

# TRANSPLANTATION HEPATIQUE POUR HEPATITE ALCOOLIQUE AIGUË

Dr Filoména Conti, Dr Yvon Calmus

Centre de Transplantation hépatique

Hôpital Saint-Antoine, Paris.

## 1. Quels patients atteints d'hépatite alcoolique aiguë (HAA) pourraient bénéficier d'une transplantation hépatique (TH) ?

Il s'agit de patients dont le facteur discriminant de Maddrey est supérieur à 32. Ces patients doivent bénéficier initialement d'une corticothérapie qui a démontré son efficacité dans ce contexte (Mathurin. P, J. Hepatol 2002). Le premier paramètre suggérant chez ces patients que le pronostic est particulièrement défavorable est l'absence d'amélioration de la bilirubine 7 jours après la mise en route de la corticothérapie (modèle de « Béclère », Mathurin P, Hepatology 2003). Ce paramètre s'accompagnait dans la série initiale d'un taux de survie à 6 mois de 23% contre 83 % chez des patients qui avaient une réponse biologique (réduction de la bilirubine). Ce modèle a été affiné en prenant en compte, en plus de l'évolution de la bilirubine à J7, de l'âge, de la bilirubinémie initiale, de l'albuminémie, du TP, et de la présence ou non d'une insuffisance rénale (définie comme une créatininémie supérieure à 115  $\mu\text{mol/l}$ ) (modèle de « Lille », Louvet A., Hepatology 2007). Lorsque le score, bâti sur ce modèle est supérieur ou égal à 0,45, la survie des patients à 6 mois est de l'ordre de 25%, contre près de 90% chez les patients dont le score est inférieur à 0,45 ; 38%, environ, des patients traités par corticoïdes répondent à ce critère. De plus, parmi les non répondeurs qui survivent, la moitié, environ, garde une insuffisance hépatique sévère à 6 mois, suggérant que l'ensemble des patients présentant une non-réponse selon le modèle de Lille pourraient bénéficier d'une TH.

D'autres paramètres ont été utilisés dans la littérature pour définir les patients à très haut risque de décès, tel que la score MELD, le score d'hépatite alcoolique de Glasgow, mais une analyse prospective a montré que le modèle de Lille était supérieur, en terme, de prédiction de la mortalité à 6 mois, par rapport à ces différents scores.

## 2. Comment améliorer la survie des malades atteints d'hépatite alcoolique sévère et non répondeurs à la corticothérapie ?

Avant d'envisager la TH, d'autres médicaments ont été proposés : la pentoxiphylline, les anticorps anti-TNF, la nutrition entérale. En bref, la pentoxiphylline, qui est un

inhibiteur non sélectif de phosphodiesterase et qui est également un suppresseur de TNF-alpha, s'est avéré efficace pour réduire la mortalité chez les patients atteints d'HAA sévère, contre un placebo (Akriviadis, Gastroenterology 2000). De plus, le syndrome hépatorénal était fortement prévenu par ce traitement. Cependant, il a été récemment montré que la pentoxiphylline n'améliorait pas la survie des patients non répondeurs à la corticothérapie (Louvet A., J Hepatol 2008). Les deux antagonistes du TNF-alpha qui ont fait l'objet d'essais dans l'HAA (inliximab et etanercept) se sont avérés augmenter la mortalité, essentiellement en favorisant les infections. Enfin, la nutrition entérale exerce un effet bénéfique initial chez les patients atteints d'HAA, mais son effet sur la survie à moyen terme n'a pas été clairement démontré.

### **3. Il existe une forte réticence pour greffer les patients atteints de maladie alcoolique, a fortiori les patients atteints d'HAA.**

Cette réticence est plus forte encore aux Etats-Unis qu'en Europe : le pourcentage de patients transplantés pour maladie alcoolique du foie sur les années 2005/2006 a été de 33% selon le registre européen, versus 13% selon le registre américain. Dans un travail récent (Perut V., J Hepatol 2009) nous avons montré qu'il existait déjà une forte réticence des médecins eux-mêmes, en particulier des médecins généralistes, vis-à-vis des alcooliques, lorsqu'on les évalue en vue d'une TH.

### **4. Il existe des arguments pour permettre l'accès de patients atteints d'HAA à la TH.**

Le premier point à prendre en compte est que la règle d'abstinence de 6 mois avant TH, critère souvent appliqué notamment dans les pays anglo-saxons, et qui prend en compte le fait qu'il existe un élément prédictif dans l'abstinence post-greffe, mais également qui prend en compte l'amélioration spontanée prévisible des patients à l'arrêt de l'alcool, est inadéquate chez les patients atteints d'HAA sévères qui décéderont tous dans les 6 mois qui suivent le diagnostic. Par ailleurs, il a été montré que ce critère était peu robuste pour prédire la récurrence alcoolique : le risque de récurrence après TH n'est en effet que de 40% chez les patients abstinents moins de 6 mois, et, en contrepartie, seuls 40% des récidivistes étaient sevrés au moins 6 mois avant TH (Foster P.F., Hepatology 1997). Il est probablement possible d'affiner les paramètres prédictifs de récurrence alcoolique, en tenant compte de l'échelle de rechute de l'alcoolisme, de l'existence de troubles psychiatriques et de la durée d'abstinence (De Gottardi A., Arch Intern Med 2007).

Par ailleurs, il a été clairement montré que la reprise d'une consommation d'alcool après TH était identique, que le patient ait été transplanté pour cirrhose alcoolique ou non alcoolique (Bravata A., Liver Transplant 2001). Enfin, il a été montré que la récurrence de la consommation d'alcool, lorsqu'elle était limitée, n'influçait pas la compliance (Pageaux G. P., J Hepatol 2003). En revanche, la consommation massive d'alcool est clairement un facteur de décès post-greffe important (Cuadrado C., Liver Transplant 2005).

**En conclusion**, l'identification des malades non répondeurs à la corticothérapie est possible 7 jours après le diagnostic d'HAA. Le pronostic des patients non répondeurs est défavorable avec une mortalité proche de 75% à 6 mois. La règle des 6 mois d'abstinence pré-TH est mal validée pour prédire l'abstinence post-greffe. Il est probablement nécessaire de développer de nouveaux outils prédictifs.

En pratique, chez les patients non répondeurs à la corticothérapie à J7, sans contre indication à la TH, et dont l'évaluation médico-psycho-sociale permet de prédire un taux de rechute de l'alcoolisme faible, la TH peut être proposée. Celle-ci peut être réalisée rapidement, car ces patients présentent souvent un score MELD élevé. Il est probablement indispensable de proposer un encadrement familial, social ainsi qu'un suivi psychologique et addictologique intense après la transplantation.