

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Evaluation de la transplantation hépatique précoce pour
hépatite alcoolique sévère: suivi à long terme de l'étude
QuickTrans**

Présentée et soutenue publiquement le 28 Octobre 2022
à 18h00 au pôle Recherche

Par Laurie FAVIER

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET

Avertissement

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

Abréviations

TH	Transplantation hépatique
HAA	Hépatite alcoolique aiguë
CDT	Transferrine Carboxy Deficiente

Sommaire

Résumé	5
Introduction	7
Matériels et méthodes	10
Schéma de l'étude et patients.....	10
Données collectées.....	12
Analyse statistique.....	13
Résultats	15
Population.....	15
Reprise de la consommation d'alcool	17
Evaluation des profils de consommation d'alcool.....	20
Survie.....	24
Complications après transplantation	26
Discussion	28
Conclusion	32
Références.....	33
Annexe	36

Résumé

Contexte : L'essai QuickTrans a permis de montrer un bénéfice de survie d'une stratégie de transplantation hépatique précoce pour hépatite alcoolique ne répondant pas au traitement médical. Cependant, la non-infériorité en termes de reprise de consommation d'alcool n'a pas pu être démontrée à 2 ans de la transplantation. Des données à plus long terme sont nécessaires.

Matériels et méthodes : Nous avons comparé les 3 groupes de patients qui avaient été constitués pour l'essai QuickTrans: groupe A: patients présentant une HAA sévère ne répondant pas au traitement médical et sélectionnés pour la TH précoce ; groupe B: patients inscrits sur liste de TH pour cirrhose liée à l'alcool avec un sevrage d'au moins 6 mois; groupe C: patients présentant une HAA sévère non sélectionnés pour la TH précoce. L'objectif principal était la comparaison du taux de reprise de consommation d'alcool de 2 ans à 7 ans (84 mois) après TH chez les patients transplantés des groupes A et B. Les objectifs secondaires étaient l'analyse de la survie et l'analyse des profils de consommation d'alcool.

Résultats: Le taux de reprise d'alcool, quelle que soit la quantité consommée, n'était pas différent entre les deux groupes ni au cours des 24 premiers mois (HR 1,56, IC à 95% : 0,87-2,76, p=0,13) ni entre M24 et M84 (HR 1,23, IC à 95% : 0,48-3,13, p=0,66). Le taux de première reprise de forte consommation d'alcool était plus élevé dans le groupe A (23,5%) que dans le groupe B (5,4%) au cours des 2 premières années après TH (HR= 4,86, IC à 95% : 1,78-13,2, p=0,002), mais n'était pas différente de M24 à M84 après TH entre le groupe A (34,3%) et le groupe B (16,7%) (HR= 1,17, IC à 95% : 0,44-3,07, p=0,76). La survie 7 ans après TH était similaire dans les groupes A (83,2%) et B (70%) (HR= 0,34, IC à 95% : 0,11-1,02, p=0,054).

La survie à 7 ans était plus élevée dans le groupe A (64%) que dans le groupe C (13%) (HR= 0,25, IC à 95% : 0,15-0,40, $p < 0,001$).

Conclusion : Notre étude confirme l'important bénéfice en termes de survie de la stratégie de transplantation hépatique précoce pour hépatite alcoolique sévère. La plupart des reprises d'alcool sont observées au cours des deux premières années, quel que soit le profil de consommation, ce qui suggère qu'une prise en charge addictologique précoce renforcée doit être proposée aux patients transplantés pour maladie du foie liée à l'alcool.

Introduction

L'hépatite alcoolique, dans sa forme sévère, est une pathologie grave potentiellement mortelle, pour laquelle le seul traitement validé est la corticothérapie pendant un mois (1). Malheureusement, le taux de non-réponse au traitement médical est d'environ 30 à 40%, et chez ces patients non-répondeurs, le risque de mortalité à 6 mois s'élève à environ 80% (2). Il n'existe aucune alternative thérapeutique médicamenteuse chez ces patients non-répondeurs chez qui la seule option thérapeutique pourrait être la transplantation hépatique. Cependant, le pronostic sombre de cette pathologie ne permet pas de respecter la règle des 6 mois d'abstinence de la consommation d'alcool habituellement requise avant l'inscription sur liste de transplantation hépatique (3). Il est donc nécessaire de sélectionner les patients selon d'autres critères, autres que l'abstinence de la consommation d'alcool, par exemple selon le contexte social, l'entourage familial, l'histoire de la maladie hépatique (première décompensation), ou encore le profil psychologique. En dehors de la situation de l'hépatite alcoolique sévère ne répondant pas au traitement médical, une méta-analyse portant sur 8000 patients transplantés pour maladie du foie liée à l'alcool a en effet montré que les comorbidités psychiatriques, le célibat et le tabagisme étaient des facteurs associés à un risque plus élevé de reprise de consommation d'alcool après transplantation hépatique (4).

Des scores pronostiques tels que le modèle de Lille (2) permettent désormais de mieux identifier ces patients non-répondeurs et de mieux prédire le risque de mortalité, ce qui a conduit le jury de la conférence de consensus française sur les indications de transplantation hépatique à recommander une évaluation précoce à la

transplantation chez ces patients, et à ne plus considérer la “règle des 6 mois” comme une condition nécessaire pour l’accès à la greffe (5). Le jury a proposé de mener une étude pilote afin d’évaluer la faisabilité, le bénéfice de survie apporté par la transplantation et le risque de reprise de la consommation d’alcool.

Une étude pilote franco-belge publiée en 2011 (6) a montré un bénéfice sur la survie pour les patients souffrant d’une hépatite alcoolique sévère résistant au traitement médical et bénéficiant d’une transplantation hépatique précoce (c’est-à-dire sans le respect des 6 mois d’abstinence), avec une survie à 6 mois évaluée à 77% chez les patients bénéficiant d’une transplantation hépatique précoce, contre 23% chez des patients contrôles non transplantés. Ces résultats encourageants ont été confirmés par plusieurs études récentes, principalement américaines (7–9). En raison du bénéfice de survie important apporté par la transplantation, de nombreux centres de transplantation hépatique américains et européens ont modifié leurs pratiques (10).

Cependant, le recours à la transplantation hépatique précoce pour hépatite alcoolique reste hétérogène entre les pays. Certains pays comme l’Allemagne demandent l’accord d’un comité de spécialistes pour chaque procédure de transplantation hépatique précoce (11), et d’autres pays comme le Canada considèrent toujours l’hépatite alcoolique comme une contre-indication à la transplantation (12). Cette hétérogénéité des pratiques en ce qui concerne la transplantation hépatique précoce pour hépatite alcoolique s’explique en partie par l’absence d’étude robuste prospective pour étudier notamment le taux de rechute de la consommation d’alcool en comparaison aux patients transplantés après 6 mois de sevrage.

L'essai franco-belge QuickTrans (13) a été la première étude prospective contrôlée évaluant la rechute de la consommation d'alcool après une transplantation hépatique précoce pour hépatite alcoolique (groupe A) en comparaison aux patients transplantés selon la procédure classique, c'est-à-dire après 6 mois de sevrage (groupe B). Le critère de jugement principal était la reprise de consommation d'alcool à 2 ans avec un schéma d'étude de non-infériorité. A 2 ans, le taux de reprise d'alcool des patients du groupe A par rapport à ceux du groupe B était de 33,8% et 24,7% et une différence absolue de 9,1% ([95% CI $-\infty$ to 21,1]; $p=0,45$). En raison des hypothèses statistiques, il n'a pas été possible de conclure à la non-infériorité. La survie était équivalente dans les deux groupes de patients transplantés. et les patients transplantés de manière précoce (groupe A) avaient une survie quatre fois plus élevée à 2 ans que celle des patients non transplantés. En termes de profil de consommation d'alcool, le taux de reprise d'une consommation excessive, définie par plus de 30 grammes chez la femme et 40 grammes chez l'homme, était plus important chez les patients transplantés pour hépatite alcoolique (22% contre 5%). Le suivi de cette étude portait sur les 2 ans après transplantation, et le taux de reprise d'alcool et la survie à plus long terme sont pour le moment indéterminés. Obtenir des données à plus long terme constitue un enjeu majeur pour valider formellement le bénéfice de cette procédure accélérée de transplantation par rapport à la procédure classique nécessitant une période minimale de sevrage en alcool.

L'objectif principal de notre étude a été l'évaluation à long terme de la reprise de consommation d'alcool dans les 2 groupes de patients transplantés inclus dans l'essai QuickTrans. Les objectifs secondaires ont été l'analyse de la survie entre ces mêmes groupes et celle du groupe C et l'analyse des profils de consommation d'alcool.

Matériels et méthodes

Schéma de l'étude et patients

L'essai QuickTrans est une étude prospective, contrôlée, de non-infériorité, non-randomisée, réalisée dans 19 centres de transplantation hépatique français et belges, de décembre 2012 à juin 2016.

Trois groupes de patients ont été formés: un groupe de patients hospitalisés pour une hépatite alcoolique sévère résistant au traitement médical et sélectionnés pour une transplantation hépatique précoce selon un algorithme spécifique (groupe A), un groupe de patients transplantés pour cirrhose liée à l'alcool après 6 mois d'abstinence (groupe B) ; et un groupe de patients hospitalisés pour hépatite alcoolique sévère ne répondant pas au traitement médical mais non sélectionnés pour une transplantation hépatique précoce (groupe C). Le groupe de patients contrôles historiques, détaillé dans l'étude princeps, n'a pas été retenu ici pour les données à long terme.

Le diagnostic d'hépatite alcoolique était défini par une consommation excessive d'alcool, un ictère d'apparition récente, et une confirmation histologique dans la majorité des cas. Tous les patients présentaient une forme sévère de la maladie (définie par un score de Maddrey ≥ 32 à l'admission). La non-réponse au traitement médical était définie par un score de Lille $\geq 0,45$ ou une dégradation de la fonction hépatique malgré une réponse au traitement médical (défini par un score de Lille $\leq 0,45$). Ces patients n'étaient, par définition, pas abstinents depuis plus de 6 mois.

Les patients du groupe A étaient sélectionnés pour la transplantation hépatique selon un algorithme spécialement conçu pour l'étude (Annexe 1), avec un score $\geq 220/250$.

Les patients du groupe C étaient ceux pour lesquels l'évaluation selon l'algorithme retenait un score $< 220/250$ et qui n'étaient donc pas sélectionnés pour une transplantation hépatique précoce.

Les patients affectés au groupe B étaient des patients inscrits sur liste de transplantation pour une cirrhose liée à l'alcool avec un arrêt de consommation depuis au moins 6 mois.

Les patients des 3 groupes étaient éligibles s'ils étaient âgés d'au moins 18ans.

Les critères d'exclusion pour les 3 groupes étaient une infection par le virus de l'hépatite B, de l'hépatite C, du VIH, une infection bactérienne, fongique ou virale non contrôlée, une grossesse ou un allaitement en cours.

L'essai QuickTrans a suivi les patients des 3 groupes de l'inclusion, correspondant à la date de transplantation pour les patients transplantés, jusqu'à 2 ans après transplantation.

Notre étude s'est intéressée au suivi à plus long terme des patients des 3 différents groupes inclus dans l'essai QuickTrans et toujours en vie à la fin de la période de suivi initial. Nous avons retenu une date de point à 7 ans de la transplantation, c'est-à-dire cinq ans après la fin de l'étude QuickTrans initiale.

Données collectées

Les patients ont été suivis dans chaque centre de transplantation selon des modalités propres à chaque centre, dans la majorité des cas tous les 6 mois par des consultations médicales de suivi de greffe hépatique. Le recueil des données a été réalisé majoritairement par un seul investigateur (Laurie Favier) à partir des données des courriers médicaux de suivi de greffe, issues des dossiers informatisés des patients, tous les 6 mois, de 2 ans après transplantation hépatique jusqu'à 7 ans. Dans trois centres, la saisie des données a été effectuée par l'un des investigateurs locaux.

La non-opposition a été recueillie pour l'ensemble des patients par envoi par voie postale d'un formulaire d'information avec possibilité pour les patients de nous retourner un formulaire d'opposition à l'utilisation de leurs données médicales et personnelles. Aucun patient ne s'est opposé à l'utilisation de ses données.

Le recueil des données concernant la rechute de la consommation d'alcool reposait sur les déclarations des patients concernant leur consommation d'alcool lors de chaque consultation de suivi post-greffe. Toute consommation d'alcool au cours du suivi était enregistrée. La reprise de consommation d'alcool a été définie comme toute consommation pendant au moins un jour au cours de l'ensemble de la période de suivi. La consommation excessive d'alcool a été définie comme la consommation de ≥ 30 g par jour pour les femmes et de ≥ 40 g par jour pour les hommes. Nous avons défini la fréquence de consommation d'alcool selon 5 groupes (pas de consommation, consommation ponctuelle, consommation mensuelle, consommation hebdomadaire et consommation quotidienne) et son caractère excessif ou non en 5 groupes également (pas de consommation, consommation ponctuelle non excessive,

consommation ponctuelle excessive, consommation quotidienne non excessive et consommation quotidienne excessive).

Au cours du suivi, nous avons également recueilli les items suivants : survenue de complications post-transplantation, notamment la survenue d'une récurrence de cirrhose liée à l'alcool, rejet, nécessité d'une re-transplantation, survenue de complications biliaires, vasculaires et rénales après transplantation, et survenue de cancer.

Analyse statistique

Les incidences cumulées de la première reprise de toute consommation d'alcool et de reprise de consommation excessive ont été estimées par la méthode de Kalbfleisch et Prentice en considérant le décès comme événement compétitif. Les incidences cumulées à 2 et 7 ans de la transplantation ont été rapportées avec leurs intervalles de confiance (IC) bilatéraux à 95%. Le risque de rechute d'alcool (toute rechute ou rechute forte) a été comparé entre les deux groupes A et B à l'aide d'un modèle de régression de Cox à cause spécifique, et l'importance des différences a été évaluée par le calcul du rapport de risque instantané du groupe A par rapport au groupe B (hazard ratios). Les survies globales depuis la date de transplantation (comparaison A contre B) ou depuis la date d'inclusion (comparaison A contre C) ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par un modèle de Cox, avec calcul des hazard ratios.

L'hypothèse de proportionnalité du modèle de Cox a été vérifiée graphiquement par les résidus de Schönfeld. Compte tenu d'une déviation des risques proportionnels au cours du temps pour la comparaison entre le groupe A et B pour le risque de reprise d'alcool et la mortalité, l'effet du groupe A contre B a été

estimé en introduisant un coefficient dépendant du temps dans le modèle de Cox, en considérant deux périodes de temps (0-2 ans et 2-7 ans). Toutes les analyses ont été censurées à 7 ans, et en censurant les perdus de vue à la date des dernières nouvelles.

Pour visualiser l'évolution longitudinale de la consommation d'alcool après transplantation, nous avons construit des « lasagna plots » avec comme critères la fréquence de consommation pour chaque visite semestrielle et la présence ou non d'une consommation excessive à chaque visite. Pour chaque « lasagna plot », cinq classes ont été utilisées (pour la fréquence de consommation d'alcool : pas de consommation, consommation ponctuelle, consommation mensuelle, consommation hebdomadaire, consommation quotidienne; et pour l'évaluation des consommations excessives: pas de consommation, consommation ponctuelle non excessive, consommation ponctuelle excessive, consommation quotidienne non excessive, consommation quotidienne excessive).

Les données ont été analysées avec le logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

Résultats

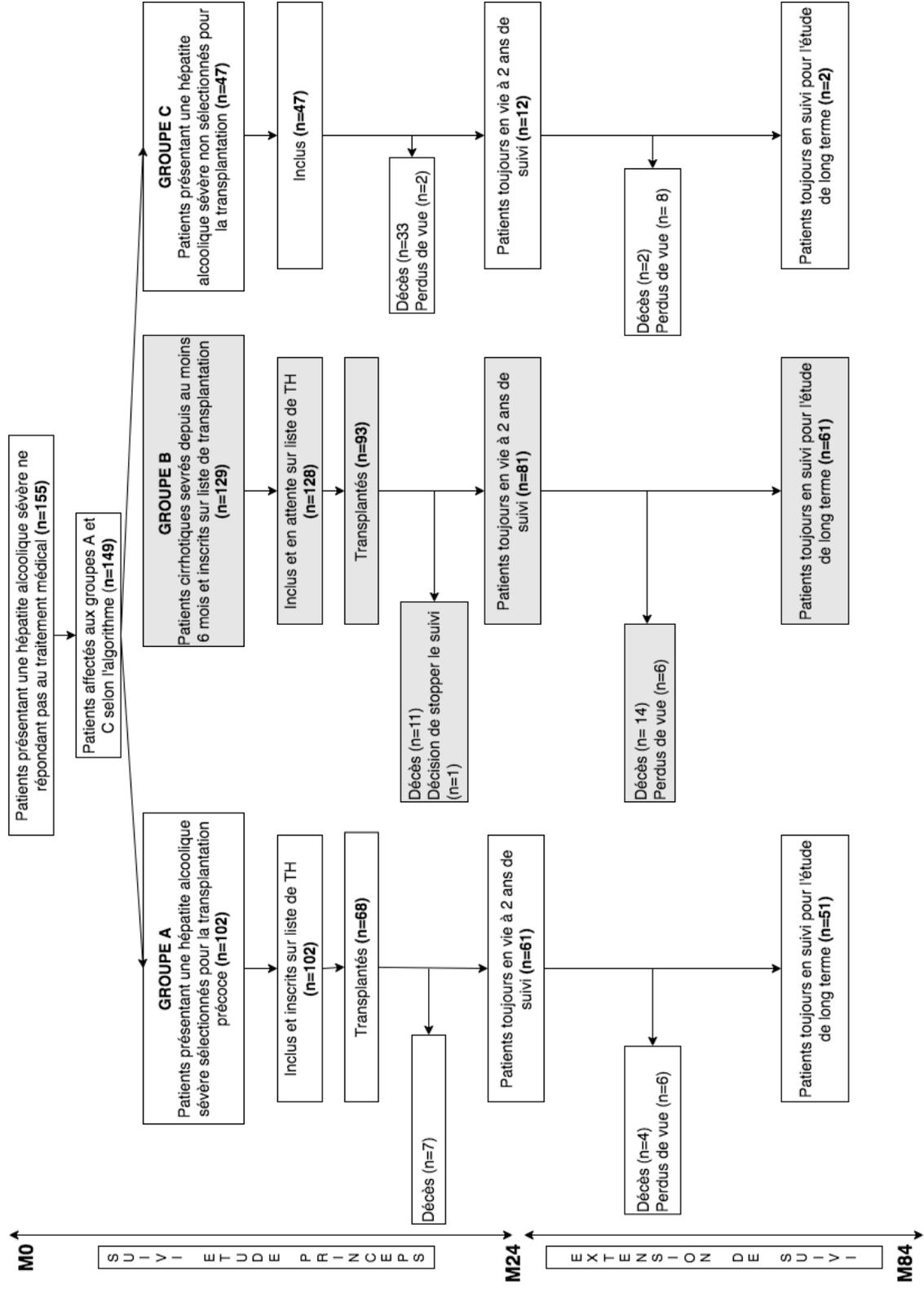
Population

Lors de l'inclusion dans l'essai QuickTrans, 149 patients hospitalisés pour hépatite alcoolique sévère ne répondant pas au traitement médical ont été inclus entre le 5 décembre 2012 et le 30 juin 2016, avec un score de Lille médian à 0,84 (Figure 1). Cent-deux de ces patients ont été sélectionnés pour une transplantation hépatique précoce après évaluation par l'algorithme (groupe A). Les 47 patients restants n'ont pas été sélectionnés pour une transplantation précoce et ont été affectés au groupe C. Le groupe B est composé de 129 patients inscrits sur liste de transplantation hépatique pour cirrhose liée à l'alcool et sevrés de toute consommation d'alcool depuis au moins 6 mois.

Parmi les patients du groupe A, 68 patients ont été transplantés avant la date de fin d'inclusion, et 61 d'entre eux étaient toujours en vie à la fin des 2 ans du suivi de l'étude initiale. Par ailleurs, 3 autres patients inclus dans le groupe A ont été transplantés après le 30 Juin 2016. Ces patients n'ont pas été inclus dans l'analyse de suivi de reprise de consommation après transplantation et ne figurent que dans l'analyse de survie (données de survie des patients censurées à la date de transplantation).

Parmi les patients du groupe B, 93 patients ont été transplantés et 81 d'entre eux étaient toujours en vie à la fin des 2 ans de suivi. De même que pour le groupe A, 6 patients ont été transplantés au cours de l'extension de suivi et ne figurent que dans l'analyse de survie (données de survie des patients censurées à la date de transplantation).

Figure 1: Flow-chart de l'étude



Parmi les 47 patients inclus dans le groupe C, un patient a finalement été transplanté devant la persistance d'une insuffisance hépatique après 6 mois de sevrage en alcool.

Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients des groupes A et B au moment de la transplantation sont représentées dans le Tableau 1.

Reprise de la consommation d'alcool

Après 7 ans de suivi après transplantation, une reprise de consommation d'alcool, quelle que soit la quantité, a été observée chez 33 patients du groupe A (48,6%, IC à 95% : 35,6-60,5) et chez 35 patients du groupe B (36,2%, IC à 95% : 26,3-46,1). En analysant plus spécifiquement le temps de survenue de la consommation, on constate que le HR de reprise n'était différent entre les deux groupes ni au cours des 24 premiers mois (HR 1,56, IC à 95% : 0,87-2,76, p=0,13) ni entre M24 et M84 (HR 1,23, IC à 95% : 0,48-3,13, p=0,66) (Figure 2).

Concernant la reprise d'une forte consommation d'alcool (plus de 30 g/j chez la femme et plus de 40 g/j chez l'homme), on constatait une incidence plus élevée au cours des 24 premiers mois dans le groupe A : 23,5 (IC à 95% : 14,2-34,2) contre 5,4% (IC à 95% : 2,0-11,5). Le HR de reprise de toute consommation importante était plus élevé dans le groupe A : 4,86 (IC à 95% : 1,78-13,2, p=0,002). A 7 ans, le taux de reprise importante d'alcool était de 34,3 (IC à 95% : 23,1-45,8) contre 16,7% (9,8-25,2). Le HR de reprise d'une consommation excessive après 24 mois n'était pas différent entre les deux groupes : HR 1,17 (IC à 95% : 0,44-3,07, p=0,76) (Figure 3).

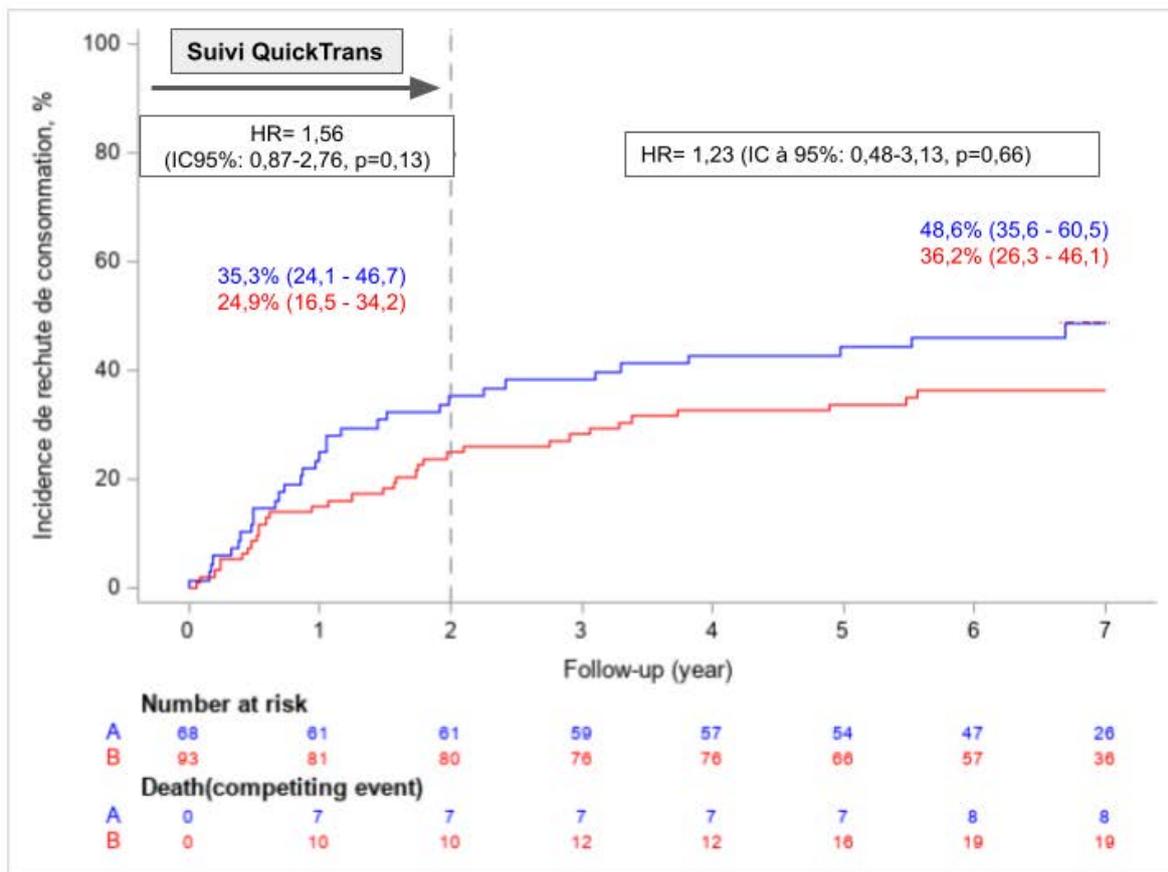
Tableau 1 : Caractéristiques des patients des groupes A et B au moment de la transplantation

Caractéristiques des patients	HAA sévère sélectionnés pour la TH précoce	Cirrhose liée à l'alcool transplantés selon la procédure classique
	(Groupe A, n=68)	(Groupe B, n=93)
Age (ans)	54 (46-59)	56 (52-60)
Sexe masculin	46/68 (67,6)	68/93 (73,1)
Consommation d'alcool (unités/jour)	12 (8-20)	0
Ascite (tout grade)	52/66 (78,8)	62/92 (67,4)
Encéphalopathie	12/66 (18,2)	11/92 (12)
Corticothérapie avant TH	65/68 (95,6)	0/93 (0)
TP (secondes)	25,4 (20,7-30,6)	22,9 (19,7-27,2)
INR¹	2,3 (1,9-2,9)	2,0 (1,8-2,4)
Leucocytes (/mm³)	16405 (12850-20955)	5500 (4110-7900)
Bilirubine (mg/dL)	24,2 (17,9-31,2)	6,1 (3,8-9,1)
Créatininémie (mg/dL)²	1,1 (0,7-1,8)	0,8 (0,6-1,2)
Albuminémie (g/L)³	28 (24-33)	31 (27-35)
ASAT (UI/L)⁴	94 (76-118)	51 (40-73)
MELD	31 (26-35)	22 (19-26)

Valeurs exprimées en nombre/nombre total (%) ou en médiane (IQR).

¹ 1 valeur manquante (Groupe B n=1); ² 3 valeurs manquantes (Groupe B, n=1); ³ 27 valeurs manquantes (Groupe B, n=13); ⁴ 4 valeurs manquantes (Groupe B, n=2).

Figure 2: Incidence cumulée de rechute de toute consommation d'alcool quelle que soit la quantité 7 ans après transplantation

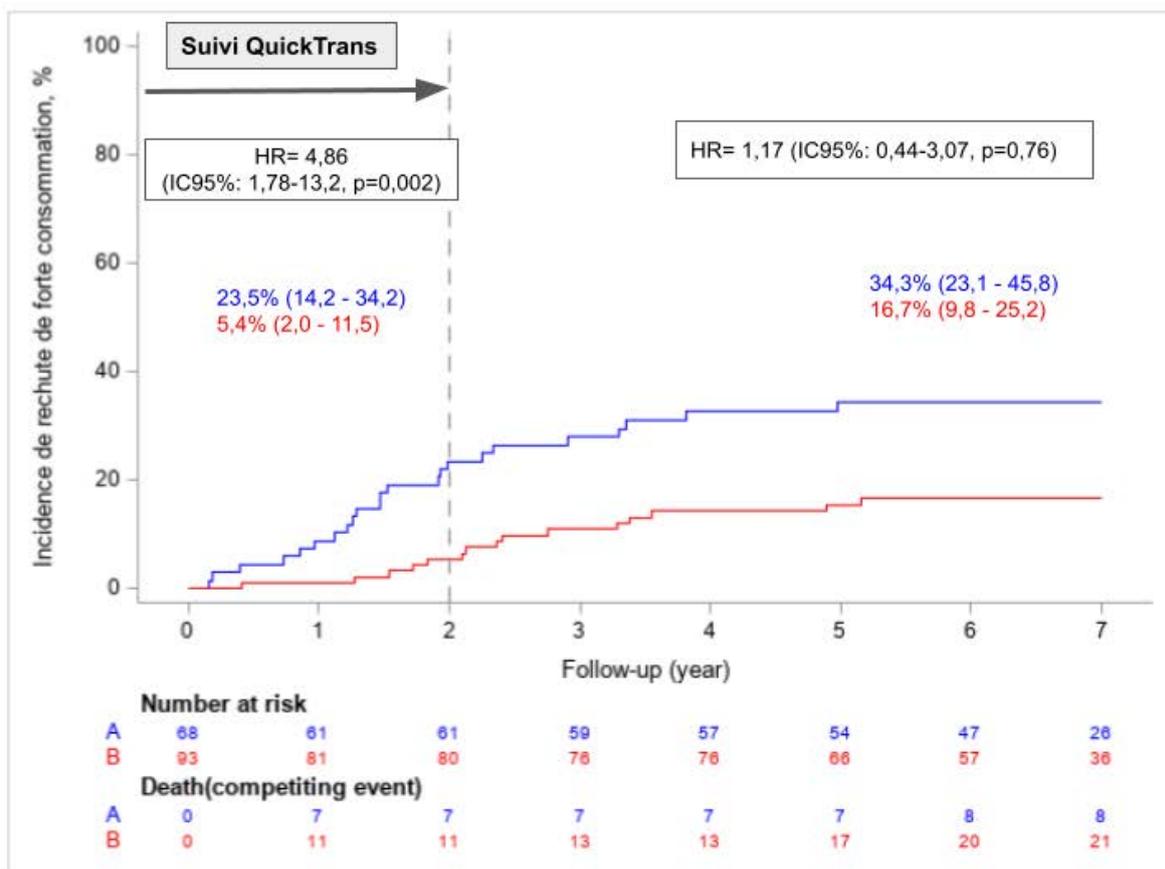


La Figure 3 montre que la plupart des reprises importantes d'alcool chez les patients du groupe A surviennent dans les deux ans suivant la transplantation. Inversement, les fortes reprises d'alcool dans le groupe B surviennent de façon plus progressive.

Pour 4 patients, la consommation d'alcool déclarée était discordante avec les données biologiques ou histologiques disponibles. En effet, 3 patients (2 patients du groupe A et 1 patient du groupe B) avaient des marqueurs biologiques de l'alcool positifs (CDT et/ou phosphatidyléthanol) et n'ont déclaré aucune rechute de consommation d'alcool au cours du suivi. Un patient du groupe A n'a déclaré qu'une

seule rechute ponctuelle mais présentait en histologie des lésions en faveur d'une consommation excessive d'alcool (lésions de stéatohépatite, nombreux hépatocytes ballonnés, corps de Mallory).

Figure 3: Incidence cumulée de rechute de forte consommation d'alcool (30 g pour les femmes, 40 g pour les hommes) 7 ans après transplantation



Evaluation des profils de consommation d'alcool

Après transplantation, les Figures 4 et 5 décrivent sous formes de « lasagna plots » l'évolution de la fréquence de consommation au cours du suivi (Figure 4) et celle de la quantité d'alcool consommée (Figure 5).

Concernant la fréquence de consommation, les patients reprenant une consommation hebdomadaire ou quotidienne ont tendance à conserver une consommation identique (hebdomadaire ou quotidienne) au cours du temps. Le nombre de patients consommateurs quotidiens apparaît plus important dans le groupe A que dans le groupe B.

Concernant la consommation excessive, on constate que les patients du groupe A ont tendance à consommer davantage que les patients du groupe B. Quel que soit le groupe, les patients ayant repris à un moment donné une consommation excessive et quotidienne ont tendance à poursuivre une consommation significative, toutefois, certains d'entre eux parviennent à réduire la consommation voire à l'arrêter.

Figure 4: “Lasagna plot” de la fréquence de consommation d’alcool longitudinale déclarée à chaque visite au cours du suivi

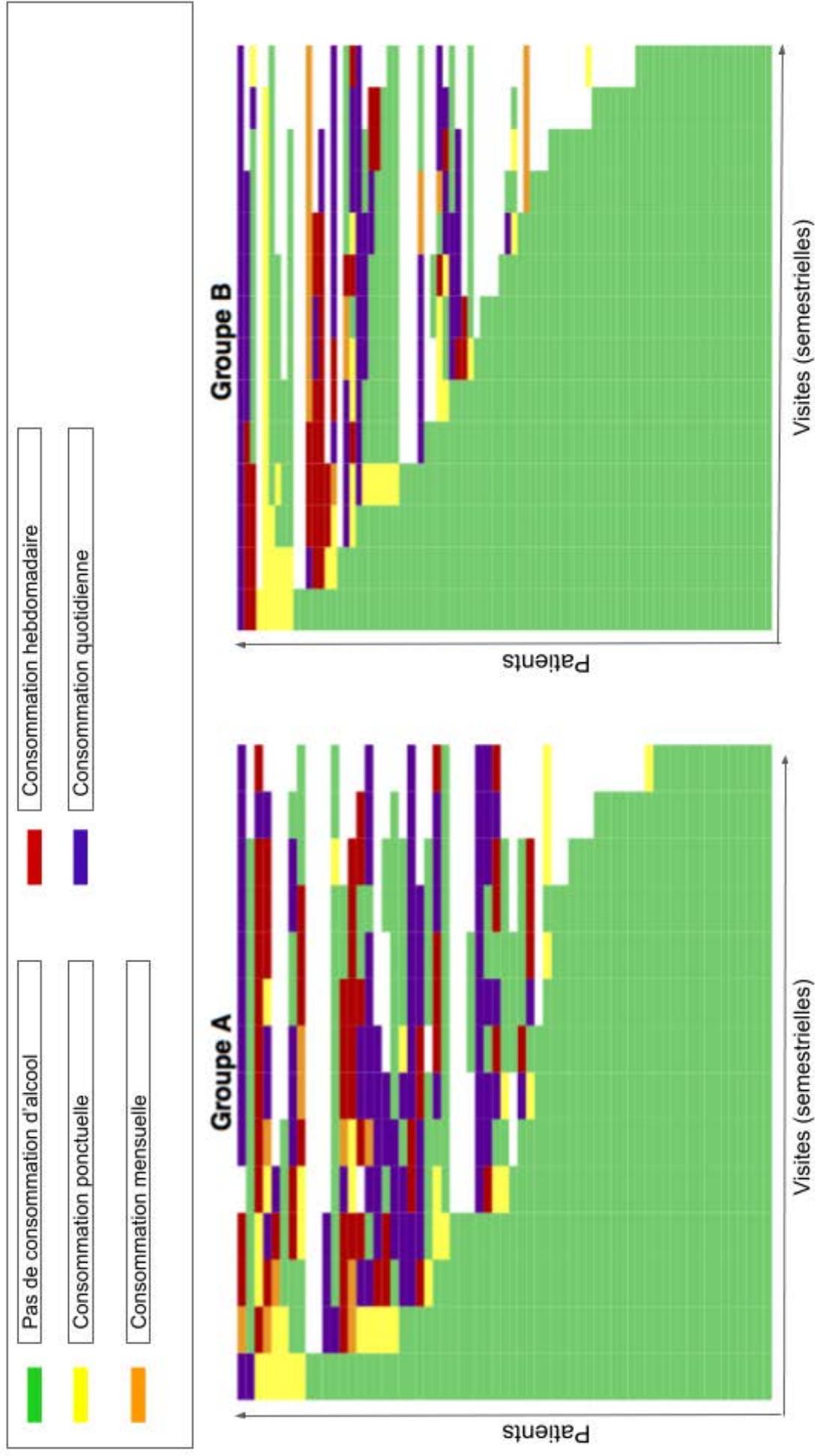
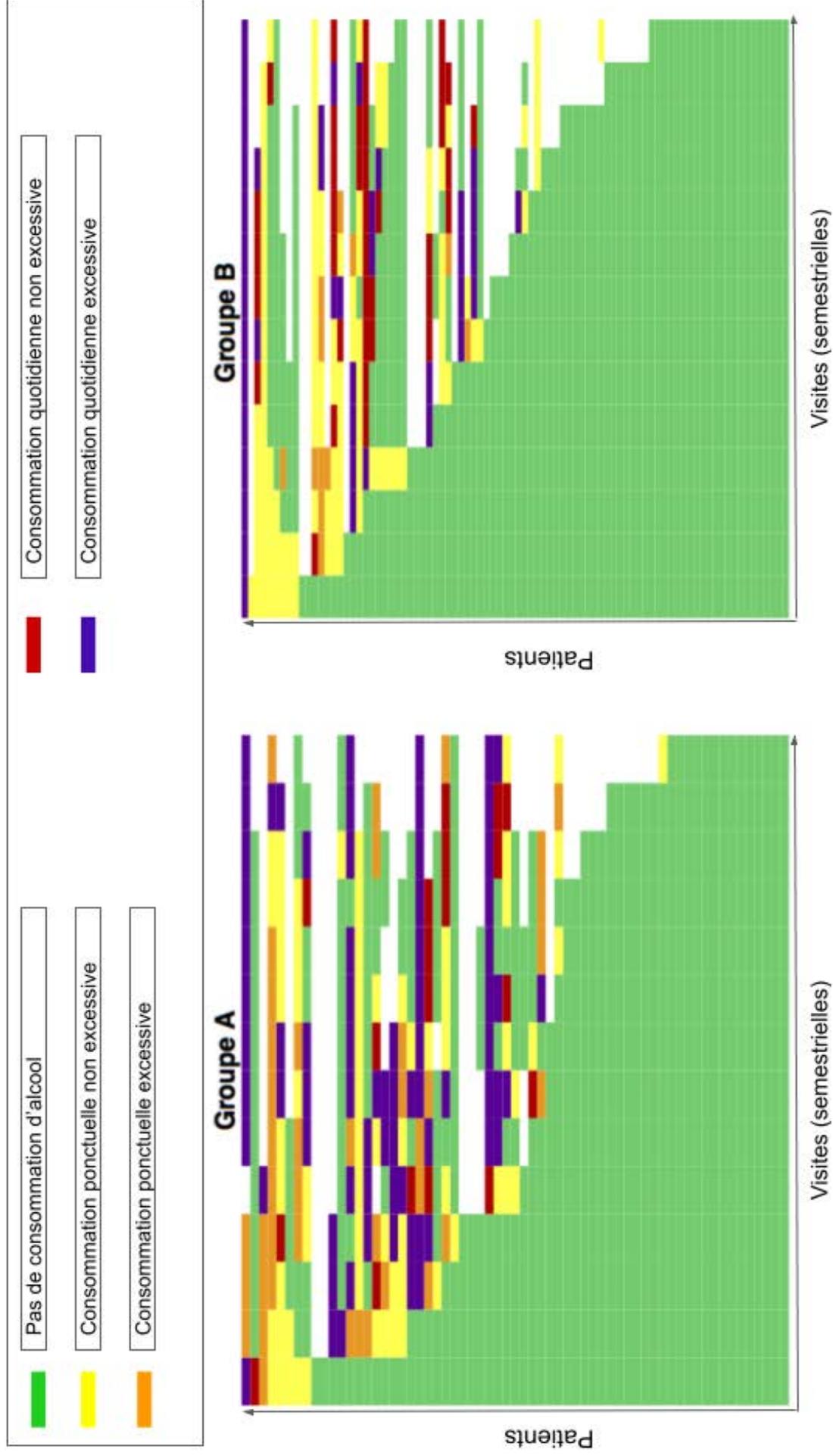


Figure 5: “Lasagna plot” des consommations d'alcool excessives déclarées à chaque visite au cours du suivi

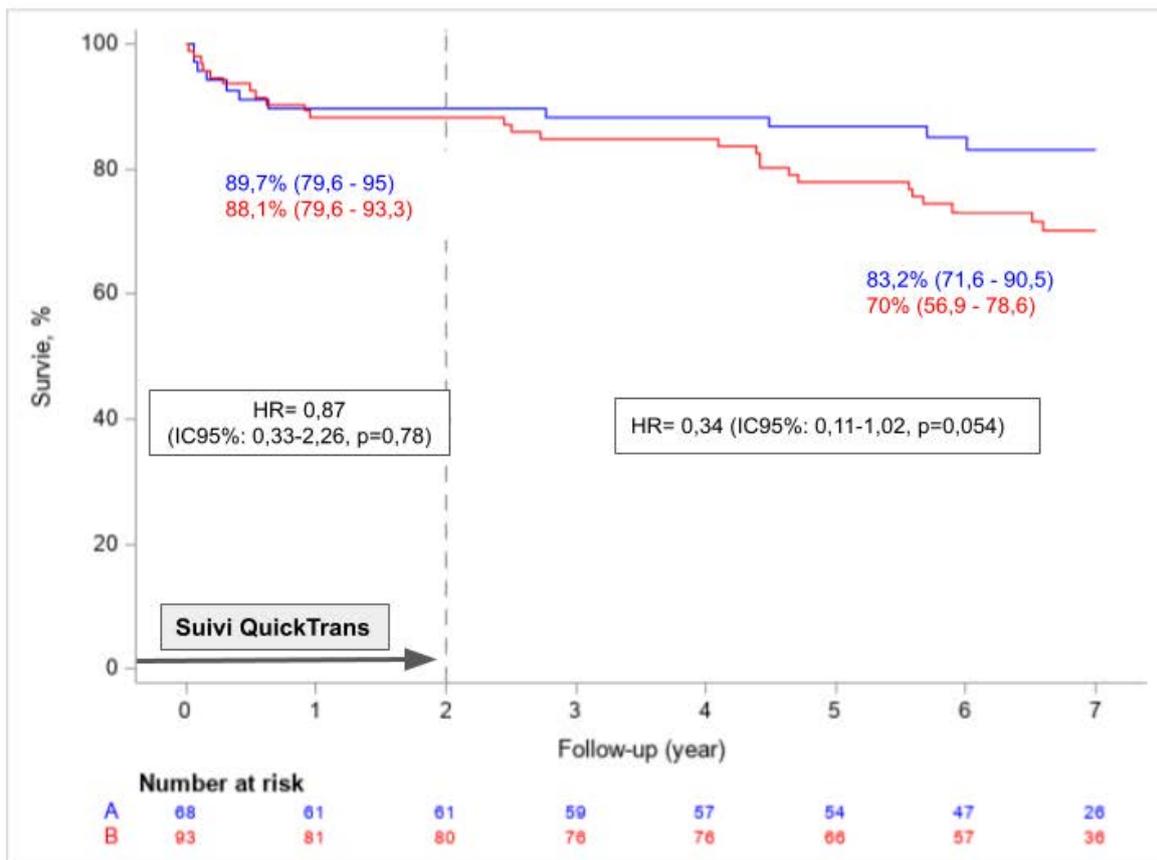


Survie

Au cours du suivi après transplantation, 12 patients ont été perdus de vue (6 patients du groupe A, 6 patients du groupe B). Les données de suivi ont été censurées à la date des dernières nouvelles.

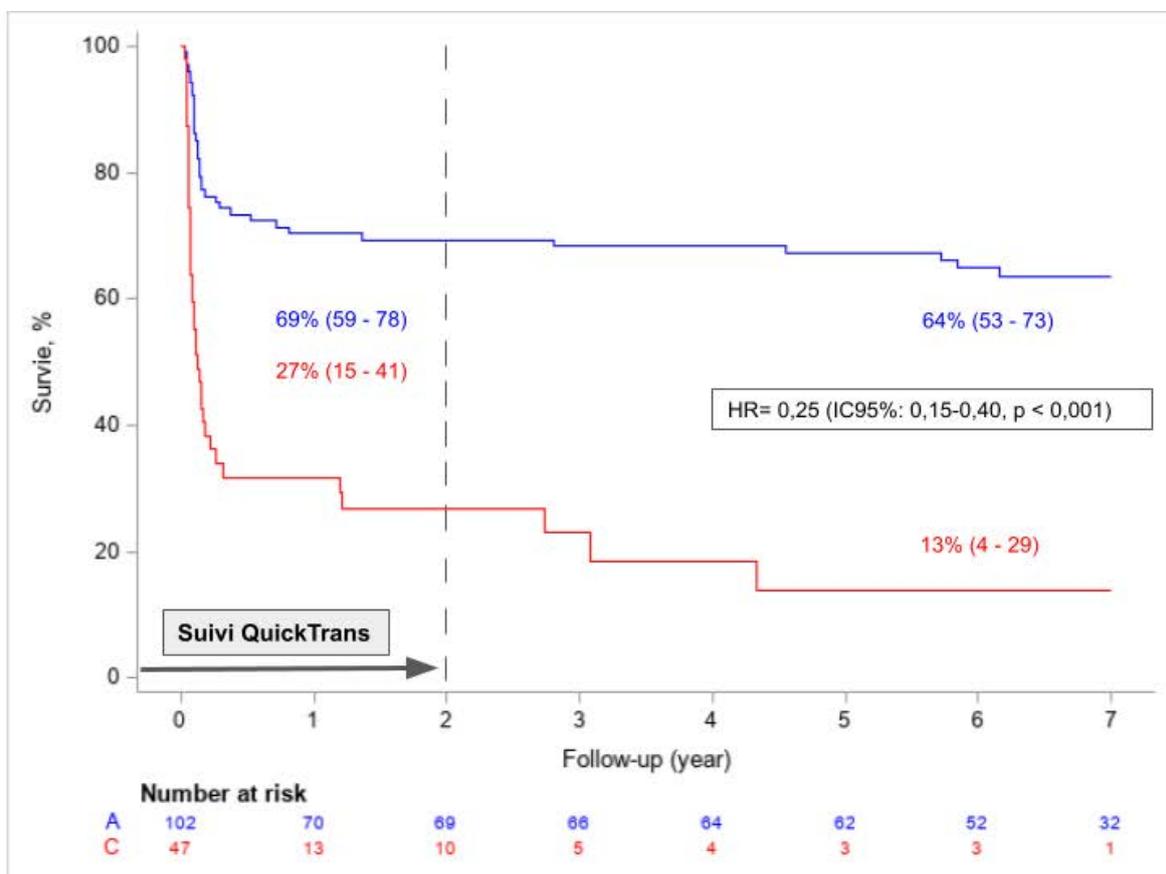
La survie 7 ans après la transplantation n'était pas différente entre les groupes A et B : 83,2 (IC à 95% : 71,6-90,5) contre 70% (IC à 95% : 56,9-78,6), $p=0,11$. En termes de délai de survenue des décès, il n'y avait pas de différence au cours des 24 premiers mois (HR : 0,87, IC à 95% : 0,33-2,26, $p=0,78$) mais la survie devenait très proche de la significativité après 24 mois : HR : 0,34, IC à 95% : 0,11-1,02, $p=0,054$ (Figure 6).

Figure 6: Survie 7 ans après transplantation des groupes A et B



Parmi tous les patients présentant une HAA ne répondant pas au traitement médical (groupe A des patients retenus pour la transplantation et groupe C des patients non retenus), les données de long terme confirment le bénéfice de survie très important apporté par la transplantation, qui se maintient à 7 ans : HR 0,25, IC à 95% : 0,15-0,40, $p < 0,001$ (Figure 7).

Figure 7: Survie à 7 ans des groupes A et C



Les causes de décès étaient représentées essentiellement par les affections néoplasiques et cardio-vasculaires chez les patients du groupe B, et par les causes hépatiques chez les patients du groupe A (Tableau 2). Les trois patients du groupe A

décédés de cause hépatique au cours de l'extension de suivi étaient des patients qui présentaient une récurrence de cirrhose liée à une reprise des consommations d'alcool.

Tableau 2: Causes de décès au cours des 7 ans de suivi

Causes de décès	GROUPE A (n=11)		GROUPE B (n=25)		GROUPE C (n=35)	
	Dans les 2 ans après TH (n=7)	Au-delà des 2 ans après TH (n=4)	Dans les 2 ans après TH (n=11)	Au-delà des 2 ans après TH (n=14)	Au cours du suivi Quicktrans (n=33)	Au cours de l'extension de suivi (n=2)
Infection	2	1	3	2	6	0
Insuffisance hépatique	1	3	0	1 (2)	24	2
Cancer	1	0	1	6	0	0
Causes cardio-vasculaires	1	0	5	1	0	0
Défaillance multiviscérale	2	0	0	2	0	0
Autres	0	0	2	0	3	0
Cause non connue (1)	0	0	0	2	0	0

(1) Patients pour lesquels le recueil du statut décédé a été recueilli par le biais du fichier de décès de l'Insee.

(2) Patient décédé des complications d'un rejet humoral.

Complications après transplantation

Une récurrence de cirrhose sur greffon liée à une consommation excessive d'alcool a été observée plus fréquemment dans le groupe de patients transplantés pour HAA : 8 patients du groupe A (11,8%) contre 3 patients du groupe B (3,2%), $p=0,034$. Le nombre de cancers était plus élevé chez les patients transplantés pour cirrhose sans

HAA : 21 (22,6%) patients du groupe B contre 6 (8,8%) dans le groupe A, $p=0,02$.

Les taux de complications biliaires, vasculaires et rénales étaient identiques dans les deux groupes (Tableau 3).

Tableau 3: Complications survenues dans les 84 mois suivant la transplantation

	Hépatite alcoolique sévère sélectionnés pour la TH (Groupe A, n=68)	Cirrhose liée à l'alcool transplantés selon la procédure classique (Groupe B, n=93)	p
Rejet	2	3	0,9
Récidive de cirrhose liée à l'alcool	8	3	0,034
Complication biliaire ou vasculaire post-TH	7	7	0,5
Complication rénale post-TH (1)	7	8	0,72
Cancer	6 (2)	21 (3)	0,02

(1) Complications rénales en lien soit avec une toxicité des anticalcineurines ou avec un épisode de nécrose tubulaire aiguë pré, per ou post-transplantation. Les insuffisances rénales d'étiologie multifactorielle n'ont pas été prises en compte.

(2) Dont 4 cancers cutanés, 1 carcinome épidermoïde ORL et 1 carcinome canalaire invasif du sein.

(3) Dont 7 cancers pulmonaires, 5 carcinomes épidermoïdes ORL, 3 cancers cutanés, 3 adénocarcinomes colo-rectaux, 1 cancer rénal, 1 adénocarcinome prostatique et 1 lymphome EBV-induit.

Discussion

L'extension de suivi de l'étude QuickTrans observe que le taux de reprise d'alcool augmente modérément après 2 ans, sans différence significative entre les deux groupes de patients transplantés après la période initiale. La majorité des patients des deux groupes restent abstinents de toute consommation d'alcool après 7 ans. Par ailleurs, les reprises de forte consommation d'alcool survenaient essentiellement au cours des deux premières années suivant la transplantation. En effet, le taux de rechute de forte consommation d'alcool était plus élevé dans le groupe A (23,5%) que dans le groupe B (5,4%) au cours des deux ans après transplantation (HR= 4,86, IC à 95% : 1,78-13,2, p=0,002), mais n'était pas différent entre ces deux mêmes groupes entre M24 et M84 (HR 1,17, IC à 95% : 0,44-3,07, p=0,76).

A 7 ans après transplantation hépatique, il n'y a pas de différence de survie entre les patients transplantés de manière précoce pour hépatite alcoolique et les patients transplantés pour cirrhose après 6 mois de sevrage avec toutefois une tendance forte à une moins bonne survie chez les patients transplantés pour cirrhose (HR= 0,34, IC à 95% : 0,11-1,02, p=0,054). Sans surprise, l'extension du suivi confirme l'important bénéfice de survie de la transplantation hépatique précoce pour hépatite alcoolique sévère en comparaison aux patients non transplantés, avec un taux de survie qui est 4 fois plus important dans le groupe A (64%) que dans le groupe C (13%) (HR= 0,25, IC à 95% : 0,15-0,40, p < 0,001).

Bien que les études de transplantation hépatique en procédure accélérée se soient multipliées ces dernières années, la plupart d'entre elles ne donnent d'informations de suivi qu'à 2 à 3 ans.

La principale limite à l'interprétation des données de cette étude est son caractère rétrospectif. Un tel recueil constitue un biais significatif dans la mesure où les données étaient basées sur la déclaration des patients et le recours éventuel aux biomarqueurs, dont l'utilisation n'était pas standardisée entre les centres. Le taux de reprise d'alcool a donc pu être sous-estimé. La méthode de recueil des données d'alcoolisation n'était pas la même que pour l'étude princeps dans laquelle la consommation d'alcool était recueillie en utilisant la méthode ATLFB (Alcohol TimeLine Follow Back) (14), outil validé pour l'évaluation de l'efficacité dans les essais pharmacologiques des thérapeutiques des troubles liés à l'alcool. En raison du temps important que nécessite son emploi, l'utilisation de l'échelle ATLFB n'a été prolongée dans aucun des centres après les deux ans de suivi initial. Bien que la consommation ait pu être sous-estimée, les taux de rechute et de rechute excessive d'alcool après transplantation dans notre étude sont proches de ceux observés dans la littérature. En effet, Tome et al observait un taux de reprise de consommation d'alcool chez 20 à 50% des patients transplantés pour maladie du foie liée à l'alcool dans les 5 ans suivant la transplantation, et un taux de reprise de consommation excessive chez 10 à 15% d'entre eux (15), et Bravata et al observait une reprise de consommation d'alcool dans les 7 ans après transplantation chez 32% des patients transplantés pour maladie du foie liée à l'alcool (16). Cependant, le recueil de la reprise de consommation d'alcool après transplantation est hétérogène entre les études et est probablement sous-rapporté.

L'extension du suivi montre que la plupart des consommations excessives surviennent au cours des deux premières années, avec un taux plus élevé dans le groupe de patients transplantés pour hépatite alcoolique. Inversement, après deux ans, les taux de nouvelles reprises excessives d'alcool sont similaires et peu importants dans les deux groupes. Ceci démontre l'importance d'un repérage et d'une prise en charge précoce de la consommation excessive chez les patients transplantés. Le taux plus important dans le groupe de patients transplantés pour hépatite alcoolique suggère qu'un suivi spécifique devrait être proposé dès les premiers mois suivant la transplantation, afin d'éviter la récurrence d'une cirrhose sur le greffon, observée chez 8 patients transplantés pour hépatite alcoolique contre 3 patients transplantés pour cirrhose. Pour mémoire, l'étude QuickTrans ne comportait aucun suivi addictologique spécifique après transplantation, et chaque centre organisait la prévention et la prise en charge de la reprise d'alcool selon les possibilités locales. L'effet délétère de la reprise de la consommation d'alcool sur la survie globale et sur la survie du greffon après transplantation pour maladie du foie liée à l'alcool a été de nombreuses fois étudié, avec toutefois des études contradictoires (17). En effet, certaines études montrent qu'une consommation d'alcool soutenue après transplantation hépatique quadruple le risque de décès (18), alors que d'autres ne montrent pas d'effet délétère direct de la reprise de consommation d'alcool après transplantation et attribuent l'augmentation du taux de décès aux causes tumorales et cardio-vasculaires (19). Cette discordance pourrait être en partie liée au fait que les différents types de rechutes de consommation d'alcool sont insuffisamment distingués dans les essais étudiant la rechute de la consommation d'alcool après transplantation hépatique. Il semble donc nécessaire

de mieux distinguer les différents profils de consommation d'alcool après transplantation hépatique.

Plusieurs études ont permis d'identifier certains facteurs, notamment un faible soutien social et un âge jeune, comme des facteurs de risque de rechute de la consommation d'alcool après transplantation hépatique (18,20,21). Une étude spécifique des facteurs prédictifs de reprise d'alcool dans l'étude QuickTrans est en cours et le profil de consommation synthétisé dans les « lasagna plots » devra être corrélé aux facteurs présents lors de l'évaluation pré-transplantation. La question de la prise en charge a fait l'objet de nombreuses études (22) qui ont notamment permis de montrer qu'un suivi multidisciplinaire avec prise en charge par une équipe d'addictologie intégrée au sein de l'équipe de transplantation (23), ou encore que l'utilisation avant et après transplantation d'un traitement médicamenteux d'aide à l'abstinence (24) permettaient de diminuer le risque de rechute après transplantation hépatique.

Enfin, la survie des patients transplantés pour hépatite alcoolique tend à être meilleure à 7 ans que celle des patients transplantés pour cirrhose, malgré un taux de récurrence de cirrhose plus élevé. La survenue de cancers semble expliquer en partie cette moins bonne survie des patients transplantés pour cirrhose. Il est probable qu'un âge plus élevé à la transplantation et peut-être une exposition plus prolongée au tabac expliquent ces différences.

Conclusion

Notre étude confirme le bénéfice de survie à long terme apporté par la procédure de transplantation hépatique précoce pour hépatite alcoolique sévère résistant au traitement médical et observe une survie qui tend à être meilleure que celle des patients transplantés pour cirrhose malgré la survenue plus fréquente d'une cirrhose sur le greffon. Les taux de toute reprise d'alcool sont acceptables dans les deux groupes à 7 ans de la transplantation. Malgré un taux de rechute de consommation excessive d'alcool plus important dans les deux premières années après transplantation, la différence avec les patients transplantés pour cirrhose tend à s'effacer au cours du temps. Des progrès de prise en charge addictologique sont nécessaires après transplantation hépatique, et notamment dans les premières années suivant la transplantation.

Références

1. Louvet A, Thursz MR, Kim DJ, Labreuche J, Atkinson SR, Sidhu SS, et al. Corticosteroids Reduce Risk of Death Within 28 Days for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis, Compared With Pentoxifylline or Placebo—a Meta-analysis of Individual Data From Controlled Trials. *Gastroenterology*. août 2018;155(2):458-468.e8.
2. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*. juin 2007;45(6):1348-54.
3. 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*. juill 2018;69(1):154-81.
4. Chuncharunee L, Yamashiki N, Thakkinstian A, Sobhonslidsuk A. Alcohol relapse and its predictors after liver transplantation for alcoholic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. déc 2019;19(1):150.
5. Haute Autorité de Santé. [Indications for hepatic transplantation -- January 19 and 20, 2005, Lyon (Palais des congrès)]. *J Chir (Paris)*. juin 2005;142(3):177-83.
6. Philippe M, Christophe M, Didier S, Jérôme D, Julia S, François D, et al. Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med*. 2011;11.
7. Im GY, Kim-Schluger L, Shenoy A, Schubert E, Goel A, Friedman SL, et al. Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis in the United States--A Single-Center Experience. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mars 2016;16(3):841-9.
8. Herrick-Reynolds KM, Punchhi G, Greenberg RS, Strauss AT, Boyarsky BJ, Weeks-Groh SR, et al. Evaluation of Early vs Standard Liver Transplant for Alcohol-Associated Liver Disease. *JAMA Surg*. 1 nov 2021;156(11):1026-34.
9. Germani G, Angrisani D, Addolorato G, Merli M, Mazzarelli C, Tarli C, et al. Liver transplantation for severe alcoholic hepatitis: A multicenter Italian study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. avr 2022;22(4):1191-200.
10. Antonini TM, Guillaud O, Dumortier J, Dharancy S, Saliba F, Mathurin P, et al. Impact of a first study of early transplantation in acute alcoholic hepatitis: Results of a nationwide survey in french liver transplantation programs. *Liver Transpl*. juin 2018;24(6):841-4.
11. Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in

Germany: LT in Germany. *Liver Transpl.* août 2016;22(8):1136-42.

12. Chandok N, Aljawad M, White A, Hernandez-Alejandro R, Marotta P, Yoshida EM. Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease among Canadian Transplant Centres: A National Study. *Can J Gastroenterol.* 2013;27(11):643-6.
13. Louvet A, Labreuche J, Moreno C, Vanlemmens C, Moirand R, Féray C, et al. Early liver transplantation for severe alcohol-related hepatitis not responding to medical treatment: a prospective controlled study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 1 mai 2022;7(5):416-25.
14. Sobell LC, Brown J, Leo GI, Sobell MB. The reliability of the Alcohol Timeline Followback when administered by telephone and by computer. *Drug Alcohol Depend.* sept 1996;42(1):49-54.
15. Tome S, Lucey MR. Timing of liver transplantation in alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2003; 39: 302–07.
16. Bravata DM, Olkin I, Barnato AE, Keeffe EB, Owens DK. Employment and alcohol use after liver transplantation for alcoholic and nonalcoholic liver disease: a systematic review. *Liver Transpl* 2001;7: 204 – 205.
17. Donckier V, Lucidi V, Gustot T, Moreno C. Ethical considerations regarding early liver transplantation in patients with severe alcoholic hepatitis not responding to medical therapy. *J Hepatol.* avr 2014;60(4):866-71.
18. Lee BP, Mehta N, Platt L, Gurakar A, Rice JP, Lucey MR, et al. Outcomes of Early Liver Transplantation for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology.* août 2018;155(2):422-430.e1.
19. Cuadrado A, Fábrega E, Casafont F, Pons-Romero F. Alcohol recidivism impairs long-term patient survival after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: Alcohol Recidivism and Patient Survival. *Liver Transpl.* avr 2005;11(4):420-6.
20. Lee BP, Vittinghoff E, Hsu C, Han H, Therapondos G, Fix OK, et al. Predicting Low Risk for Sustained Alcohol Use After Early Liver Transplant for Acute Alcoholic Hepatitis: The Sustained Alcohol Use Post–Liver Transplant Score. *Hepatology.* avr 2019;69(4):1477-87.
21. Louvet A, Labreuche J, Artru F, Bouthors A, Rolland B, Saffers P, et al. Main drivers of outcome differ between short term and long term in severe alcoholic hepatitis: A prospective study. *Hepatology.* nov 2017;66(5):1464-73.
22. Choudhary NS, Saraf N, Mehrotra S, Saigal S, Soin AS. Recidivism in Liver Transplant Recipients for Alcohol-related Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol.* mai 2021;11(3):387-96.
23. Addolorato G, Mirijello A, Leggio L, Ferrulli A, D'Angelo C, Vassallo G, et al. Liver Transplantation in Alcoholic Patients: Impact of an Alcohol Addiction Unit

Within a Liver Transplant Center. *Alcohol Clin Exp Res.* sept 2013;37(9):1601-8.

24. Rodrigue JR, Hanto DW, Curry MP. Substance abuse treatment and its association with relapse to alcohol use after liver transplantation: SA Treatment and Alcohol Relapse. *Liver Transpl.* déc 2013;19(12):1387-95.

Annexe 1

Algorithme décisionnel utilisé dans l'essai QuickTrans

ITEMS	Codage
Partie I : CRITERES SOMATIQUES	
Co-morbidités : <i>Ex : Cancer évolutif ou maladie cardiaque, respiratoire ou neurologique contre-indiquant une anesthésie pour transplantation</i>	<input type="checkbox"/> ⁽⁰⁾ Oui <input type="checkbox"/> ⁽⁵⁰⁾ Non
Antécédents de décompensation de maladie hépatique avec hospitalisation	<input type="checkbox"/> ⁽⁰⁾ Oui <input type="checkbox"/> ⁽⁵⁰⁾ Non
Partie II : EVALUATION GLOBALE DE L'ALCOOLOGUE	
MINI révélant une maladie psychiatrique sévère 0 retenu si au moins l'un des critères suivants: Episode maniaque (vie entière) Syndrome psychotique (vie entière) Anorexie mentale / Boulimie (3 derniers mois) Episode Dépressif Majeur (15 jours sur vie entière) Abus de drogue (12 derniers mois) / Dépendance à une drogue (12 derniers mois)	<input type="checkbox"/> ⁽⁰⁾ Oui <input type="checkbox"/> ⁽⁵⁰⁾ Non
Antécédents d'ivresses pathologiques avec auto- et hétéroagressivité	<input type="checkbox"/> ⁽⁰⁾ Oui <input type="checkbox"/> ⁽¹⁰⁾ Non
Evaluation de l'environnement familial	<input type="checkbox"/> ⁽⁰⁾ Famille rejetante ou absente <input type="checkbox"/> ⁽¹⁰⁾ Famille présente mais peu concernée <input type="checkbox"/> ⁽²⁰⁾ Famille présente, inquiète et concernée
Evaluation subjective de type échelle analogique basée en particulier sur le niveau d'adaptabilité du patient*	Note à mettre de 0 (Mauvais candidat) à 20 (Bon candidat) : /20
Partie III : EVALUATION DE LEQUIPE	
PATIENT sur 12 Points	Motivation
	<input type="checkbox"/> 0 pts = patient en retrait, peu concerné par sa pathologie, indifférent à la prise en charge, ne se sentant pas malade, n'envisageant pas de sevrage. <input type="checkbox"/> 2 pts = prend conscience de la pathologie et de sa gravité après explications médicales répétées, intéressé par la transplantation hépatique comme alternative médicale <input type="checkbox"/> 4 pts = patient conscient du risque pronostique majeur, demande les alternatives thérapeutiques au traitement médical, prise de conscience de l'alcoolodépendance et souhaite connaître les modalités de sevrage à court et moyen terme.

	Adhésion au projet médical	<input type="checkbox"/> 0 pt = souhaite sortir contre avis patient résigné sur son pronostic défavorable à court terme sans TH, ne voit pas l'intérêt d'une TH voire la refuse <input type="checkbox"/> 2 pts = patient souhaitant être greffé car ayant saisi le bénéfice potentiel pour sa survie mais coopération moyenne aux soins lors du bilan pré greffe, passif pendant les soins et la discussion <input type="checkbox"/> 4 pts = patient motivé par le projet, conscient de la 2 ^e chance qui lui est donnée, coopérant aux soins, actif dans la PEC et volontaire, s'interroge sur la balance bénéfique/risque de la TH et demande des informations complémentaires.
	Dynamique	<input type="checkbox"/> 0 pt = souhaite mourir, pas de perspective d'avenir <input type="checkbox"/> 2 pts = perspective de vie post greffe mais difficultés à se projeter dans le futur <input type="checkbox"/> 4 pts = envisage le suivi post TH et le maintien de l'abstinence au long cours, projet de vie post greffe sans alcool, conscient de la 2 ^e chance donnée
ENTOURAGE sur 18 Points	Présence de l'entourage	<input type="checkbox"/> 0 pt = désinsertion socioprofessionnelle, pas de soutien familial ni amical ou proches non présents (pas de visite, pas d'appel, ne se rendent pas aux RDV avec l'équipe médicale ou ne souhaitent pas modifier leur emploi du temps pour le malade) <input type="checkbox"/> 3 pts = visites et appels occasionnels de la famille ou des amis, soutien modéré mais présent <input type="checkbox"/> 6 pts = soutien amical et/ou familial de bonne qualité (visites ou appels réguliers, relation familiale équilibrée, famille éloignée se rapprochant ou modifiant son emploi du temps au profit du malade), patient ayant gardé une activité professionnelle ou associative.
	Alcoolisation de l'entourage	<input type="checkbox"/> 0 pt = environnement néfaste avec profil d'alcoolodépendance voire d'addiction multiples, non accessible à une prise en charge addictologique, ne comprenant pas l'intérêt de leur propre sevrage pour le malade, visites de proches alcoolisés dans le service <input type="checkbox"/> 3 pts = proches connus pour alcoolodépendance ou autre addiction, accessible à un sevrage après proposition du corps médical et motivés dans ce projet en vue d'aider le malade <input type="checkbox"/> 6 pts = absence de dépendance à l'alcool ou aux stupéfiants dans l'entourage du malade ou demande spontanée de l'entourage d'une PEC addictologique conjointe au malade
	Question de l'entourage	<input type="checkbox"/> 0 pt = ne s'intéresse pas à la pathologie du patient ni à la PEC proposée, ne pose pas de question à ce sujet, souhaite juste connaître la date de sortie ou la durée d'hospitalisation <input type="checkbox"/> 3 pts = famille attendant les explications du corps médical sans poser de question, ne comprend pas le risque vital à court terme pour le patient <input type="checkbox"/> 6 pts = pose des questions sur l'état de santé, se renseigne sur la pathologie et les options thérapeutiques auprès du corps médical ou paramédical ou sur internet, aborde spontanément le sevrage du patient après la transplantation
Evaluation subjective de type échelle analogique basée en particulier sur le niveau d'adaptabilité du patient*		Note à mettre de 0 (Mauvais candidat) à 20 (Bon candidat) : /20

Algorithme à utiliser chez les patients en encéphalopathie

ITEMS	Codage
Partie I : CRITERES SOMATIQUES	
Co-morbidités : <i>Ex : Cancer évolutif ou maladie cardiaque, respiratoire ou neurologique contre-indiquant une anesthésie pour transplantation</i>	<input type="checkbox"/> (0) Oui <input type="checkbox"/> (50) Non
Antécédents de décompensation de maladie hépatique avec hospitalisation	<input type="checkbox"/> (0) Oui <input type="checkbox"/> (50) Non
Partie II : EVALUATION GLOBALE DE L ALCOOLOGUE	
Recherche de maladies psychiatriques sévères antérieures auprès de la famille, du médecin ou de l'entourage 0 retenu si présence d' au moins l'un des critères suivants: Episode maniaque (vie entière) Syndrome psychotique (vie entière) Anorexie mentale / Boulimie (3 derniers mois) Hospitalisation sous contrainte pour épisode dépressif (vie entière) Abus de drogue (12 derniers mois) / Dépendance à une drogue (12 derniers mois)	<input type="checkbox"/> (0) Oui <input type="checkbox"/> (15) Indéterminé <input type="checkbox"/> (30) Non
Recherche d'épisodes d'alcoolisation pathologique auprès de l'entourage	<input type="checkbox"/> (0) Oui <input type="checkbox"/> (10) Non
Evaluation de l'environnement familial	<input type="checkbox"/> (0) Famille rejetante ou absente <input type="checkbox"/> (20) Famille présente mais peu concernée <input type="checkbox"/> (40) Famille présente, inquiète et concernée
Evaluation subjective de type échelle analogique basée en particulier sur le niveau d'adaptabilité du patient*	Note à mettre de 0 (Mauvais candidat) à 20 (Bon candidat) : /20
Partie III : EVALUATION DE L'EQUIPE	
PATIENT sur 6 Points	Motivation
	<input type="checkbox"/> 0 pts = Antécédents documentés de sortie contre avis médical, de refus de soin, de récives précoces après plusieurs cures de sevrage. Absence de relation avec son entourage, désinsertion familiale et/ou sociale. Sans domicile fixe. <input type="checkbox"/> 3 pts = Aucun élément ci-dessus d'identifié, aucune autre information disponible sur le patient. <input type="checkbox"/> 6 pts = patient ayant déjà formalisé avec son entourage les difficultés occasionnées par sa dépendance, consultation spontanée ou accompagnée pour sa prise en charge, période prolongée d'abstinence spontanée ou dans le cadre d'une prise en charge addictologique (> 2 ans)

ENTOURAGE sur 24 Points	Présence de l'entourage	<input type="checkbox"/> 0 pt = désinsertion socioprofessionnelle, pas de soutien familial ni amical ou proches non présents (pas de visite, pas d'appel, ne se rendent pas aux RDV avec l'équipe médicale ou ne souhaitent pas modifier leur emploi du temps pour le malade) <input type="checkbox"/> 4 pts = visites et appels occasionnels de la famille ou des amis, soutien modéré mais présent <input type="checkbox"/> 8 pts = soutien amical et/ou familial de bonne qualité (visites ou appels réguliers, relation familiale équilibrée, famille éloignée se rapprochant ou modifiant son emploi du temps au profit du malade), patient ayant gardé une activité professionnelle ou associative.
	Alcoolisation de l'entourage	<input type="checkbox"/> 0 pt = environnement néfaste avec profil d'alcoolodépendance voire d'addiction multiples, non accessible à une prise en charge addictologique, ne comprenant pas l'intérêt de leur propre sevrage pour le malade, visites de proches alcoolisés dans le service <input type="checkbox"/> 4 pts = proches connus pour alcoolodépendance ou autre addiction, accessible à un sevrage après proposition du corps médical et motivés dans ce projet en vue d'aider le malade <input type="checkbox"/> 8 pts = absence de dépendance à l'alcool ou aux stupéfiants dans l'entourage du malade ou demande spontanée de l'entourage d'une PEC addictologique conjointe au malade
	Question de l'entourage	<input type="checkbox"/> 0 pt = ne s'intéresse pas à la pathologie du patient ni à la PEC proposée, ne pose pas de question à ce sujet, souhaite juste connaître la date de sortie ou la durée d'hospitalisation <input type="checkbox"/> 4 pts = famille attendant les explications du corps médical sans poser de question, ne comprend pas le risque vital à court terme pour le patient <input type="checkbox"/> 8 pts = pose des questions sur l'état de santé, se renseigne sur la pathologie et les options thérapeutiques auprès du corps médical ou paramédical ou sur internet, aborde spontanément le sevrage du patient après la transplantation
Evaluation subjective de type échelle analogique basée en particulier sur le niveau d'adaptabilité du patient*	Note à mettre de 0 (Mauvais candidat) à 20 (Bon candidat) : /20	

AUTEUR : Nom : FAVIER **Prénom :** Laurie

Date de Soutenance : 28/10/2022

Titre de la Thèse : Evaluation de la transplantation hépatique précoce pour hépatite alcoolique sévère: suivi à long terme de l'étude QuickTrans

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Hépatologie

DES + FST ou option : DES Hépato-Gastro-Entérologie

Mots-clés : Hépatite alcoolique sévère, Transplantation hépatique

Résumé :

Contexte : L'essai QuickTrans a permis de montrer un bénéfice de survie d'une stratégie de transplantation hépatique précoce pour hépatite alcoolique ne répondant pas au traitement médical. Cependant, la non-infériorité en termes de reprise de consommation d'alcool n'a pas pu être démontrée à 2 ans de la transplantation. Des données à plus long terme sont nécessaires.

Matériels et méthodes : Nous avons comparé les 3 groupes de patients qui avaient été constitués pour l'essai QuickTrans: groupe A: patients présentant une HAA sévère ne répondant pas au traitement médical et sélectionnés pour la TH précoce ; groupe B: patients inscrits sur liste de TH pour cirrhose liée à l'alcool avec un sevrage d'au moins 6 mois; groupe C: patients présentant une HAA sévère non sélectionnés pour la TH précoce. L'objectif principal était la comparaison du taux de reprise de consommation d'alcool de 2 ans à 7 ans (84 mois) après TH chez les patients transplantés des groupes A et B. Les objectifs secondaires étaient l'analyse de la survie et l'analyse des profils de consommation d'alcool.

Résultats: Le taux de reprise d'alcool, quelle que soit la quantité consommée, n'était pas différent entre les deux groupes ni au cours des 24 premiers mois (HR 1,56, IC à 95% : 0,87-2,76, p=0,13) ni entre M24 et M84 (HR 1,23, IC à 95% : 0,48-3,13, p=0,66). Le taux de première reprise de forte consommation d'alcool était plus élevé dans le groupe A (23,5%) que dans le groupe B (5,4%) au cours des 2 premières années après TH (HR= 4,86, IC à 95% : 1,78-13,2, p=0,002), mais n'était pas différente de M24 à M84 après TH entre le groupe A (34,3%) et le groupe B (16,7%) (HR= 1,17, IC à 95% : 0,44-3,07, p=0,76). La survie 7 ans après TH était similaire dans les groupes A (83,2%) et B (70%) (HR= 0,34, IC à 95% : 0,11-1,02, p=0,054). La survie à 7 ans était plus élevée dans le groupe A (64%) que dans le groupe C (13%) (HR= 0,25, IC à 95% : 0,15-0,40, p < 0,001).

Conclusion : Notre étude confirme l'important bénéfice en termes de survie de la stratégie de transplantation hépatique précoce pour hépatite alcoolique sévère. La plupart des reprises d'alcool sont observées au cours des deux premières années, quel que soit le profil de consommation, ce qui suggère qu'une prise en charge addictologique précoce renforcée doit être proposée aux patients transplantés pour maladie du foie liée à l'alcool.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

Assesseurs : Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI

Directeur : Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET