcohol Addiction Therapy Integrated in a Transplant Center for Patients Awaiting Liver Transplantation. *Alcohol and Alcoholism*. janv 2016;51(1):40-6.
39. Andresen-Streichert H, Beres Y, Weinmann W, Schröck A, Müller A, Skopp G, et al. Improved detection of alcohol consumption using the novel marker phosphatidylethanol in the transplant setting: results of a prospective study. *Transplant International*. juin 2017;30(6):611-20.
40. Webzell I, Ball D, Bell J, Sherwood RA, Marsh A, O'Grady JG, et al. Substance use by liver transplant candidates: An anonymous urinalysis study. *Liver Transplantation*. oct 2011;17(10):1200-4.
41. Erim Y, Böttcher M, Dahmen U, Beck O, Broelsch CE, Helander A. Urinary ethyl glucuronide testing detects alcohol consumption in alcoholic liver disease patients awaiting liver transplantation. *Liver Transplantation*. mai 2007;13(5):757-61.

42. Beckmann M, Paslakis G, Böttcher M, Helander A, Erim Y. Integration of Clinical Examination, Self-Report, and Hair Ethyl Glucuronide Analysis for Evaluation of Patients With Alcoholic Liver Disease Prior to Liver Transplantation. *Progress in Transplantation*. mars 2016;26(1):40-6.
43. Sterneck M, Yegles M, Rothkirch von G, Stauffer K, Vettorazzi E, Schulz K-H, et al. Determination of ethyl glucuronide in hair improves evaluation of long-term alcohol abstinence in liver transplant candidates. *Liver International*. mars 2014;34(3):469-76.
44. Hempel J-M, Greif-Higer G, Kaufmann T, Beutel ME. Detection of alcohol consumption in patients with alcoholic liver cirrhosis during the evaluation process for liver transplantation. *Liver Transplantation*. nov 2012;18(11):1310-5.
45. Goullé J-P, Guerbet M. Éthanol : pharmacocinétique, métabolisme et méthodes analytiques. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. sept 2015;73(5):313-22.
46. DiMartini AF, Dew MA. Monitoring alcohol use on the liver transplant wait list: Therapeutic and practical issues. *Liver Transplantation*. nov 2012;18(11):1267-9.
47. Weinrieb RM, Van Horn DHA, Lynch KG, Lucey MR. A randomized, controlled study of treatment for alcohol dependence in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transplantation*. mai 2011;17(5):539-47.
48. Kodali S, Kaif M, Tariq R, Singal AK. Alcohol Relapse After Liver Transplantation for Alcoholic Cirrhosis—Impact on Liver Graft and Patient Survival: A Meta-analysis. *Alcohol and Alcoholism*. 1 mars 2018;53(2):166-72.
49. Donnadieu-Rigole H, Perney P, Pageaux G-P. Consommation d'alcool après greffe de foie chez les patients transplantés pour cirrhose alcoolique. *La Presse Médicale*. mai 2015;44(5):481-5.

AUTEUR : Nom : GUENARD Prénom : Cécile

Date de Soutenance : 4 Juin 2019

Titre de la Thèse : Prévalence et caractéristiques des recon consommations en alcool chez des patients en attente de transplantation hépatique

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Addictologie

DES + spécialité : Psychiatrie

Mots-clés : alcool, recon consommations, rechutes, transplantation, greffe, hépatique, biomarqueurs

Contexte : Chaque année près de 10 000 décès sont imputables à la maladie alcoolique du foie principale cause de cirrhose en France. Le traitement de référence est alors la transplantation hépatique. Une abstinence totale en alcool est une condition indispensable pour accéder à la greffe. S'il existe une littérature conséquente sur les recon consommations en post-greffe, peu d'études se sont intéressées à celles-ci sur la période précédant la transplantation. Ce travail de thèse avait pour principal objectif de déterminer la prévalence des recon consommations en alcool des patients inscrits sur liste d'attente de greffe hépatique au CHU de Lille, et secondairement de décrire la nature de celles-ci et leur impact sur le parcours de soins du patient.

Méthode : Les données ont été recueillies de manière rétrospective via les dossiers médicaux des patients. Tous les patients inscrits sur liste d'attente de greffe de janvier 2016 à décembre 2018 ont été inclus.

Résultats : 12 recon consommations ont été détectés. La prévalence était de 3,2% sur l'ensemble des patients inscrits sur liste. L'alcoolémie fut le seul mode de découverte. 3 des 4 faux-pas identifiés furent greffés et seulement 1 des 8 rechutes fut greffée.

Discussion : Notre prévalence de 3,2% est inférieure à celle retrouvée dans la littérature. Cela pourrait être lié aux choix des biomarqueurs utilisés en soins courant. Seul l'alcoolémie était réalisée de manière systématique au cours du suivi pré-greffe. Or sa fenêtre de détection des consommations est faible comparativement à d'autres biomarqueurs. La faible proportion de patients alcoolo-dépendants inscrits sur liste pourrait aussi expliquer la faible prévalence des recon consommations. Ces dernières ont un impact variable sur le devenir du patient. Si les faux-pas ne semblent pas avoir limité l'accès à la greffe peu de patients ayant présenté une rechute ont pu être greffés.

Conclusion : L'utilisation de biomarqueurs plus performants en systématique pourrait permettre une meilleure détection des recon consommations sur liste. La prise en charge de ces dernières ne fait actuellement l'objet d'aucune recommandation, et leur impact sur le devenir du patient en post greffe reste incertain.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Assesseurs :

**Monsieur le Professeur Pierre THOMAS,
Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY,
Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET**

Directeur de thèse : Docteur Olivier MENARD

