



HAL
open science

Impact and prevalence of alcohol relapse on hepatic transplantation waiting list for alcoholic liver disease

Léa Abrial

► **To cite this version:**

Léa Abrial. Impact and prevalence of alcohol relapse on hepatic transplantation waiting list for alcoholic liver disease. Human health and pathology. 2023. dumas-04197771

HAL Id: dumas-04197771

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04197771v1>

Submitted on 6 Sep 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2023

**IMPACT ET PRÉVALENCE DE LA REPRISE D'UNE
CONSOMMATION D'ALCOOL EN ATTENTE DE
TRANSPLANTATION HÉPATIQUE POUR MALADIE DU FOIE
LIÉE À L'ALCOOL**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ : HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE

Par Mme Léa ABRIAL

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 01/09/2023

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Thomas DECAENS

Membres :

Mme le Pr Charlotte COSTENTIN (directrice de thèse)

M. le Pr Jérôme DUMORTIER

Mme le Dr Justine BARTHELON

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BÉTRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOULAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	Urologie
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH émérite	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDÈS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	CHEVALLIER Marie	Pédiatrie
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
PU-PH	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAIN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANÇOIS Patrice	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUËLLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LÉTOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	LÉVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAÎTRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHÉ Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIÈRES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PAST	PICARD Julien	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCF	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH émérite	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH émérite	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VÉRICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation

REMERCIEMENTS

Je tiens, en ce jour symbolique, à remercier de nombreuses personnes, dans le cadre de ma thèse, mais également dans le cadre de mes études de médecine, pour m'avoir transmis, orientée, aidée, supportée et évidemment pour avoir partagé ces années avec moi.

Aux membres de jury,

A Charlotte COSTENTIN, pour ton encadrement durant ce travail. Merci de partager ton empathie envers les patients et ta détermination à améliorer la prise en charge médicale. Je suis très contente d'avoir réalisé ce samedi matin avec toi où il aura suffi de deux phrases pour que germe l'idée de ce travail. Par-dessus tout, merci pour ton dynamisme au quotidien, de jour comme de nuit, j'attends encore la recette de ton endurance !

A Thomas DECAENS, pour ton leadership dans le service, mais également en dehors. Merci, pour ta bienveillance et ta disponibilité tout au long de mon parcours professionnel. Je suis très contente de passer encore une année dans ton service, d'autant plus, maintenant que je connais ton estimation des distances, si précise !

A Justine BARTHELON, d'avoir accepté de participer à ce travail, de ta pédagogie et ta gentillesse. Merci de m'avoir laissé te suivre comme ton ombre dans le service ; j'espère que je serai à la hauteur de mon surnom chambérien.

A Jérôme DUMORTIER, pour m'avoir encadré dans ce travail, malgré la distance, et pour l'intérêt que vous portez à ce sujet.

A mes chefs et mes collègues ;

A Sandie, pour m'avoir guidé lors de mes premiers pas d'interne, de m'avoir épaulé et soutenue dès le début.

A Aurélie, pour m'avoir appris à penser en globalité et pour ta pédagogie. Je n'aurais probablement pas la même vision des choses si je n'avais pas croisé ton chemin. Merci pour toutes les fois où tu nous piquais le téléphone d'avis sans même nous laisser le choix quand tu nous voyais couler. Tu m'as permis de progresser, et ce, à plusieurs étapes de mon internat.

A Agnès, pour ton humour, pour les fois où tu nous mets dehors quand il est tard, pour les restaurants que tu as organisés, et surtout pour tous les coups de stylo dans l'épaule ... peut-être pas tous mérités ? J'ai hâte de débiter en Novembre, pour de nouvelles aventures, ne m'en veux pas si je me place à plus d'un mètre de distance en visite, mon épaule n'est plus si jeune !

A Bleuenn, pour ton humanité au près des patients et pour m'avoir permis de connaître un peu mieux l'autoroute du soleil et la belle aire d'autoroute de Morières-Lès-Avignon.

A mes assistants, Dr Castle, pour ta rigueur, ton second degré et toutes les marques de paintball que j'ai eues alors qu'on était dans la même équipe ; à Théophile, pour ta bonne ambiance et tes grands « mamènes » ; à Laïa pour ta gentillesse et ta patience.

A tous les chefs du service d'hépatogastro-entérologie, à Nicolas pour ta bonne humeur légendaire, à Marie-Noëlle pour ta passion du sport et de l'hépatologie, à Christelle pour ta pédagogie et pour nous transmettre ton amour pour le pancréatobiliaire, à Gael pour m'avoir encadré toutes ces années et pour essayer de nous convaincre chaque jeudi midi à l'internat, de faire des articles sur le cholangiocarcinome, à Thomas L pour ta patience et ton calme à toutes épreuves.

A l'ensemble de l'équipe de la Pitié-Salpêtrière, et spécialement à Marika, à Charlotte et à Sarah pour toutes les connaissances que vous m'avez partagées, vos blagues du matin et votre gentillesse. A Elvire, la plus parisienne de mes co internes avec ton accent que je n'ai jamais entendu, nos tenues spéciales KP VIM, et à Vincent avec qui on a bien trop forcé sur les stéréotypes !

A l'ensemble de l'équipe de réanimation, à Thibaut qui m'a permis de travailler ma répartie, à Simon qui a été le seul à apprécier mes talents culinaires, à Julia qui m'a appris à faire plusieurs tâches à la fois, à Gilles qui partage ma passion pour l'hépatologie de façon inconditionnelle, à Alexandre pour avoir pris le temps de m'expliquer tout ce que je ne comprenais pas (c'est dire...) même lorsque nous manquions de temps, à Manon pour m'avoir fait tenir les longues nuits de garde par ton accent québécois, à Nathan (et oui je te mets dans les chefs !) pour m'avoir demandé de faire tes transports et tes ECG, et à JB et à Flo pour m'avoir fait confiance à partir du dernier jour du stage !

A la famille de Chambéry,

A Christophe, le capitaine de bateau, le capitaine de gastro. Merci pour ta gentillesse et ta bienveillance, pour ce sublime surnom que tu m'as donné, et pour les débats philosophiques pendant les CV. A Laetitia, pour ton dynamisme au travail, mais également en dehors (au plus grand bonheur de l'équipe). Merci de m'avoir fait/forcé à découvrir le vélo, pour toutes les gouttes de sueur qui sont tombées en essayant de vous suivre. En attente de la Mud day ...

A Françoise, pour ta bonne humeur et pour nous avoir fait danser à la fête de la musique. A Anaïs, pour tes « retours à domicile » bien à toi, ta piscine qu'on n'aura finalement jamais vue et aux mensonges que tu enchainais pour que personne ne craque à vélo « on a croisé un monsieur, on peut y aller, ils ont fait sauter la paroi, c'est normal, c'était pour sécuriser ! » « c'est juste là, deux coups de pédale et on y est, c'est à 1km ».

A Christophe pour tes invitations barbecues difficiles à concrétiser, à Mikael pour nos rendez-vous hebdomadaires du vendredi après-midi en endoscopie, à Simona, Olivier, Gaelle et François pour m'avoir si bien accueillie dans le service. A Corinne et à l'ensemble de l'équipe d'addictologie pour votre gentillesse. A WVA, les meilleurs sauront, pour m'avoir donné tant de motivation durant le mois de Juillet.

A mes co-internes de gastro, compagnons de (multiples) galères, alliés de (multiples) soirées.
A Soso et Sysy pour m'avoir appris à râler avec bonne humeur, à Popo pour tes zouks endiablés

et pour me faire confiance sur mon sens de l'orientation ahah, à Alia pour les bonnes fin de soirée, à Val et Roquette, pour votre humour délicat et élaboré, à Max pour les fins de Barberousse, les retours à vélo et tous les événements que tu nous as (pas) organisés, à Nico pour avoir parlé durant les footings pendant que j'étais hypoxique et m'avoir appris la chorée la plus tendance de 1970, à Zak pour m'avoir aidé à passer chaque obstacle de l'apharun, à Claire et Vic pour nos moments en congrès hépato, à Zahra et Margaux pour m'avoir supportée dans notre chambre au JFOHD, et à Blandine et Jess pour les potins de l'internat.

Aux secrétaires du service et spécialement à Laura et Chantal, pour avoir supporté mes chansons de Noel dans le dictaphone quand je craquais et pour m'avoir aidé au quotidien.

Aux infirmières et aides-soignants du service, à Alex, Fiona, Marine, Océane, Pauline, Gaelle, Sophie, Estelle pour m'avoir aidé à mes débuts et pendant ces gardes pleines de surprise. Merci pour les soirées et les bars du mardi. A David pour avoir animé les journées avec tes débats et toutes ces endoscopies farfelues.

A l'ensemble du service de gastro-entérologie, pour leur travail au quotidien, qui, à leur façon, m'ont aussi accompagné dans ce parcours.

A mes amis

A mes copains de l'externat, à toute la « team pitchoune » pour les soirées, les pré soirées, les post soirées, les lendemains de soirées... Pour avoir passé beaucoup plus de temps au Callagh que nul part ailleurs à Grenoble. Pour les vacances à 20 haha ! A Lukas pour toutes les fois où tu deviens un vrai démon et surtout pour tes danses endiablées, à Fabio pour m'avoir fait mourir de rire avec toutes tes imitations, à Sim pour tous tes loups-garous, à Jond pour tes béquilles si bien réalisées, à Lolo et Rorette pour nos pique-niques du midi, à Bast pour nos sorties ski, à Nils pour les meilleurs déguisements de soirée, et à tous les autres pitchounes de la team !!

Un gros merci spécialement à Soso pour les virées sportives de l'enfer et les courbatures chez Farouk et à Popo pour les « petites » sorties et les plannings overbookés que tu organises en vacances « pour rentabiliser et se dépenser » ! Pour le DT, les petits culs coca cola et tous les déguisements que j'ai accumulés ces années à cause de vous !

A Clara, avec qui je forme le plus vieux couple de l'île verte : la rencontre en P1, puis cette première année, puis l'externat, puis la D4, puis l'internat et bientôt le DJ ensemble. Du matin au soir, de jour en jour, de Janvier à Décembre, de 18 à 28 ans ! On a partagé tant d'histoires : les journées à la BU, les séances chez Farouk, le ski de rando, le ski de piste, le fond, les grosses bouffes après l'effort, les bars, les soirées et fin de soirées à danser, les défilés de modes quotidiens à peu près ... partout. Plein de marrades, plein de pleurades mais comme disait une certaine réanimatrice, « ça jacasse, mais au moins c'est efficace » ! Hâte de faire bruler le dancefloor ce soir et défiler dans les couloirs du 7eme ensemble !

A Mathou, pour ta gentillesse, ton écoute et ton aide à tous niveaux. Merci aussi pour ton organisation non organisée, ta ponctualité en retard, ton bazar rangé qui me font tant rire.

Cela fait quelques années qu'on ne se lâche plus, même à plusieurs kilomètres, un coup de fil et on se comprend tout de suite. Tellement heureuse d'entendre encore ton rire qui traverse les murs une année de plus.

A Marie, ma version en couleur, tellement naturelle et spontanée. Merci pour tous les week-ends géniaux, pour ta bonne humeur et ton émerveillement constant. La personne la plus heureuse dans l'adversité. Je compte bien gravir encore des cols et des montagnes avec toi à nouveau (si tu veux bien retourner en ski de rando avec moi ahah) et peut être qu'un jour je te suivrai 1500m dans un lac qui sait ?!

A mes colloques, mes bétaux, pour avoir donné une autre dimension au terme « sportif » et m'avoir fait prendre 5cm de tour de mollet. J'ai adoré missionner ensemble, même si cela impliquait de dormir moins de 9h par nuit ! A Faboune, pour ton potager, toutes les réparations sur mon vélo (que je n'ai même plus) et pour m'avoir équipé pour tous les sports existants, à Alex pour ton Kombucha bien vinaigré et tes débats sur la terrasse, et à Juju pour m'avoir appris à perdre, encore et encore, pour les raclées au tennis, l'absence d'assistance à personne en danger dans le col de l'épine, tes chansons à capella dans la cuisine, tes paris pour lesquels mon vélo attend d'être nettoyé et ses horribles séances d'étirement ! Bisous seniorisés de Bobby.

A Loïc, pour avoir conduit tous les trajets en voiture depuis 2 ans afin que je bosse ma thèse sur le siège passager, pour avoir acheté un ordinateur dont tu n'as pas vu la couleur et pour avoir relu tous mes mails avant envoi dont aucun n'était dans un français correct. Merci de m'avoir soutenue, supportée, challengée et bien sûr d'avoir partagé tous ces moments avec moi. Aux falques, pour les superbes vacances ensemble et les bons repas.

A Véro pour ta gentillesse extrême, à Nanar pour gérer le père et tes anecdotes improbables, à Catherine et Claude pour votre bonne humeur en vacances (hors période de coinche), et à Patrick pour ton énergie (je ne te remercie pas pour les negronis par contre !)

A ma famille,

Aux Perrot et aux Cousty, pour les bons repas et les poulets-frites-salades du dimanche midi, un merci tout spécial à Dette pour me pourrir gâter dès je passe ta porte et pour tous les gâteaux que tu nous as fait (même s'il faut parfois les tremper dans le café pour ne pas s'étouffer :p)

Aux Abriaux, Irène, Roland Laurence et Mathias pour ces bons moments passés à Lalouvesc et à Bozel !

Une pensée à mes grands-parents pour m'avoir bichonnée et pour tous les souvenirs que vous me laissez, merci à mes mamies pour les bons petits plats inégalables : la tome-patate, le riz saucisse, le flan au lait entier, les brocolis, les oranges pressées, les floralines Merci à papy Camille m'avoir appris à skier, m'avoir laissé te coiffer et pour tout le Sannitol que tu m'as

passé, merci Papy Fonfon pour m'avoir emmenée avec toi sur le tracteur, dans les champs, les prés, dans l'étable et m'avoir transmis ta routine de l'œuf coque du matin !

A Yann, pour le liant que tu apportes dans la famille et pour me permettre de travailler mes punchlines. A Jade la tchatte, pour m'apprendre la faune et la flore quand je ne suis pas tout à fait au point et me faire travailler mes sprints.

A Maman et papa, pour m'avoir fait rentrer dans la team des dégourdis ! Merci pour les plats cuisinés, toutes les fois où j'ai mis le pied sous la table, les allers-retours à Grenoble, nos The Voice en replay, nos restos du dimanche soir, nos vacances en famille, les travaux dans l'appartement façon esclavage. Merci Daddy pour tout ce que tu m'as réparé, bricolé, pour les fois où tu te levais pour me faire mon sandwich à 7h du matin avant mes courses de ski, pour toutes les fois où tu nous fais rire, surtout avec tes « grands spécialistes ». Merci Mommy pour me chouchouter, pour faire le meilleur pâté-croute du monde, pour me suivre dans tous les sports que je veux faire, les sorties vélo, le tennis, le ski de rando, et surtout pour me faire bruler les quadris dans les bosses de Chamrossa !

A Salomé, pour ... TOUT ! Pour toutes les fois où tu m'as sortie avec toi, pour toutes les fois où tu m'appelles alors que tu n'as rien à dire, pour toutes les fois où on râle sur les « trop mous », pour les fois où tu ne m'as rien laissé payer, et pour toute l'attention que tu portes à mon bien être, tout le temps et partout, de mes 0 à mes 28 ans !

TABLE OF CONTENTS

<i>ABSTRACT</i>	12
<i>INTRODUCTION</i>	16
PARTICIPANTS AND METHODS.....	18
RESULTS.....	22
DISCUSSION	26
CONCLUSION	30
BIBLIOGRAPHICAL REFERENCES	32
APPENDIX	33

ABSTRACT

Introduction

Une période de sevrage est requise avant transplantation hépatique (TH) pour maladie du foie liée à l'alcool (MFLA). Certains patients reconsommant de l'alcool pendant la période d'attente et les modalités de dépistage de la re-consommation, ainsi que sa prise en charge, ne sont pas codifiées. L'objectif de cette étude était de décrire la prévalence de la re-consommation d'alcool pendant la période d'attente et l'impact sur le projet de TH.

Patients and méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective bi-centrique ayant inclus tous les patients inscrits sur liste d'attente de TH pour MFLA, dans les centres de Grenoble et Lyon, entre Janvier 2014 et Décembre 2018. Les patients ayant été transplantés lors de la même hospitalisation que la découverte de la MFLA étaient exclus. Une re-consommation avérée (RCA) était définie par toute consommation d'alcool pendant la période d'attente, mise en évidence à l'interrogatoire et/ou par dépistage biologique (alcoolémie et/ou alcoolurie positive), incluant le jour de la TH.

Résultats

Quatre cent vingt-six patients ont été inclus. Une RCA sur liste était observée chez 41 patients (9,6%), avec un délai médian de 6,2 mois (IQR 2,8 ;11,4) après inscription. La re-consommation était considérée comme ponctuelle chez 19 patients et quotidienne chez 14 (donnée manquante chez 8 patients). Chez 10 patients (24,4%) la RCA était objectivée lors d'un appel à la greffe, annulant l'intervention chez 7 patients. Une consultation en addictologie a été proposée à 30 patients (73%) ; 28 (68%) ont été mis ou maintenus en contre-indication temporaire en lien avec la re-consommation. Après ajustement, la re-consommation d'alcool pendant la période d'attente était associée à l'allongement de la durée d'attente (OR 1,06 IC95% 1,04 ;1,08 ; p<0,001) et aux catégories socio-professionnelles « intermédiaire » et « employé-ouvrier » par rapport à la catégorie « artisan-commerçant-chef d'entreprise » (OR 6,39 IC95%

1,93 ;22,74 ; p=0,003 et 5,83 IC95% 1,79 ;20,68 ; p=0,004). Les anciens fumeurs présentaient un moindre risque de RCA par rapport aux non-fumeurs (OR 0,23 IC95% 0,07 ;0,77 ; p=0,02). Parmi les re-consommateurs, 6 (15%) étaient sortis de liste pour RCA pendant la période d'attente et 14 (34%) pour aggravation ou décès. Un retour à l'abstinence a été noté chez 15 patients (47%).

Au cours du suivi, 272 patients ont été transplantés dont 16 patients après une RCA pendant la période d'attente. La RCA pendant la période d'attente était associée à un risque de re-consommation d'alcool post greffe (OR 6,36 IC95% 1,61-26,93 ; p=0,009). Il n'y avait pas d'impact de la RCA sur la survie à 5 ans post transplantation.

Conclusion

Dans ce travail, la re-consommation avérée d'alcool pendant la période d'attente de TH concernait 9,6% des patients inscrits pour MFLA et la prise en charge était très hétérogène. La re-consommation était associée à un sur-risque de reprise de consommation d'alcool après TH. Ces résultats suggèrent le besoin d'un dépistage systématique de la consommation d'alcool et une prise en charge addictologique active des patients en attente de TH pour MFLA.

IMPACT AND PREVALENCE OF ALCOHOL RELAPSE ON LIST BEFORE LIVER TRANSPLANTATION FOR ALCOHOLIC LIVER DISEASE

Introduction

Alcohol abstinence is required before liver transplantation (LT) for alcoholic liver disease (ALD). However, some patients experience alcohol relapse during the pretransplant period. Screening procedures for relapse of alcohol consumption during the pretransplant period and management of relapse with respect to the transplant project are not standardized. The objective of this study was to describe the prevalence of alcohol consumption during the pretransplant period and impact on the LT project.

Patients and methods

This was a bi-centric retrospective cohort study including all patients listed for ALD, in two French transplant centers (Grenoble and Lyon), between January 2014 and December 2018. Patients transplanted during the same hospital stay of the ALD diagnosis and lacking a period of ambulatory abstinence were excluded. Proven relapse of alcohol consumption (PRAC) during the waiting time period was defined as any alcohol intake during the waiting period elicited either during a patient interview and/or by biological screening (positive alcohol blood and/or urinary test), including the day of LT.

Results

Four hundred and twenty-six patients were included. PRAC during the waiting period was observed in 41 patients (9.6%), with a median delay of 6.2 months (IQR 2.8; 11.4) after LT listing. Relapse was considered casual in 19 patients and daily in 14 (missing data in 8 patients). In 10 cases (24.4 %) the PRAC was observed the day of a call for liver transplant, cancelling the procedure in 7 cases. An addiction counselling was proposed to 30 patients (73%) ; 28 (68%) were placed or maintained in temporary contraindication for LT due to alcohol consumption relapse. PRAC during the waiting time period was associated, in multivariate

analysis with the waiting time length (OR 1.07, 95% CI 1.04; 1.1; $p < 0.001$) and occupation ("Intermediate occupation" OR 6.39, 95% CI 1.93; 22.74, $p = 0.003$ and "employee" : OR 5.83, 95% CI 1.79; 20.68, $p = 0.004$ compared to the "Craftsman, shopkeeper, company director" category). Former smokers had a lower risk than never smokers of PRAC during the waiting time period (OR 0.23, 95% CI 0.07; 0.77; $p = 0.02$). Among patients experiencing PRAC, 6 (15%) had been delisted due to PRAC and 14 (34%) for worsening or death. A return to abstinence was observed in 15 patients (47%). During follow-up, 272 patients were transplanted, including 16 patients with PRAC during the waiting time period. PRAC during the waiting time period was associated with higher risk of post-transplant alcohol consumption relapse (OR 6.36, 95% CI 1.61-26.93; $p = 0.009$). No impact of PRAC during the waiting time period was observed on 5-year post-transplant survival.

Conclusion

In our study, proven relapse of alcohol consumption during the waiting time was observed in 9.6% of patients listed for ALD, and management was very heterogeneous. Proven relapse during the waiting time was associated with an increased risk of alcohol consumption relapse after LT. These results strongly support the need for systematic screening of alcohol consumption and active addiction counselling before liver transplantation for ALD.

INTRODUCTION

Alcohol liver disease (ALD) has been recognised as an indication for liver transplantation (LT) since 1983. Ever since, the proportion of alcohol-related liver disease among LT recipients has widely extended due to good outcomes and become the leading indication for LT in Europe (1). However, the risk of alcohol consumption recurrence after LT is a matter of debate in the context of transplant shortage, with 1 donor for every 2.4 potential recipients in France (2).

While 5-year survival of patients transplanted for ALD is equivalent to that observed for transplanted patients for cirrhosis related to other causes (3), more recent studies such as Pfitzmann et al. (4) (5) suggest that excessive post-transplant alcohol consumption is associated with reduced survival at 10 years.

The definition of alcohol relapse is not standardized resulting into variability in relapse rates and impact on survival in the literature (6). However, a consensus has emerged to distinguish between a major, sustained relapse (more than 4 drinks a day) and a "slip" relapse defined by a single occasional drink and an immediate return to abstinence (7) (8).

This distinction is essential and may partly explain the divergent results concerning the impact of the alcohol relapse after LT on patient survival. If major and sustained relapses seem to be associated with a negative impact on survival (9), impact of "slips" has been insufficiently studied, and may have little consequence. (4) (7).

While many studies explored predictive factors of alcohol relapse after transplantation and its impact on survival, data related to alcohol relapse during transplant waiting period are scarce.

Alcohol relapse on waiting list might concern 25% of patients listed for ALD (10). There are no standardized procedures to screen and manage relapse during the waiting period. In addition, there are no specific guidelines concerning the management of the transplant project in the event of alcohol relapse during the waiting period. Some patients are discarded for transplantation or placed on temporary contraindication, based on the assumption that patients

experiencing alcohol consumption during the waiting period have higher risk of post-transplant alcohol relapse. But there is little data available to support this hypothesis.

Therefore, the aim of this study was to describe the prevalence of alcohol relapse during the waiting time period and impact on both the transplantation project and survival.

PARTICIPANTS AND METHODS

This was a French retrospective cohort study. All patients registered on transplant list by national transplant agency (Biomedicine Agency) for ALD, in Grenoble and Lyon centers, between January 2014 and December 2018, were included in the study. Patients transplanted during the same hospital stay of ALD diagnosis and without alcohol abstinence period as an out-patient were excluded.

Study design

Data were collected retrospectively from the medical records of each center and from the CRISTAL database of the biomedicines Agency (BMA). Data collection stopped on March 30th 2023. The study protocol was in accordance with the Helsinki Declaration of 1975 and approved by the local ethics committee.

Definitions and objectives

Diagnosis of ALD was retained when at least one of the aetiologies of the liver disease recorded in the BMA's database was alcohol. Patients whose liver disease aetiology discorded between medical records and BMA were excluded. The indication for liver transplantation was collected inform the BMA as registered by the referring hepatologist.

The primary objective was to describe the prevalence of alcohol relapse during the waiting time period. The primary endpoint was the rate of proven alcohol relapse during the waiting time period. Proven relapse of alcohol consumption during the waiting time period was defined as any alcohol consumption elicited during waiting period, documented either by medical interview, and/or by biological screening with a positive blood or urine alcohol testing ($> 0.10\text{g}$ in the blood), including the day of LT.

Secondary objectives were to:

- Describe the impact of proven relapse of alcohol consumption during the waiting time period on the transplant project. To this end, dates of temporary contraindication related to PR, addiction counselling and/or treatment, nature of the treatment and/or removal from the waiting list were collected. Assess determinants of proven relapse of alcohol consumption during the waiting time period based on demographic and clinical characteristics at listing.
- Assess post-transplant alcohol consumption relapse rates. Post-transplant alcohol consumption relapse was defined either by medical interview, and/or by biological screening with a positive blood or urine alcohol testing.
- Describe overall survival, with or without transplantation, of patients with proven relapse of alcohol consumption during the waiting time period and patient without.

As alcohol quantitative assessment of alcohol intake could not be systematically recorded, patterns of alcohol consumption (casual or daily) during the waiting time period or post-transplant, was determined according to the liver specialist (or the addiction specialist if available) qualifications in the medical records.

STATISTICAL ANALYSIS

Demographic variables and basic risk factors were described using headcounts and percentages for categorical variables, and using mean (and its standard deviation) and median for continuous variables.

Comparisons between patients with proven relapse of alcohol consumption during the waiting time period and patients without proven relapse of alcohol consumption were made using the χ^2 test (if sufficient number of cases were available) or the Fischer test for categorical variables, and using Student's t test (if the assumptions of normality and equality of variances were met) or the Wilcoxon test for continuous variables.

Logistic regression models were used to determine baseline variables associated with proven relapse of alcohol consumption during the waiting time period, including center, sex, age, socio-professional category, family status, tobacco consumption, addiction follow-up, length of abstinence at listing, presence of psychiatric disorders, metabolic risk factors or liver comorbidities, MELD score, indication for transplantation (decompensated liver disease or hepatocellular carcinoma), and length of time on the waiting list. When investigating factors associated with post-transplant alcohol consumption relapse, the variable "alcohol relapse" during waiting period was also considered.

Factors associated with $p\text{-value} \leq 0.2$ in univariate analysis were included in final multivariate model. An association with a $p\text{-value}$ of less than 0.05 was considered statistically significant in the multivariate analyses. A sensitivity analysis was performed restricting the study population to patients who had had a biochemical alcohol test on waiting period.

Overall survival (to death) was assessed using the Kaplan-Meier estimator. Time zero was the date of registration on the transplant list, censoring occurred at loss to follow-up, or March 30th 2023, whichever came first. Survival was compared between patients with and patients without proven relapse of alcohol consumption during waiting period using the log-rank test. Factors associated with survival were studied using the Cox model. However, proportional hazards hypothesis was not verified for all the co-variables. Therefore, we adjusted the Cox model with time-varying effects and other constant effects. Potential predictive factors of survival were studied in a univariate model (centre, sex, age, socio-professional category, family situation, tobacco consumption, addictological follow-up, duration of abstinence, psychiatric disorders, metabolic risk factors, liver co-morbidities, MELD score, transplantation indication, duration on waiting list, transplantation, alcohol relapse during waiting period). Final multivariate survival model included centre, sex and age as well as variables with a $p\text{-value} < 0.2$ in the univariate analyses and which remained associated with survival with a $p\text{-value} < 0.2$ in the

multivariate model (this was done in order to limit number of variables in the final multivariate model and the risk of collinearity). " Pre-transplant addiction counselling" variable was not retained despite $p < 0.2$ to avoid collinearity with "center" variable.

For transplanted patients, post-transplant survival was studied using the Kaplan-Meier estimator and the log-rank test, comparing patients with or without proven relapse of alcohol consumption during the waiting time period and post-transplant. Factors associated with post-transplant survival were investigated using Cox proportional effects model (hypothesis validated for all co-variables). Final multivariate model included center, gender, age, and variables with a p -value < 0.2 in univariate analysis. The absence of collinearity was checked in all the multivariate models. Analyses were performed using R software (4.2.2).

RESULTS

Population characteristics.

Four hundred and eighty-seven patients with ALD were registered in ABM database during the study period. Sixty-one patients were excluded: 21 lacking data on underlying aetiology, 2 contraindicated for LT due to comorbidities after listing, 26 because of LT was performed during the same hospital stay as ALD diagnosis (without ambulatory withdrawal), 11 patients non-abstinent at listing and one patient who was lost to follow-up on waiting period (Figure 1). Consequently, analysis were performed on a study population of 426 patients. Patient's characteristics are described in Table 1: mostly men (87.1%), mean age 58 years (\pm 7.0 SD); 36.6% were active smokers and 46.6% former smokers. Counselling with an addiction specialist as part of pre-transplant assessment was recorded in 179 patients (42.3%). Median duration of abstinence before listing was 10.6 months (IQR 5.6; 24.5). Liver disease was related only to alcohol in 66.2% of cases and the remaining majority to a mixed aetiology (alcohol- and metabolic related). Indication for LT was balanced between hepatocellular carcinoma (49.8%) and decompensated cirrhosis (50.2%), and median MELD score at listing was 15 (IQR 10.0; 22.0).

Characteristics of patients with proven relapse of alcohol consumption and impact of relapse on transplant project.

Proven relapse of alcohol consumption during the waiting time period was observed in 41 patients (9.6%), with a median delay of 6.2 months (IQR 2.8; 11.4) after listing (Table 2). Alcohol consumption relapse was considered casual in 19 patients and daily in 14, based on the qualification of the referring liver or addiction specialist (data missing in 8 patients). Compared with patients without, patients with proven relapse of alcohol consumption during the waiting time period were less often from the occupational category "Craftsman, shopkeeper, company

director" and more often former smokers (respectively 27.8% versus 54%; $p < 0.011$ and 74.4% versus 84.1%; $p < 0.002$).

Figures 2 and 3 and Table 2 summarise the pathways of patients who developed proven relapse of alcohol consumption during the waiting period. Proven relapse of alcohol consumption was detected by interview in 18 patients (43.9%) and with biological tests in 21 patients (51.2%), 2 were incidental discoveries (alcohol withdrawal syndrome in one and alcohol consumption reported by family after liver biopsy suggesting acute alcohol consumption in the other). Among the 21 patients whose proven relapse of alcohol consumption was confirmed by a biological test, the test was carried out the day of a call for transplantation in 10 patients (24.4% of discovery method), cancelling the procedure in 7 cases. Twenty-three (56.1%) had at least one addiction counselling after documentation of the relapse, 14 of whom had more than one counselling. Of the 18 patients who did not have an addiction counselling after documentation of the relapse, 8 of the 11 patients with available data (72, 7%), had a daily consumption qualified by referring hepatologist. After exclusion of 3 patients transplanted with positive testing, 6 patients with missing data, of the 32 remaining patients, 15 patients (46.9%) returned to abstinence without second relapse during follow-up. Twenty-eight (68.3%) patients were placed or remained on temporary contraindication (TCI) for alcohol consumption. Temporary contraindication was lifted after a mean of 5.1 (IQR 2.2; 7.3) months of abstinence. Of the 13 patients (31.7%) who were not placed on temporary contraindication, 6 were classified as casual drinkers and 3 as daily drinkers by the referring hepatologist (missing data for four). Patients with proven relapse of alcohol consumption during the waiting time period were less likely to be transplanted than patients without proven relapse of alcohol consumption (39.0% and 66.5% respectively ($p < 0.001$)). Among [41](#) patients with proven relapse of alcohol consumption during the waiting time period, 16 (39.0%) were transplanted (3 despite positive test the day of the call, 12 who had returned to abstinence et one non-abstinent), 6 patients (14.6%) were ruled out

of waiting list due to proven relapse of alcohol consumption, 14 (34.2%) for worsening or death and 2 (4.9%) for improvement.

For patients with proven relapse of alcohol consumption during the waiting time period (n=41), 5-year post-listing survival, was 80.8% (95% CI [63.4; 100.0]) for transplanted patients compared to 26.7% (95% CI [13.7; 51.9]) for non-transplanted patients (p=0.001) (Figure 5).

Determinants of proven relapse during the waiting time period.

We investigated features associated with proven relapse of alcohol consumption during the waiting time period (Table 3). The length of the waiting period was significantly associated with proven relapse of alcohol consumption, with an increasing odd ratio for waiting periods from 6 to 12 months and more than 12 months (OR 4.75, 95% CI [1.74-15.17] and 7.93, 95% CI [3.16-24.17] respectively) (Table 4). In multivariate analysis, was associated with proven relapse of alcohol consumption, length of time on waiting period (OR 1.07, 95% CI [1.04-1.1], p<0.001), socio-professional category, "Intermediate occupation" and "employee" compared to the "Craftsman, shopkeeper, company director" (OR 6.39 95% CI 1.93; 22.74; p=0.003 and 5.83 95% CI 1.79; 20.68; p=0.004 respectively) and being former smoker versus never smoker (OR 0.23, 95% CI [0.07; 0.77], p = 0.017).

Alcohol consumption relapse after liver transplantation

Alcohol consumption relapse after transplantation was observed in 49 patients out of 272 transplanted patients, after a median delay of 24.94 months (IQR 16.26; 40.39). It was qualified as casual in 23 patients and daily in 25 (1 missing data). Analysis of factors associated with alcohol consumption relapse after LT is presented in Table 5. Proven relapse of alcohol consumption during the waiting time period was significantly associated with alcohol consumption relapse after LT in multivariate analysis (OR of 6.36 95% CI [1.61; 26.93], p

<0.009), independent of consumption pattern qualified by referent hepatologist (casual or daily). Other factors associated with alcohol consumption relapse after LT were: female sex (OR 0.26, 95% CI [0.06; 0.86]), abstinence length at listing (OR 0.95 95% CI [0.91; 0.98]) and presence of psychological disorders (OR 0.24 95% CI [0.06; 0.81]). Of the 3 patients transplanted despite a positive blood alcohol level the day of transplant one died before discharge, and the other 2 remained abstinent after LT.

A sensitivity analysis was performed on the restricted population of patients who had undergone at least one biological screening during the waiting time period, including the day of LT (Table 7). All of associations were confirmed in the subgroup analysis.

Impact of proven relapse during the waiting time period on patient survival

A total of 272 patients were transplanted. There was no difference in 5-year overall survival of transplanted population since listing between patients with proven relapse of alcohol consumption during the waiting time period (73.1, 95% CI [53.5;100]) and patients without (70.1, 95% CI [64.3;76.4]) $p=0,898$ (Figure 4).

On global population (n=426), there was also no difference in 5-year overall survival since listing between patients with proven relapse of alcohol consumption during the waiting time period (47.8% 95% CI [34.5; 66.2) and patients without (55.1% 95% CI [50.2; 60.4], $p=0.710$).

When 5-year survival was stratified according to proven relapse of alcohol consumption and the presence of biological screening during the waiting period, there is a significantly difference in 5-year survival between patients who do not have proven relapse of alcohol consumption with biologically screening during the waiting period (68.7, 95% CI [62.4; 75.7]), those who have a proven relapse of alcohol consumption during the waiting period (47.8, 95% CI [34.5; 66.2]), and those who did not have proven relapse of alcohol consumption without any biologically screening during the waiting period (40.3, 95% CI[33.7; 48.2]) $p<0.001$.

DISCUSSION

From our large cohort of patients with ALD listed for liver transplant, 9.6% of the patients experienced alcohol consumption relapse during the waiting time period, detected by biological tests in 51.2% patients. Alcohol consumption relapse during the waiting time period was more likely in case of longer waiting time periods, and occupation "Intermediate "employee" and less likely in former smokers. Proven relapse of alcohol consumption on waiting list increased the risk of alcohol consumption relapse after LT but had no impact on in 5-year overall survival after LT.

In the literature, prevalence of alcohol consumption relapse during the waiting time period is reported to be as high as 25% of patients, more than twice the prevalence observed in our study (10). This discrepancy could be related to the modalities of screening for alcohol consumption during the waiting time period. Assessment of alcohol consumption was mostly reliant on the liver specialist. However, it has been shown that hepatologist was less performant to detect alcohol consumption relapse compared to addiction specialists (11). Reassessment of alcohol consumption was not systematically recorded in referring hepatologist reports. When alcohol consumption relapse was recorded, the assessment methods were not standardised or clearly codified, particularly patterns of consumption (casual vs. daily) or quantitative assessment of alcohol intake (in grams per day or per week), making it difficult to analyse alcohol consumption trajectories and to qualify the severity of alcohol relapse. Patients might under-report their consumption by fear of the impact on the transplant project. Biological screening was carried out in only 51% patients, on a random basis and with markers less sensitive than those currently available, such as plasma phosphatidylethanol or urinary ethylglucuronide (12).

In addition, 44% of the patients had at least one other cause of liver disease. It is possible that alcohol consumption patterns are different in cases of liver disease linked to alcohol only, compared to alcohol and metabolic steatopathy, with a possibly different level of dependence.

There were few actionable factors associated with proven relapse during the waiting time period. Longer duration on the waiting list was associated with proven relapse during the waiting time period suggesting screening for alcohol relapse should be critical all along the patient pathway. Unfortunately few data could be collected on patient addiction profile: age of first alcohol consumption, consumption duration, associated addictions except tobacco, and history of addiction treatment were not included in medical records in approximately 80% of cases. These data, which are critical to understand patients history and uncover limiting factors to the definitive abstinence objective required in a transplant project, were not systematically available in the medical summaries (in particular, relapse on the year following treatment for addiction, intensity of craving, etc.)(11,13)). This may suggest that hepatologists are not sufficiently aware of addiction issues and ways to interview patients regarding these matters. It is also likely that some patients had relapse during the waiting period without being identified. We performed subgroup analyses among patients who had biological screening during the waiting period but the outcomes were similar. Also, patient's perspective of the transplant project could not be assessed: fears with respect to the risk of the procedures, anxiety related to a foreign organ or even guilt towards the donor. All these feelings could be potential contributors to the risk of alcohol consumption and should be assessed and included in the patient addiction management during the process leading to LT and probably beyond.

Importantly, 51.2% of proven relapse of alcohol consumption during the waiting time period were detected by biological screening, including 24.4% on the day of a call for transplantation, a situation that patient cannot anticipate. In this study, 10 tests performed the day of a call for

LT were positive out of the 170 performed (6%). Positive testing the day of a call for LT may trigger concerns about effective abstinence. However, facing a traumatic event (call for transplant), some patients might be tempted to take "one last drink before transplant" It is important to remember that there is no evidence of a reduction in long-term survival in case of alcohol consumption identified by systematic testing the day of LT (14).

Evidence of proven relapse of alcohol consumption during the waiting time period resulted in 68.3% of patients being placed on a temporary contra-indication for LT for approximately 6.8 months. This suggests that majority of hepatologists believe that a further period of abstinence before LT is mandatory. However, temporary contra-indication was not systematically implemented even in case of daily consumption. Referent hepatologists may also minimize the meaning of alcohol relapse on waiting period such as for this patient with the following medical record statement: "low-intensity relapse (30g a day for a few weeks) in a difficult family context" who was not placed on temporary contra-indication. However, in our study, proven relapse of alcohol consumption during the waiting time period, followed by return to abstinence in most patients later transplanted was nevertheless associated with alcohol consumption relapse after liver transplant. Without impact on 5-year survival, alcohol relapse during the waiting time period should not lead to question the relevance of liver transplantation in these patients. However, our results stress out the need to strengthen addiction support to all patients with ALD awaiting liver transplantation, in order to uncover casual consumption and prevent relapse of sustained alcohol consumption, which is known to be associated with recurrence of alcohol-related liver disease in the graft, with unfavourable negative impact on long-term survival (4).

Our study is the first to report prevalence of alcohol consumption relapse in ALD patients during the waiting period for a liver transplant in two French centres. It provides insights into

how alcohol consumption relapse impact the LT project, highlighting heterogeneity in management between and within centers.

There are, however, limitations to this work. Limitations are inherent to a retrospective studies. Some data could not be retrieved, such as addiction history and amount of alcohol intake at the time of relapse. Importantly, reassessment of alcohol consumption was not systematically collected or if collected, not in a standardised manner, suggesting the urgent need for standardisation of data recorded regarding alcohol intake. Also data only relate the practices of two centers and the small number of patient with proven relapse of alcohol consumption during the waiting time period limited statistical power on predictive factors and survival.

Our results however highlight the need to improve data collection on patient alcohol history and fears concerning the transplant project in order to identify the most vulnerable candidates tailor the management of patients according to their needs, in order to improve the long-term outcomes of liver transplantation in ALD patients (15).

CONCLUSION

In this study, proven alcohol relapse concerned almost ten percent of patients awaiting liver transplantation for alcohol-related liver disease. Nearly a quarter of the patients with alcohol relapse during the waiting time period were uncovered by a biological testing the day of a call for liver transplant. Alcohol relapse during the waiting time period was associated with the alcohol relapse post-transplant. Consequently, improving screening for alcohol consumption relapse is critical and should be associated with multidisciplinary management, including addiction specialist in the transplant team. Prospective studies are ongoing to investigate the impact of enhanced addiction support on the risk of alcohol consumption relapse before and after liver transplantation and impact on survival.

THÈSE SOUTENUE PAR : Léa ABRIAL

TITRE :

Impact et prévalence de la reprise d'une consommation d'alcool en attente de transplantation hépatique pour maladie du foie liée à l'alcool.

CONCLUSION :

Une période de sevrage est requise avant transplantation hépatique (TH) pour maladie du foie liée à l'alcool (MFLA). Certains patients re-consommation de l'alcool pendant la période d'attente et les modalités de dépistage de la re-consommation, ainsi que sa prise en charge, ne sont pas codifiées. L'objectif de cette étude était de décrire la prévalence de la re-consommation d'alcool pendant la période d'attente et l'impact sur le projet de TH.

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective bi-centrique ayant inclus tous les patients inscrits sur liste d'attente de TH pour MFLA, dans les centres de Grenoble et Lyon, entre Janvier 2014 et Décembre 2018. Les patients ayant été transplantés lors de la même hospitalisation que la découverte de la MFLA étaient exclus. Une re-consommation avérée (RCA) était définie par toute consommation d'alcool pendant la période d'attente, mise en évidence à l'interrogatoire et/ou par dépistage biologique (alcoolémie et/ou alcoolurie positive), incluant le jour de la TH.

Quatre cent vingt-six patients ont été inclus. Une RCA sur liste était observée chez 41 patients (9,6%), avec un délai médian de 6,2 mois (IQR 2,8;14,4) après inscription. La re-consommation était considérée comme ponctuelle chez 19 patients et quotidienne chez 14 (donnée manquante chez 8 patients). Dans 10 cas (24%) la RCA était objectivée lors d'un appel à la greffe, annulant l'intervention dans 7 cas. Une consultation en addictologie a été proposée à 29 patients (70%) ; 30 (73%) ont été mis ou maintenus en contre-indication temporaire en lien avec la re-consommation. La re-consommation d'alcool pendant la période d'attente était associée à la durée d'attente (OR 1,07 IC95% 1,04;1,1; $p < 0,001$) et à la catégorie socio-professionnelle intermédiaire et employé-ouvrier par rapport à artisan-commerçant-chef d'entreprise (OR 6,39 IC95% 1,93;22,74 ; $p = 0,003$ et 5,83 IC95% 1,79;20,68; $p = 0,004$). Les anciens fumeurs présentaient un moindre risque (OR 0,23 IC95% 0,07;0,77; $p = 0,02$). Parmi les re-consommateurs, 6 (15%) étaient sortis de liste pour RCA pendant la période d'attente et 14 (34%) pour aggravation ou décès. Un retour à l'abstinence a été noté chez 23 patients (56%).

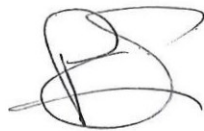
Au cours du suivi, 272 patients ont été transplantés dont 16 patients après une RCA pendant la période d'attente. La RCA pendant la période d'attente était associée à un risque de re-consommation d'alcool post greffe (OR 6,36 IC95% 1.61-26.93; $p < 0,009$). Il n'y avait pas d'impact de la RCA sur la survie à 5 ans post transplantation.

Dans ce travail, la re-consommation avérée d'alcool pendant la période d'attente de TH concernait 9,6% des patients inscrits pour MFLA et la prise en charge était très hétérogène. La re-consommation était associée à un sur-risque de reprise de consommation d'alcool après TH. Ces résultats suggèrent le besoin d'un dépistage systématique de la consommation d'alcool et une prise en charge addictologique active des patients en attente de TH pour MFLA.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 18/02/23

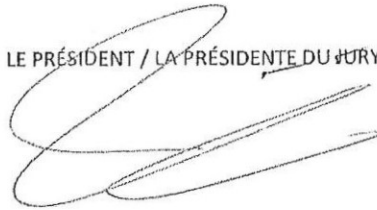
LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE



Pr Olivier PALOMBI

Pr Olivier PALOMBI
Doyen de l'UFR de Médecine
Par délégation
du Président de l'UFR

LE PRÉSIDENT / LA PRÉSIDENTE DU JURY



Pr Thomas DECAENS

BIBLIOGRAPHICAL REFERENCES

1. Liver [Internet]. [cited 2022 Jul 19]. Available from: https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2019/Liver.aspx
2. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 [Internet]. [cited 2023 Aug 18]. Available from: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/05-foie/synthese.htm>
3. Mackie J, Groves K, Hoyle A, Garcia C, Garcia R, Gunson B, et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: a retrospective analysis of survival, recidivism, and risk factors predisposing to recidivism. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2001 May;7(5):418–27.
4. 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 Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2007 Feb;13(2):197–205.
5. Cuadrado A, Fábrega E, Casafont F, Pons-Romero F. Alcohol recidivism impairs long-term patient survival after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2005 Apr;11(4):420–6.
6. Donnadieu-Rigole H, Perney P, Ursic-Bedoya J, Faure S, Pageaux GP. Addictive behaviors in liver transplant recipients: The real problem? *World J Hepatol.* 2017 Aug 8;9(22):953–8.
7. Fuller RK. Definition and diagnosis of relapse to drinking. *Liver Transplant Surg Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 1997 May;3(3):258–62.
8. Lucey MR. Liver transplantation for alcoholic liver disease: past, present, and future. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2007 Feb;13(2):190–2.
9. Faure S, Herrero A, Jung B, Duny Y, Daures JP, Mura T, et al. Excessive alcohol consumption after liver transplantation impacts on long-term survival, whatever the primary indication. *J Hepatol.* 2012 Aug;57(2):306–12.
10. Weinrieb RM, Van Horn DHA, Lynch KG, Lucey MR. A randomized, controlled study of treatment for alcohol dependence in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2011 May;17(5):539–47.
11. Donnadieu-Rigole H, Olive L, Nalpas B, Winter A, Ursic-Bedoya J, Faure S, et al. Follow-Up of Alcohol Consumption After Liver Transplantation: Interest of an Addiction Team? *Alcohol Clin Exp Res.* 2017 Jan;41(1):165–70.
12. Thursz M, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Moreno C, Spahr L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018 Jul;69(1):154–81.
13. Avis d'experts relatif à l'évolution du discours public en matière de consommation d'alcool en France organisé par Santé publique France et l'Institut national du cancer [Internet]. [cited 2023 Apr 9]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/liste-des-actualites/avis-d-experts-relatif-a-l-evolution-du-discours-public-en-matiere-de-consommation-d-alcool-en-france-organise-par-sante-publique-france-et-l-insti>
14. Ursic-Bedoya J, Dumortier J, Altwegg R, Belkacemi M, Vanlemmens C, Dharancy S, et al. Alcohol Consumption the Day of Liver Transplantation for Alcohol-Associated Liver Disease Does Not Affect Long-Term Survival: A Case-Control Study. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2021 Jan;27(1):34–42.
15. Lim J, Curry MP, Sundaram V. Risk factors and outcomes associated with alcohol relapse after liver transplantation. *World J Hepatol.* 2017 Jun 18;9(17):771–80.

APPENDIX

Table 1. Patient's characteristics (N=426)

	PRAC during waiting period	No PRAC during waiting period	p. value
Center %			
Grenoble	36.6	44.2	0.353
Lyon	63.4	55.8	
Socio-demographic			
Men %	82.9	87.5	0.554
Age, years, mean (SD)	55.8. (±8.8)	58.2. (±6.8)	0.139
Main occupational status %			0.011
Craftsman, shopkeeper, company director	27.8	54.0	
Production and farmer	5.6	7.0	
Executive, higher intellectual profession	8.3	2.9	
Intermediate occupation	30.6	13.7	
Employee	25.0	18.8	
Worker	2.8	3.5	
Partner % yes	56.4	66.4	0.212
Children % yes	78.4	77.4	0.493
Addictology			
Smoking %			0.002
Never	25.6	15.9	
Current	53.9	34.8	
Former	20.5	49.3	
Pre-transplant addictology consultation %	50.0	41.5	0.301
Abstinence duration before registration, months, median (p25; p50)	8.8 (4.8 ;13.7)	10.7 (5.8; 25.1)	0.056
Comorbidities			
Psychiatric disorder %			0.363
Depressive disorder	19.5	14.2	
Psychotic disorder	2.4	1.3	
Hypertension %	26.8	34.3	0.337
Diabetes %	24.4	32.2	0.305
Body mass index, mean	25.0	26.0	0.095
Associated liver diseases %			
No	61.0	66.8	0.321
Dysmetabolic	17.1	20.3	
Viral	17.1	8.1	
Other	2.4	1.6	
Several liver co-morbidities	2.4	3.4	
Associated hepatocellular carcinoma	56.1	50.9	0.527
Liver disease severity			
MELD, median (p25; p50)	13.0 (9.0; 18.0)	15.0 (10.0; 23.0)	0.217
Transplantation indication %			
Cirrhosis decompensation	43.9	50.9	0.394
Hepatocellular carcinoma	56.1	49.1	
Duration on waiting list, months, median (p25; p50)	14.2 (7.5; 36.1)	6.2 (1.7 ;12.1)	<0.001
Biological test for PRAC %			<0.001
No	19.5	47.8	
Once	14.6	22.6	
Several	65.9	29.6	
Non-LT list exit status %			<0.001
Aggravation other than illness	12.2	9.4	
Improvement	4.9	3.6	
On hold	7.3	2.6	
Deceased	22.0	17.4	
Patient's personal decision	0.0	0.5	
Linked to proven alcohol relapse	14.6	0.0	
Liver transplantation %	39.0	66.5	<0.001
Post-LT follow-up time, months, median (p25; p50)	52.8 (35.3; 69.6)	52.7 (33.2; 66.8)	0.758
Alcohol relapse post LT %	57.1	17.8	0.002

SD standard deviation, PRAC proven relapse of alcohol consumption, LT liver transplantation, IQR interquartile range, MELD Model End-Stage Liver Disease

Table 2. Alcohol relapse on waiting period and treatment. (N=41)

Pattern of alcohol relapse, median (IQR)	
Time between listing and relapse, months	6.2 (2.8; 11.4)
Time between withdrawal and relapse, months, (7% MD)	19 (9.8; 37.0)
Consumption, n (%)(on 33 patients)*	
Occasional	19 (57.6)
Daily	14 (42.4)
Discovery method, n (%)	
Interview +/- biological	18 (43.9)
Biological alone, except the day of call transplant	11 (26.8)
Biology the day of call transplant	10 (24.4)
Incidental discoveries	2 (4.9)
Addiction treatment, n (%)	
Proposition of addiction counselling	30 (73.2)
Effective addiction counselling	23 (56.1)
1	9 (22.0)
>1	14 (34.1)
TCl for liver transplantation for PRAC, n (%)	
Set up or continuation, n (%)	28 (68.2)
Duration, months, mean (SD)	13.5 (13.2)
Return to abstinence (on 32 patients)**	
No or 2 nd relapse during the waiting period, n (%)	17 (53.1)
Yes n (%)	15 (46.9)
Time between return to abstinence and lift TCl, months, median (IQR)	5.1 (2.2; 7.3)
Reason for delisting, n (%)	
Worsening	5 (12.2)
Improvement	2 (4.9)
Still on waiting period for LT	3 (7.3)
Deaths	9 (22.0)
Liver transplantation	16 (39.0)
Alcohol relapse	6 (14.6)

TCl: temporary contraindication, LT: liver transplant, PRAC: Proven relapse of alcohol consumption, MD: missing data. IQR interquartile range, SD: standard deviation.

*After exclusion of 8 patients with missing data

** After exclusion of 3 patients transplanted with positive testing and 6 patients with missing data.

Table 3. Factors associated with proven alcohol relapse during the waiting time period list (N=426)

	Univariate				Multivariate		
	OR	95% CI	p.value	global p.value	ORa	95% CI	p.value
Center (ref : Grenoble)	1,37	[0,71;2,73]	0,354		1,82	[0,74;4,76]	0,205
Gender (ref : men)	1,45	[0,56;3,27]	0,405		0,9	[0,27;2,66]	0,858
Age (in years)	0,96	[0,92;1]	0,04		0,99	[0,93;1,06]	0,763
Main occupational status (ref : see footnote)							
Production and farmer	1,54	[0,23;6,33]	0,595		1,77	[0,13;12,12]	0,605
Executive, higher intellectual profession	5,63	[1,12;22,61]	0,02	0,018	6,18	[0,75;36,7]	0,055
Intermediate occupation	4,32	[1,72;11,03]	0,002		6,39	[1,93;22,74]	0,003
Employee/worker	2,41	[0,95;6,13]	0,06		5,83	[1,79;20,68]	0,004
Partner (ref : yes)	0,65	[0,34;1,29]	0,215				
Children (ref : yes)	1,06	[0,49;2,56]	0,89				
Smoking (ref : never)							
Current	0,96	[0,43;2,25]	0,923	0,002	0,9	[0,32;2,64]	0,839
Former	0,26	[0,09;0,68]	0,006		0,23	[0,07;0,77]	0,017
Addiction counselling in pre-LT assessment (ref : yes)	1,41	[0,73;2,72]	0,303				
Length of abstinence at listing (in months)	0,98	[0,96;1]	0,081		0,99	[0,96;1]	0,193
Past or present mental disorder (ref : never)							
Depressive disorder	1,49	[0,61;3,27]	0,344	0,570			
Psychotic disorder	2,01	[0,1;12,99]	0,529				
Current high blood pressure (ref : yes)	0,7	[0,33;1,41]	0,338				
Current type 1 or 2 diabetes (ref : yes)	0,68	[0,31;1,38]	0,308				
Body mass index	0,96	[0,89;1,02]	0,203				
Liver co-morbidity (ref : no)							
Dysmetabolic	0,92	[0,36;2,11]	0,857				
Viral	2,32	[0,87;5,58]	0,072	0,495			
Other	1,71	[0,09;10,59]	0,625				
Several	0,79	[0,04;4,23]	0,825				
Past or present hepatocellular cancer (ref : yes)	1,23	[0,65;2,38]	0,528				
MELD score	0,96	[0,92;1,01]	0,11		0,99	[0,93;1,04]	0,639
LT indication (ref : cirrhosis decompensation)	1,33	[0,69;2,56]	0,395				
Time on waiting period (in months)	1,06	[1,04;1,08]	<0,001		1,07	[1,04;1,1]	<0,001

LT: liver transplantation; MELD: Model End-Stage Liver Disease; OR: Odds Ratio; 95% CI : 95% confidence interval; ORa: Adjusted Odds Ratio.

Ref: reference. Main occupational status reference: Craftsmen, shopkeeper, company director

Table 4. Association between waiting period length and proven alcohol relapse during the waiting time period (N=426)

	Alcohol relapse on waiting period		Univariate analysis			
	No	Yes				
Waiting time duration	%	%	<i>p</i> -value	OR	95% CI	<i>p</i> -value
<6 months	47	12.2		1 (reference)		
6-12 months	25.7	31.7	<0,001	4.75	[1.74-15.17]	0,004
≥12 months	27.3	56.1		7.93	[3.16-24.17]	<0,001

95% CI: 95% confidence interval; OR: Odds Ratio

Table 5. Factors associated with post-transplant alcohol relapse (N=244)

	Univariate				Multivariate		
	OR	95% CI	<i>p</i> -value	global <i>p</i> -value	ORa	95% CI	<i>p</i> -value
Center (ref : Grenoble)	0.78	[0.41;1.49]	0.445	0.363	1.74	[0.57;5.2]	0.324
Gender (ref : men)	0.37	[0.09;1.11]	0.117		0.26	[0.06;0.86]	0.047
Age (in years)	0.95	[0.9;0.99]	0.012		0.96	[0.91;1.01]	0.09
Main occupational status (ref : see footnote)							
Production and farmer	0.48	[0.07;1.88]	0.352				
Executive, higher intellectual profession	0.48	[0.02;2.89]	0.501				
Intermediate occupation	1.36	[0.57;3.13]	0.47				
Employee/worker	0.7	[0.27;1.67]	0.443				
Partner (ref : yes)	0.85	[0.44;1.67]	0.631				
Children (ref : yes)	0.61	[0.3;1.31]	0.193			0.56	[0.24;1.32]
Smoking (ref : never)							
Current	0.77	[0.33;1.83]	0.549				
Former	0.64	[0.28;1.47]	0.279				
Addiction counselling in pre-LT assessment (ref : yes)	0.62	[0.32;1.18]	0.152		0.35	[0.11;1.09]	0.065
Length of abstinence at listing (in months)	0.96	[0.93;0.98]	0.007		0.95	[0.91;0.98]	0.013
Past or present mental disorder (ref : never)	0.42	[0.12;1.13]	0.119		0.24	[0.06;0.81]	0.035
Current high blood pressure (ref : yes)	0.62	[0.29;1.26]	0.204				
Current type 1 or 2 diabetes (ref : yes)	0.48	[0.21;0.99]	0.056		0.73	[0.3;1.72]	0.485
Body mass index	0.97	[0.9;1.03]	0.352				
Liver co-morbidity (ref : no)				0.727			
Dysmetabolic	0.64	[0.26;1.42]	0.297				
Viral	0.74	[0.2;2.12]	0.605				
Other / Several	0.78	[0.12;3.21]	0.759				
Past or present hepatocellular cancer (ref : yes)	1.03	[0.55;1.94]	0.924				
MELD score	1.03	[0.99;1.07]	0.167		1.03	[0.98;1.08]	0.249
Liver transplant indication (ref : cirrhosis decompensation)	0.81	[0.42;1.51]	0.503				
Time on waiting period (in months)	0.99	[0.95;1.02]	0.587				
Alcohol relapse on waiting period	6.15	[2.03;19.59]	0.001		6.36	[1.61;26.93]	0.009

LT: liver transplantation; MELD: Model End-Stage Liver Disease; OR: Odds Ratio; 95% CI : 95% confidence interval; ORa: Adjusted Odds Ratio. Ref: reference. Main occupational status reference: Craftsmen, shopkeeper, company director

Table 6. Factors associated with the risk of death in the transplanted population, starting from the date of transplantation (N=272), using a Cox model

	Univariate				Multivariate		
	HR	95% CI	p.value	global p.value	HRa	95% CI	p.value
Center (ref : Grenoble)	0.8	[0.51;1.27]	0.343		1.17	[0.61;2.27]	0.635
Gender (ref : men)	1.08	[0.55;2.09]	0.831		1.33	[0.66;2.69]	0.42
Age (in years)	1.04	[1;1.07]	0.056		1.03	[0.99;1.07]	0.161
Main occupational status (ref : see footnote)							
Farmers	1.07	[0.45;2.53]	0.885				
Managers, higher intellectual professions and intermediate professions	0.63	[0.31;1.26]	0.192				
Employees/workers	0.76	[0.41;1.44]	0.407				
Partner (ref : yes)	1.58	[0.94;2.67]	0.086		1.46	[0.86;2.5]	0.163
Children (ref : yes)	0.84	[0.49;1.45]	0.535				
Smoking (ref : never)							
Current	1.51	[0.75;3.06]	0.253				
Former	1.47	[0.75;2.9]	0.261				
Addiction counselling in pre-LT assessment (ref : yes)	0.85	[0.54;1.35]	0.494				
Length of abstinence at listing (in months)	1	[1;1.01]	0.256				
Past or present mental disorder (ref : never)	0.8	[0.41;1.56]	0.511				
Current high blood pressure (ref : yes)	1.29	[0.8;2.07]	0.301				
Current type 1 or 2 diabetes (ref : yes)	0.96	[0.58;1.57]	0.859				
Body mass index	1.03	[0.99;1.08]	0.189		1.02	[0.98;1.07]	0.319
Liver co-morbidity (ref : no)							
Dysmetabolic	1.83	[1.09;3.08]	0.023		1.73	[0.99;3.02]	0.055
Viral	1.07	[0.45;2.51]	0.885		0.92	[0.32;2.64]	0.88
Other	4.57	[1.41;14.84]	0.011		5.31	[1.58;17.83]	0.007
Several	1.39	[0.43;4.48]	0.586		1.57	[0.46;5.4]	0.476
Past or present hepatocellular cancer (ref : yes)	1.22	[0.77;1.93]	0.395				
MELD score	1	[0.97;1.03]	0.875				
Liver transplant indication (ref : cirrhosis decompensation)	1.26	[0.8;1.98]	0.327				
Time on waiting period (in months)	1.01	[0.99;1.04]	0.278				
Alcohol relapse on waiting period	1.15	[0.41;3.22]	0.794		1.58	[0.55;4.53]	0.399
Post-transplant alcohol relapse	0.74	[0.35;1.59]	0.444				

HR: Hazard Ratio; HRa: Adjusted Hazard Ratio; LT: liver transplantation; MELD: Model End-Stage Liver Disease; OR: Odds Ratio; 95% CI : 95% confidence interval; ORa: Adjusted Odds Ratio. Ref: reference. Main occupational status reference: Craftsmen, shopkeeper, company director

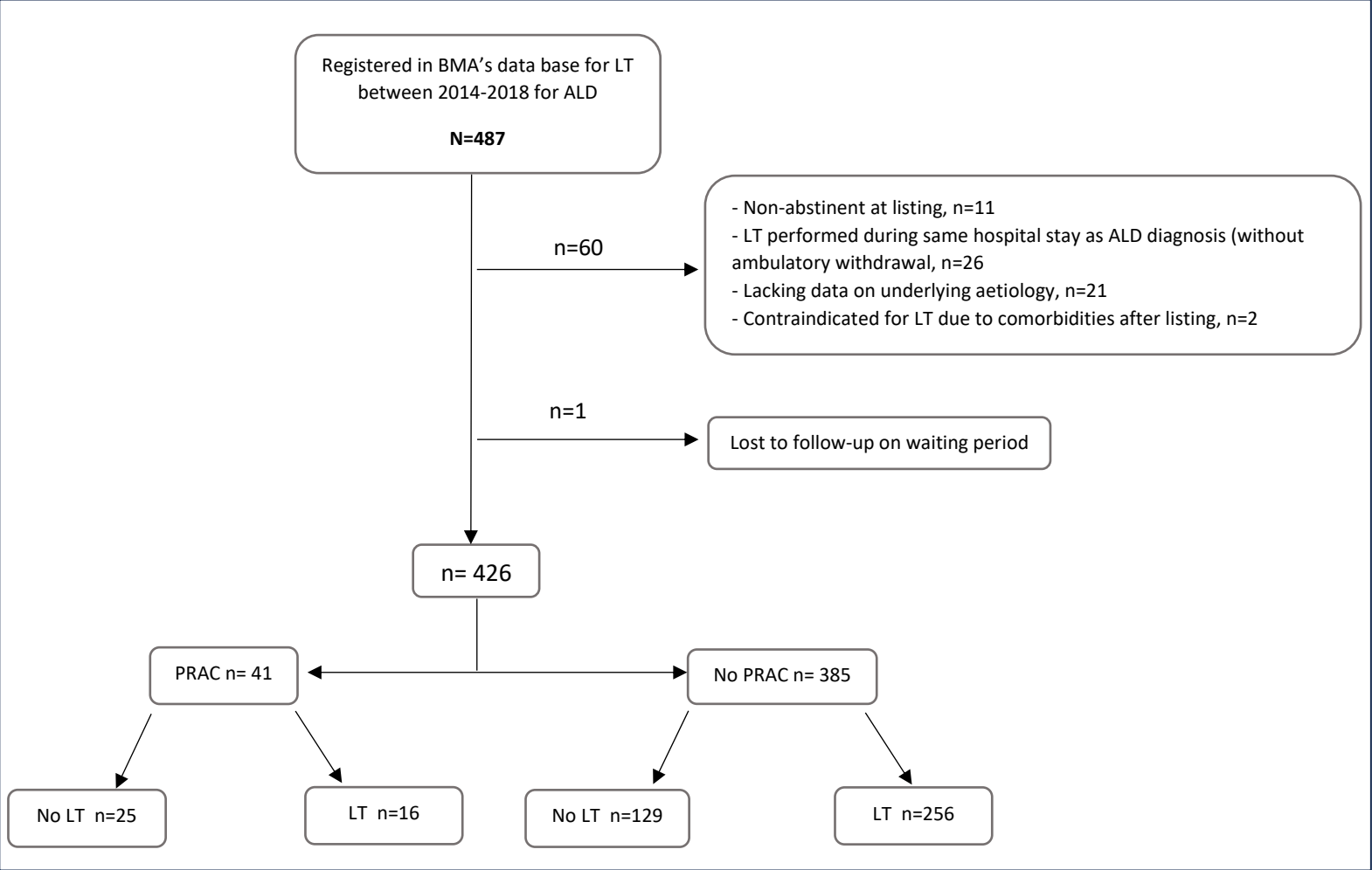
Table 7. Factors associated with proven alcohol relapse during the waiting time period, excluding patients who did not have a bioassay (N=242)

	Univariate			global p.value	Multivariate		
	OR	95% CI	p.value		ORa	95% CI	p.value
Center (ref : Grenoble)	0.32	[0.15;0.67]	0.002		0.58	[0.14;2.26]	0.436
Gender (ref : men)	1.22	[0.46;2.88]	0.665		0.59	[0.17;1.83]	0.382
Age (in years)	0.98	[0.93;1.02]	0.309		1.02	[0.95;1.09]	0.635
Main occupational status (ref : see footnote)							
Production and farmer	1.12	[0.16;4.81]	0.891		1.86	[0.15;13.62]	0.574
Executive, higher intellectual profession	4.2	[0.79;18.8]	0.067		4.96	[0.58;31.91]	0.102
Intermediate occupation	3.42	[1.31;9.1]	0.012		6	[1.71;22.85]	0.006
Employee/worker	2.71	[1.02;7.23]	0.044		6.66	[1.89;25.95]	0.004
Partner (ref : yes)	0.73	[0.36;1.47]	0.369				
Children (ref : yes)	1.02	[0.45;2.54]	0.961				
Smoking (ref : never)							
Current	0.77	[0.33;1.9]	0.563		0.87	[0.3;2.69]	0.799
Former	0.24	[0.09;0.67]	0.007		0.27	[0.07;1.01]	0.053
Addiction counselling in pre-LT assessment (ref : yes)	0.58	[0.29;1.15]	0.118		0.86	[0.26;3.06]	0.803
Length of abstinence at listing (in months)	0.98	[0.95;1]	0.054		0.98	[0.96;1]	0.164
Past or present mental disorder (ref : never)	1.29	[0.51;2.94]	0.837				
Current high blood pressure (ref : yes)	0.75	[0.34;1.55]	0.453				
Current type 1 or 2 diabetes (ref : yes)	0.62	[0.27;1.29]	0.219				
Body mass index	0.95	[0.87;1.02]	0.143		0.98	[0.88;1.07]	0.622
Liver co-morbidity (ref : no)							
Dysmetabolic	0.7	[0.26;1.64]	0.433				
Viral	1.55	[0.56;3.89]	0.366	0.676			
Other	2.44	[0.11;26.43]	0.473				
Several	0.81	[0.04;5.05]	0.851				
Past or present hepatocellular cancer (ref : yes)	1.02	[0.52;2.02]	0.965				
MELD score	0.98	[0.94;1.03]	0.529				
Liver transplant indication (ref : cirrhosis decompensation)	1.22	[0.62;2.41]	0.571				
Time on waiting period (in months)	1.05	[1.03;1.08]	<0.001		1.06	[1.03;1.1]	<0.001

LT: liver transplantation; MELD: Model End-Stage Liver Disease; OR: Odds Ratio; 95% CI : 95% confidence interval; ORa: Adjusted Odds Ratio.

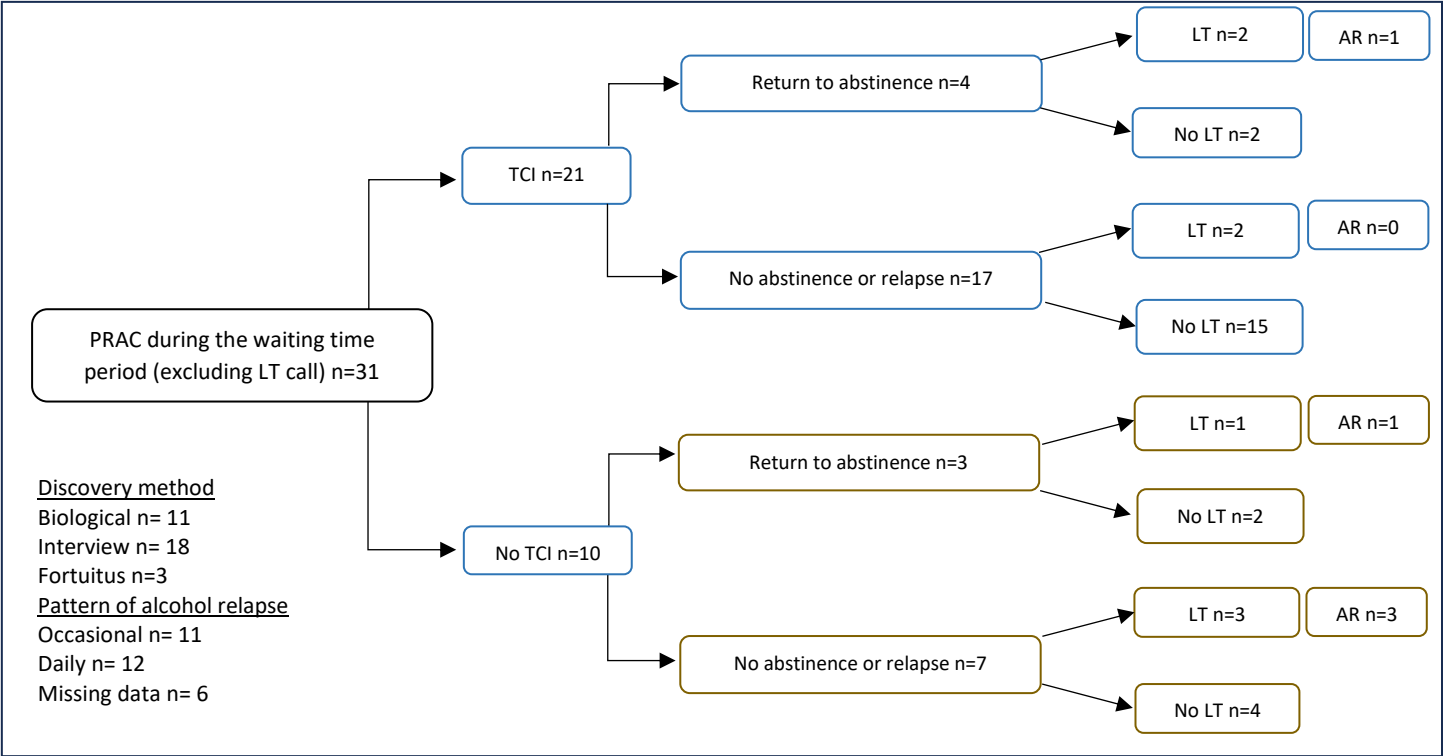
Ref: reference. Main occupational status reference: Craftsmen, shopkeeper, company director

Figure 1. Flowchart



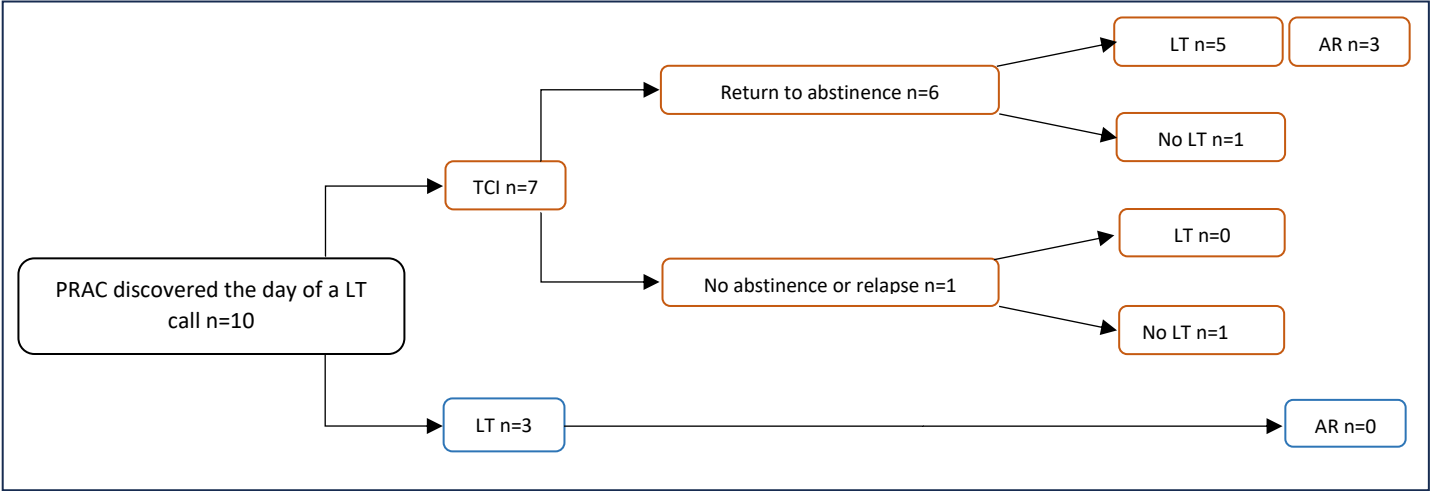
BMA: biomedicine agency; LT: liver transplantation; ALD alcohol liver disease; PRAC: proven relapse of alcohol consumption

Figure 2. Outcomes of patients with proven alcohol relapse during the waiting time period excluding patients only with positive testing the day of a call for LT (N=31)



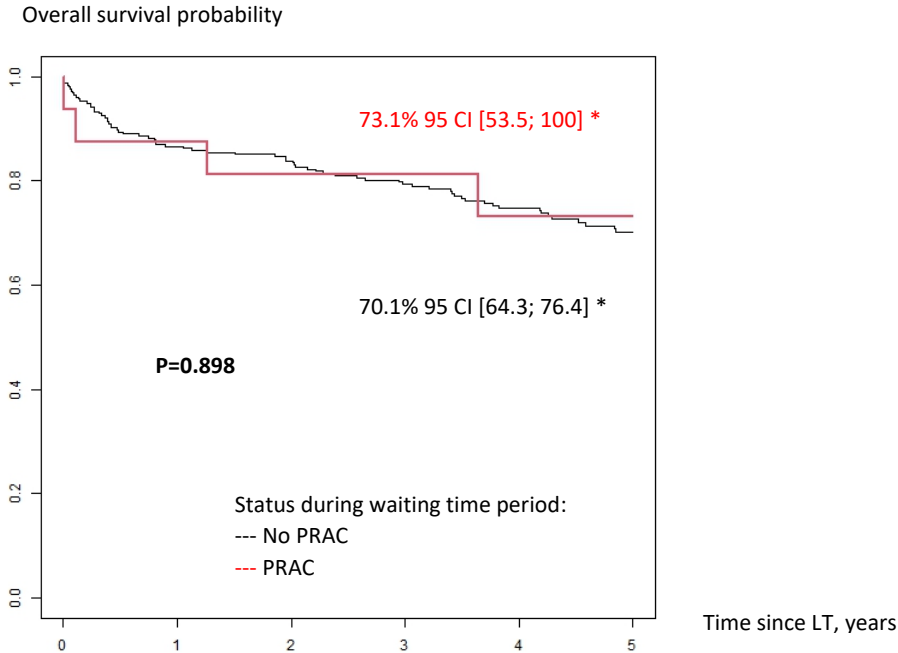
PRAC: Proven relapse of alcohol consumption; LT: liver transplantation; TCI temporary contraindication, AR alcohol relapse

Figure 3. Outcomes of patients with alcohol relapse during the waiting time period discovered the day of a call for LT (N=10)



PRAC: Proven relapse of alcohol consumption; LT: liver transplantation; TCI temporary contraindication, AR alcohol relapse

Figure 4. Probability of survival for the transplanted population stratified according to proven alcohol relapse consumption status during the waiting time period



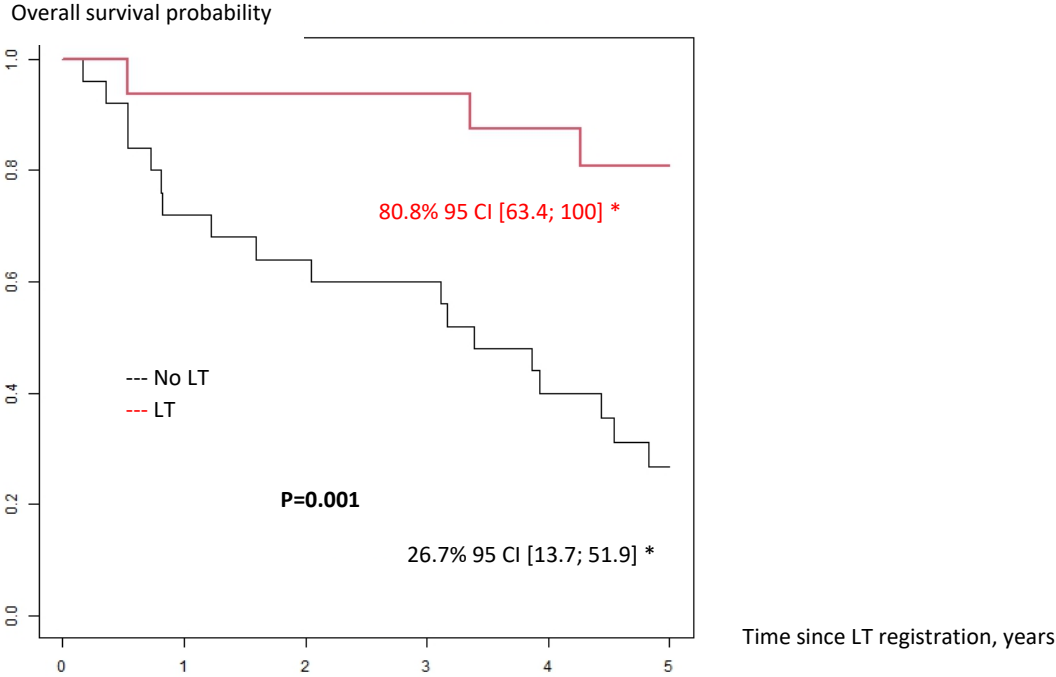
* 5-years overall survival
 CI confidence interval, PRAC proven relapse of alcohol consumption, LT liver transplantation

Time since LT	Proven relapse of alcohol during waiting time period			
	No n=256		Yes n=16	
	Survival probability [95% CI]	Number at risk	Survival probability [95% CI]	Number at risk
1 years	86.7 [82.6;90.9]	219	87.5 [72.7;100]	14
2 years	83.9 [79.5;88.5]	208	81.2 [64.2;100]	13
3 years	79.3 [74.5;84.5]	187	81.2[64.2;100]	12
4 years	74.8 [69.6;80.5]	145	73.1[53.5;100]	9
5 years	70.1 [64.3;76.4]	103	73.1[53.5;100]	5

95% CI : 95% confidence interval; LT : liver transplantation

P=0.898

Figure 5: Probability of survival for patient with proven alcohol relapse during the waiting time period stratified according to access to liver transplantation.



* 5-years overall survival
CI confidence interval, LT liver transplantation

Time since LT registration	Liver transplantation			
	No n=25		Yes n=16	
	Survival probability [95% CI]	Number at risk	Survival probability [95% CI]	Number at risk
1 years	72.0 [56.4;91.9]	18	93.8 [82.6;100.0]	15
2 years	64.0 [47.7;85.9]	16	93.8 [82.6;100.0]	15
3 years	60.0 [43.6;82.6]	15	93.8 [82.6;100.0]	15
4 years	40.0 [24.7;64.6]	10	87.5 [72.7;100.0]	13
5 years	26.7 [13.7;51.9]	6	80.8 [63.4;100.0]	11

95% CI : 95% confidence interval; LT : liver transplantation

P=0.001

Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”

IMPACT ET PRÉVALENCE DE LA REPRISE D'UNE CONSOMMATION D'ALCOOL EN ATTENTE DE TRANSPLANTATION HÉPATIQUE POUR MALADIE DU FOIE LIÉE À L'ALCOOL

Une période de sevrage est requise avant transplantation hépatique (TH) pour maladie du foie liée à l'alcool (MFLA). Certains patients reconsommant de l'alcool pendant la période d'attente et les modalités de dépistage de la re-consommation, ainsi que sa prise en charge, ne sont pas codifiées. L'objectif de cette étude était de décrire la prévalence de la re-consommation d'alcool pendant la période d'attente et l'impact sur le projet de TH.

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective bi-centrique ayant inclus tous les patients inscrits sur liste d'attente de TH pour MFLA, dans les centres de Grenoble et Lyon, entre Janvier 2014 et Décembre 2018. Les patients ayant été transplantés lors de la même hospitalisation que la découverte de la MFLA étaient exclus. Une re-consommation avérée (RCA) était définie par toute consommation d'alcool pendant la période d'attente, mise en évidence à l'interrogatoire et/ou par dépistage biologique (alcoolémie et/ou alcoolurie positive), incluant le jour de la TH.

Quatre cent vingt-six patients ont été inclus. Une RCA sur liste était observée chez 41 patients (9,6%), avec un délai médian de 6,2 mois (IQR 2,8 ;11,4) après inscription. La re-consommation était considérée comme ponctuelle chez 19 patients et quotidienne chez 14 (donnée manquante chez 8 patients). Chez 10 patients (24,4%) la RCA était objectivée lors d'un appel à la greffe, annulant l'intervention chez 7 patients. Une consultation en addictologie a été proposée à 30 patients (73%) ; 28 (68%) ont été mis ou maintenus en contre-indication temporaire en lien avec la re-consommation. Après ajustement, la re-consommation d'alcool pendant la période d'attente était associée à l'allongement de la durée d'attente (OR 1,06 IC95% 1,04 ;1,08 ; p<0,001) et aux catégories socio-professionnelles « intermédiaire » et « employé-ouvrier » par rapport à la catégorie « artisan-commerçant-chef d'entreprise » (OR 6,39 IC95% 1,93 ;22,74 ; p=0,003 et 5,83 IC95% 1,79 ;20,68 ; p=0,004). Les anciens fumeurs présentaient un moindre risque de RCA par rapport aux non-fumeurs (OR 0,23 IC95% 0,07 ;0,77 ; p=0,02). Parmi les re-consommateurs, 6 (15%) étaient sortis de liste pour RCA pendant la période d'attente et 14 (34%) pour aggravation ou décès. Un retour à l'abstinence a été noté chez 15 patients (47%).

Au cours du suivi, 272 patients ont été transplantés dont 16 patients après une RCA pendant la période d'attente. La RCA pendant la période d'attente était associée à un risque de re-consommation d'alcool post greffe (OR 6,36 IC95% 1,61-26,93 ; p=0,009). Il n'y avait pas d'impact de la RCA sur la survie à 5 ans post transplantation.

Dans ce travail, la re-consommation avérée d'alcool pendant la période d'attente de TH concernait 9,6% des patients inscrits pour MFLA et la prise en charge était très hétérogène. La re-consommation était associée à un sur-risque de reprise de consommation d'alcool après TH. Ces résultats suggèrent le besoin d'un dépistage systématique de la consommation d'alcool et une prise en charge addictologique active des patients en attente de TH pour MFLA.

IMPACT AND PREVALENCE OF ALCOHOL RELAPSE ON LIST BEFORE LIVER TRANSPLANTATION FOR ALCOHOLIC LIVER DISEASE

Alcohol abstinence is required before liver transplantation (LT) for alcoholic liver disease (ALD). However, some patients experience alcohol relapse during the pretransplant period. Screening procedures for relapse of alcohol consumption during the pretransplant period and management of relapse with respect to the transplant project are not standardized. The objective of this study was to describe the prevalence of alcohol consumption during the pretransplant period and impact on the LT project. This was a bi-centric retrospective cohort study including all patients listed for ALD, in two French transplant centers (Grenoble and Lyon), between January 2014 and December 2018. Patients transplanted during the same hospital stay of the ALD diagnosis and lacking a period of ambulatory abstinence were excluded. Proven relapse of alcohol consumption (PRAC) during the waiting time period was defined as any alcohol intake during the waiting period elicited either during a patient interview and/or by biological screening (positive alcohol blood and/or urinary test), including the day of LT.

Four hundred and twenty-six patients were included. PRAC during the waiting period was observed in 41 patients (9.6%), with a median delay of 6.2 months (IQR 2.8; 11.4) after LT listing. Relapse was considered casual in 19 patients and daily in 14 (missing data in 8 patients). In 10 cases (24.4 %) the PRAC was observed the day of a call for liver transplant, cancelling the procedure in 7 cases. An addiction counselling was proposed to 30 patients (73%); 28 (68%) were placed or maintained in temporary contraindication for LT due to alcohol consumption relapse. PRAC during the waiting time period was associated, in multivariate analysis with the waiting time length (OR 1.07, 95% CI 1.04; 1.1; p<0.001) and occupation ("Intermediate occupation" OR 6.39, 95% CI 1.93; 22.74, p=0.003 and "employee": OR 5.83, 95% CI 1.79; 20.68, p=0.004 compared to the "Craftsman, shopkeeper, company director" category). Former smokers had a lower risk than never smokers of PRAC during the waiting time period (OR 0.23, 95% CI 0.07; 0.77; p=0.02). Among patients experiencing PRAC, 6 (15%) had been delisted due to PRAC and 14 (34%) for worsening or death. A return to abstinence was observed in 15 patients (47%). During follow-up, 272 patients were transplanted, including 16 patients with PRAC during the waiting time period. PRAC during the waiting time period was associated with a risk of post-transplant alcohol consumption relapse (OR 6.36, 95% CI 1.61-26.93; p=0.009). No impact of PRAC during the waiting time period was observed on 5-year post-transplant survival.

In our study, proven relapse of alcohol consumption during the waiting time was observed in 9.6% of patients listed for ALD, and management was very heterogeneous. Proven relapse during the waiting time was associated with an increased risk of alcohol consumption relapse after LT. These results strongly support the need for systematic screening of alcohol consumption and active addiction counselling before liver transplantation for ALD.

Key words: Alcohol liver disease; liver transplantation; alcohol relapse