



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2015 N°267

**Récidive d'une consommation excessive d'alcool après
transplantation hépatique :**

Quelles conséquences pour le greffon ?

THESE

Présentée
A l'Université Claude Bernard Lyon 1
et soutenue publiquement le 19 Octobre 2015
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine.

Par

Domitille Erard épouse Poinsot
Née le 1^{er} Octobre 1987 à Versailles (78)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2015 N° 267

**Récidive d'une consommation excessive d'alcool après
transplantation hépatique :**

Quelles conséquences pour le greffon ?

THESE

Domitille Erard épouse Poinsot

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur J DUMORTIER Faculté de médecine Lyon Est

Membres : Monsieur le Professeur F ZOULIM Faculté de médecine Lyon Est
Monsieur le Professeur O BOILLOT Faculté de médecine Lyon Est
Monsieur le Professeur P MERLE Faculté de médecine Lyon Est
Madame le Docteur V HERVIEU Faculté de médecine Lyon Est
Madame le Docteur S RADENNE Faculté de médecine Lyon Est

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

- | | |
|---|---------------------|
| . Président de l'Université | François-Noël GILLY |
| . Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales | François-Noël GILLY |
| . Secrétaire Général | Alain HELLEU |

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST Doyen : Jérôme ETIENNE

UFR DE MEDECINE
LYON SUD – CHARLES MERIEUX Doyen : Carole BURILLON

**INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES (ISPB)** Directrice: Christine VINCIGUERRA

UFR D'ODONTOLOGIE Directeur : Denis BOURGEOIS

**INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE
READAPTATION** Directeur : Yves MATILLON

**DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE
DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE**

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES Directeur : Fabien de MARCHI

**UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES
ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS) Directeur : Claude COLLIGNON**

POLYTECH LYON Directeur : Pascal FOURNIER

Directeur : Christian COULET

**INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES
ET ASSURANCES (ISFA)** Directeur : Véronique MAUIME-DESCHAMPS

Directeur : Régis BERNARD

Directeur : Gérard PIGNAULT

Faculté de Médecine Lyon Est **Liste des enseignants 2014/2015**

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers **Classe exceptionnelle Echelon 2**

Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mauguière	François	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gérontologie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Peyramond	Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Raudrant	Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers **Classe exceptionnelle Echelon 1**

Baverel	Gabriel	Physiologie
Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Denis	Philippe	Ophthalmologie
Finet	Gérard	Cardiologie
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina	Gérard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Mertens	Patrick	Anatomie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Moulin	Philippe	Nutrition
Negrer	Claude	Hématologie ; transfusion
Negrer	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson	Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ruffion	Alain	Urologie
Ryvlin	Philippe	Neurologie
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire

Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Tilikete	Caroline	Physiologie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Allaouchiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Dalle	Stéphane	Dermato-vénéréologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fournieret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophthalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale

Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rossetti	Yves	Physiologie
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Vukusic	Sandra	Neurologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain

Professeurs associés de Médecine Générale

Flori	Marie
Lainé	Xavier
Zerbib	Yves

Professeurs émérites

Chatelain	Pierre	Pédiatrie
Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile
Boulanger	Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio	André	Cardiologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Itti	Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp	Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Rousset	Bernard	Biologie cellulaire
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Paul	Neurologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Benchaïb	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
----------	-------	--

Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Rigal	Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie
Wallon	Martine	Parasitologie et mycologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Première classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreyssse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon	Grégoire	Immunologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Laurent	Frédéric	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lesca	Gaëtan	Génétique
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Peretti	Noel	Nutrition
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
-----------	----------------	--

Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan	Alice	Dermato-vénérérologie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Thibault	Hélène	Physiologie
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
Venet	Fabienne	Immunologie

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Chanelière	Marc
Farge	Thierry
Figon	Sophie

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont 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.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A mon jury de thèse

Au président du Jury et directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Jérôme DUMORTIER,

Après quelques rebondissements dans le choix de mon sujet de thèse, je suis venue toquer à ta porte et je ne le regrette pas ! Tu m'as laissée naviguer seule mais tu étais présent à toute les escales, la mer a été calme puis agitée mais je suis arrivée grâce à toi à bon port. Merci pour ta patience, ta confiance et ta disponibilité qui m'ont permis de préparer sereinement ma thèse. On a aussi réussi à simplifier en complexifiant, c'était une première pour moi. Je te remercie également pour tout ce que tu m'as transmis en hépatologie et en particulier en transplantation. Même si nous n'aurons malheureusement pas la possibilité de travailler ensemble, j'ai encore beaucoup à apprendre à tes cotés. Sois assuré de mon profond respect, et de mon admiration.

Aux maitres et membres du jury,

Monsieur le Professeur Fabien ZOULIM,

Je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse ce d'autant que je connais vos nombreuses obligations universitaires et hospitalières. Mon stage d'interne dans votre service était un moment inoubliable et important dans ma formation. Je n'étais pas prédestinée à me spécialiser en hépatologie, mais ce stage m'a fait changer d'avis. Je suis très heureuse et honorée de pouvoir intégrer très prochainement votre équipe pour ces deux années de clinicat. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon plus grand respect.

Monsieur le Professeur Philippe MERLE,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Vous m'avez connue au tout début de ma formation d'interne et j'ai pu profiter de vos grandes qualités d'enseignement plus particulièrement en ce qui concerne le CHC. Je vous remercie de m'avoir fait découvrir le monde de la recherche clinique avec tout ce que ça implique pour le patient et les soignants. Je suis très heureuse d'avoir bientôt l'occasion de travailler à nouveau avec vous. Soyez assuré de mon plus grand respect et de ma gratitude.

Monsieur le Professeur Olivier BOILLOT,

Vous me faites l'honneur de venir juger mon travail et je suis très reconnaissante que vous fassiez partie de mon jury de thèse. Notre étude n'aurait pas lieu d'être sans vous puisque vous avez greffés la plupart des patients. Les fameux classeurs rouges ont été la clé de la réussite du recueil de données de ma thèse. Votre expertise et vos compétences en transplantation hépatique sont reconnues de tous, et j'en suis admirative. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect et de mon admiration.

Madame le Docteur Valérie HERVIEU,

Je suis très reconnaissante et honorée de t'avoir au sein de ce jury. Ton accueil, ta patience, et ta gentillesse m'ont permis de m'épanouir et de progresser rapidement lors de mon stage dans ton équipe. Je te remercie de m'avoir initiée à l'anatomopathologie, et de m'avoir transmis ta passion pour l'histopathologie hépatique. Ce fut un plaisir et une grande richesse de travailler à tes côtés, même enfouie sous les plateaux de lames, tu as toujours été disponible et à l'écoute. Sois assurée de mon plus grand respect et de mon admiration.

Madame le Docteur Sylvie RADENNE,

Je te remercie de siéger dans ce jury de thèse. Tu m'as connue lors de mon premier stage d'interne à la croix rousse dans le service du Pr Souquet et ton expérience en hépatologie ainsi que tes qualités d'enseignement m'ont beaucoup marquées. Je pense que ce n'est pas un hasard si j'ai choisi de faire de l'hépatologie et c'est en partie grâce à toi. Ta bonne humeur et ton optimisme ont toujours réussi à me motiver même dans les moments difficiles. J'ai hâte de pouvoir à nouveau travailler et apprendre à tes côtés. Sois assurée de ma sincère reconnaissance et admiration.

A ma Famille,

A Mam et Dad, pour leur soutien sans faille et inconditionnel pendant ces longues années d'études. De la P1 à SQY, en passant par l'externat à Boulogne puis l'internat à Lyon, merci pour toutes vos attentions, votre écoute et votre disponibilité à toute épreuve qui m'ont permis de passer de belles années d'études ! Sachez que je vous en suis très reconnaissante.

A mon frère et mes sœurs, merci pour votre joie de vivre et votre bonne humeur. Même si on est tous partis du nid familial dans des directions opposées c'est toujours beaucoup de bonheur de se retrouver, de papoter, de rigoler ensemble. (Merci Skype et whatsapp : Zefamille !!!)

A mon cousin Arnaud qui a réparé mon ordi et sauvé mon travail de thèse. J'ai écouté tes conseils et pris de bonnes résolutions !

A mes grands-parents de Bretagne : Merci de vous être toujours souciés de mon épanouissement aussi bien personnel que professionnel, tout au long de ce parcours complexe. Je me rappelle mamie de ta phrase fétiche au téléphone : Et tes malades ils vont bien ?

A ma mamie framboise, qui a toujours essayé de suivre, le parcours de tous ces petits enfants. Chapeau !

A ma belle-famille : Merluchette, Perluchon, Nico et Loic. Merci pour votre accueil chaleureux dans votre famille, j'ai toujours été accueillie comme une princesse.

A mon Pierre, que de chemin parcourus ensemble, 10 ans déjà et pourtant ce n'est que le début. Merci pour ta présence, pas forcément physique, et pour ta patience ! Merci aussi pour le soutien que l'on s'est apporté mutuellement pendant cet internat. Je nous souhaite une magnifique route ensemble.

A mes amis,

De la fac de PIFO : Marie-Maelle (et nos sous colles endiablées qui se terminaient en partie de wii), Paul Georges (polype !!), Pauline Balagny, Pauline Beaujeu, Marion, Camille (Merci pour ces supers confviviales avec fouyo) Violaine Peyronnet, Camille, Audrey (DD) (merci pour ces soirées et ces weekends de folie, l'insouciance des premières années.)

De Lyon : Noémie et Enguerrand, Hélène et coco, Johanna et Aymeric et tous ceux que j'aurais oubliés de citer. Merci pour ces soirées de « décompression », pour votre accueil toujours à la dernière minute et pour votre compréhension des imprévus de la vie d'interne.

A mes cointernes,

Anne-Sophie, une très bonne amie et confidente. Nous avons formé une équipe de choc pendant tous ces semestres d'internat partagés! Merci pour ta bonne humeur, ton pragmatisme et tes essais parfois infructueux pour m'éviter de sortir à 22h. J'ai beaucoup apprécié travailler à tes côtés et je pense qu'on s'est toutes les deux autoformées. Merci aussi pour ces soirées de papotages qui risquent de devenir plus rares quand tu seras sur ton île.

Isabelle, une très bonne amie, toujours de bons conseils. Merci pour ces sympathiques moments à H4, ou les pauses gouters le matin et l'après-midi étaient devenues un rituel ! Toujours très dispo et encore plus quand il s'agit de l'apéro ;)

Jonathan, et nos covoiturages. Petit à petit on partait de plus en plus tard.... Merci pour ton calme et ta patience qui ont su freiner mon entrain parfois un peu démesuré. Merci pour tes bonnes astuces en informatique et en référentiels, une aide précieuse sur laquelle on peut toujours compter.

Philippe, merci pour ta disponibilité à faire des pauses ;) et pour tes expressions marseillaises qu'on a fini par adopter !

A Pierre, Marielle, Marie, Cédric mes supers cointernes d'hémato. Merci pour votre aide pour les gestes techniques, les mots soufflés au staff le matin, et les rigolades !

Arnaud, merci pour ces magnifiques prises en charges médico-chirurgicales au 4A, on ne change pas une équipe qui gagne. Merci pour ces échanges qui ne faisaient pas avancer les affaires, mais après tout pourquoi pas.

Lucie et Pierre, ma maman et mon papa d'anapath. Les mardi matin au multi tête ne sont progressivement transformées en papotage à ciel ouvert mais chut. Merci à toi Pierre pour ton inconditionnelle disponibilité à toute heure ; toujours dispo malgré l'empilement des plateaux. Merci à toi Lucie d'avoir eu la patience de me coacher, je sais il faut me canaliser. Les pauses gouters étaient un moment privilégiées à ne rater sous aucun prétexte.

A Martin, Xavier, Jérémie et Margaux, mes cointernes de radiothérapie. Merci d'avoir supporté « Mme planning » pdt ce semestre. Que de bons souvenirs dans notre bureau borgne, tant sur les murs que sur you tube ;)

Merci à tous ceux avec qui j'ai partagée des moments inoubliables pendant cet internat: Aurélien, Guillaume, Laetitia, Clémence, Charlotte, Adriane, Alexie, Katia, Marc, Laure, Pauline, Melissa.... (Et tous ceux que j'aurais la chance de rencontrer pendant mon clinicat)

Aux équipes médicales et paramédicales des services dans lesquels je suis passée,

Dans le service du Pr Souquet à la croix rousse, mon premier stage d'interne dont je garde un très bon souvenir. Merci à Lionel, Sandrine, Marielle, Jérôme, Sylvie qui ont été les premiers à me former en gastro ! Marielle j'ai eu beaucoup de première fois avec toi (première gastro, colo, chimio, coup de fil à ton chef toutes les 5 mins !)... et j'en passe et que de belles expériences ! Sandrine merci pour tes cocktails, non alcoolisés, d'alimentation parentérale.

Dans le service du Pr Nancey à Lyon Sud. Merci à Stéphane, Driffa, Sylvette, Marion et Karine pour vos qualités d'enseignement plus particulièrement en Onco et dans les MICI. Merci à Nelly et Lydiane pour votre soutien et votre sens pratique.

Dans le service du Pr Salles à Lyon Sud. Merci à Veronica et Nadine, nous avons formé un trio de choc à Mb2 ! Merci à Anne Sophie, qui m'a fait confiance notamment pour les BOM. Merci à toutes les infirmières qui m'ont accueillies et soutenues lors de mon arrivée dans le monde mystérieux de l'hématologie.

Dans le service du Pr Ponchon à HEH. Merci à Mr Ponchon pour son intarissable volonté à former les internes en endoscopie et à les éduquer à détecter et caractériser ! Merci à Isa et Elsa les chefs de cliniques de l'extrême, toujours au bout de leur téléphone. Merci pour les CV potins ;) Merci aussi à Jérôme, Emmanuelle, Rodica d'avoir participé à ma formation en endoscopie. Merci à Mathieu, grâce à toi première référence pubmed ;)

Dans le service du Pr Zoulim à la croix rousse. Merci à Marie et Fanny, François et Gildas pour leurs conseils et leurs expertises. Merci à Marianne et Ludivine pour leur formidable coordination des soins, des infirmières et aussi des internes, on n'a vraiment besoin de votre aide ! Merci à toutes les infirmières du 5B et du 4A pour votre expérience et votre soutien dans les prises en charge difficiles.

Dans le service du Dr Petit Laurent à Villefranche. Merci à Fabien pour la qualité de l'enseignement en endoscopie et ses trucs et astuces, je n'oublierais jamais le chonnois ! Merci à Sylvaine, Olivia, Florence et Benjamin pour ce semestre très formateur, varié, et sympathique. Vous formez une très belle équipe.

Dans le service du Dr Hervieu en Anapath. Merci à Florence et ses éternelles grandes lames de prostate. Merci à Maud avec qui j'ai validés un nombre incroyable d'amygdales et de KSC tout un programme ! Merci à Diane, j'avais toujours peur qu'il y ait un trou dans ma lame ;) Merci à tous les techniciens qui m'ont aiguillés et ont fait preuve de patience (lames cassées, K7 ouverte, plateaux perdus Bref je ne les ai pas ménagés)

Dans le service du Dr Carrie en Radiothérapie au CLB. Merci à Mireille, Patricia et Martine, les GO de l'organisation du service et des patients. Qu'est-ce que la vie est belle avec vous ! Merci à toutes les infirmières et aides-soignantes de curiethérapie pour leur bonne humeur et cette convivialité contagieuse.

A tous ceux qui ont permis que ma thèse se déroule dans les meilleures conditions,

Olivier, merci pour ta patience et pour ces magnifiques stat et figures !

Géraldine, merci pour ton accueil à Clermont, après un trajet difficile (tempête de neige). En même temps on m'avait prévenue....

Monique, merci d'avoir toujours essayé de trouver une réponse à mes requêtes parfois des plus originales.

Les secrétaires, Elodie, Sandrine et Clémentine, qui m'ont toujours aidées à trouver LE fameux classeur rouge que je ne trouvais pas.

Alcohol

*This is what my teacher told me,
You need to take care of your body,
Too many people catch the alcohol bug,
They just can't live without this drug.*

*Teenagers think they will look handsome,
This encourages them to take some,
If others drink in the family
They can use this drug easily.*

*This product kills your brain cells,
And it makes you have a bad smell,
You can't coordinate your action,
And it's hard to get your attention.*

*It can cause very serious disease,
And you can't get rid of them with ease.
Heart attack, cirrhosis and lung cancer.
You better watch out if you want to be healthier.*

*In conclusion don't drink because it's bad,
You're spoiling your life and it will make you sad.
Say NO, and keep your opinion,
Always be proud of your decision.*

Domitille, Shanghai, 2000.

Severe alcoholic relapse after liver transplantation:

what consequences on the graft?

A study based on liver biopsies analysis

Domitille Erard-Poinsot (1), Olivier Guillaud (1), Valérie Hervieu (2,3), Elsa Thimonier (1),
Mélanie Vallin (1), Christine Chambon-Augoyard (1),
Olivier Boillot (1,2), Jean-Yves Scoazec (2,3), Jérôme Dumortier (1,2).

(1) Fédération des Spécialités Digestives, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon,
(2) Université Claude Bernard Lyon 1,
(3) Service d'anatomie et cytologie pathologiques, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils
de Lyon, Lyon, France

Abbreviations: ALD: alcoholic liver disease, LT: liver transplantation, RAC: recurrent alcoholic
cirrhosis

Keywords = liver transplantation; alcoholic liver disease; cirrhosis; recurrence.

Correspondence:

Address for correspondence:

Jérôme Dumortier, MD, PhD,

Pavillon H, Hôpital Edouard Herriot,

69437 Lyon Cedex 03, France

Fax number: (33) 4 72 11 01 47

Phone number: (33) 4 72 11 01 11

e-mail:jerome.dumortier@chu-lyon.fr

Severe alcoholic relapse after liver transplantation:

What consequences on the graft?

A study based on liver biopsies analysis

ABSTRACT	3
INTRODUCTION	4
PATIENTS AND METHODS	
Liver transplantation and follow up	5
Patient selection and study design	6
Statistical analysis	9
RESULTS	
Study population	10
Severe alcoholic relapse	10
Histological evaluation of the graft	11
DISCUSSION	13
TABLES	18
FIGURES	20
REFERENCES	26
CONCLUSIONS	29

ABSTRACT

INTRODUCTION: Alcoholic liver disease (ALD) is one of the major indication for liver transplantation (LT) but up to 20% of patients experience severe alcoholic relapse post LT. The aims of this study were to evaluate the impact on the graft (based on liver biopsies analysis) of severe alcoholic relapse and to identify predictive factors associated with recurrent alcoholic cirrhosis (RAC).

METHODS: Three hundred sixty nine patients underwent LT for ALD at Edouard Herriot Hospital (Lyon, France) from 1990 to 2010. All patients who survived more than one year, and who presented severe alcoholic relapse after LT were included. Liver biopsies were performed at 1, 3 and every 5 years post LT.

RESULTS: The median follow up after LT was 11 years (3-18). Severe alcoholic relapse was observed in 73 patients (20%) with a median delay of 3 years (1-11) post LT. Steatosis ($p<0.0001$) and steatohepatitis ($p<0.001$) were significantly more frequent in case of active alcohol use. RAC was diagnosed in 18/56 patients (32%). The median delay between LT and RAC was 6 years (3-10) and 4.5 years (2-8) after severe alcoholic relapse. The median cumulated years of alcohol use before RAC was 3.5 years (2-7). The cumulative risk for F4 fibrosis was 15% at 3 years, 32% at 5 years and 54% at 10 years after severe alcoholic relapse. In univariate analysis, a young age at LT (≤ 50 years old) and an early onset of heavy drinking within the first three years post LT were associated with RAC.

CONCLUSION: Severe alcoholic relapse usually occurs in the first years after LT and is responsible for accelerated severe graft injury. Early assessment of alcoholic relapse should be a priority.

Introduction

Alcoholic liver disease (ALD) is the second most common indication for liver transplantation (LT) in western countries with a steady increasing rate. (1) Because of organ shortage and ethical issues, the challenge for transplant teams is to select patients who are most able to maintain sobriety after transplantation, in order to prevent alcohol relapse and related complications. Despite the efforts of LT programs to select abstinent patients, severe alcoholic relapse after transplantation is observed in about 20% of the cases.(2, 3) The most significant risk factors associated with severe alcoholic relapse after LT are a shorter length of sobriety before transplantation, positive family history of alcoholism and psychiatric comorbidities. (3, 4) During the last decade, a focus has been made on deleterious effects of severe alcoholic relapse after LT and its negative impact on long term survival, whatever the primary indication. (5.) Mortality in heavy drinkers is mostly due to recurrent alcoholic cirrhosis (RAC) and *de novo* malignancies.(5-7) Nevertheless, the impact of alcohol consumption on allograft, based on histological analysis, has not been extensively studied. Previous studies have shown that heavy drinking is associated with liver injury such as steatosis, steatohepatitis and RAC leading to graft failure, but the natural history of recidivism of cirrhosis has not been described by now.(7, 8)The aims of the present study were to describe the impact of severe alcoholic relapse on allograft after LT (based on liver biopsies analysis) and to study the factors associated with graft injury.

Patients and Methods

Liver transplantation and follow-up

From October 1990 to October 2010, 369 patients underwent primary LT for ALD at Hospital Edouard Herriot (Lyon, France) and survived more than one year after transplantation. All patients received blood group compatible grafts from cadaveric donors. The initial immunosuppressive regimen was based on a calcineurin inhibitor: cyclosporine A or tacrolimus. In addition, patients received 500 mg of intravenous methylprednisolone after reperfusion. On postoperative day 1, methylprednisolone began to be tapered from 200 to 20 mg within 5 days; thereafter, the methylprednisolone dosage was maintained at 20 mg/day, and it was then tapered to a maintenance dosage of 0 to 5 mg/day 6 months after transplantation. Some patients also received either thymoglobulin, basiliximab or daclizumab as induction therapy. Azathioprine, mycophenolate mofetil or everolimus was administered as a part of the initial triple immunosuppression regimen, or was introduced during follow-up as a maintenance immunosuppressive agent. Outpatient follow-up visits were usually scheduled once a week during the first month after discharge from the hospital, twice a month during the second and third months, monthly for the rest of the first year, and every 3 or 6 months thereafter, regardless of the length of the observation period after transplantation. Additional visits were made when necessary. A complete laboratory investigation, including hematology, liver parameters, coagulation, electrolytes, total protein, renal parameters, fasting blood glucose, a lipid profile, and blood calcineurin inhibitor trough levels, was realized at each visit. As part of our routine management of all LT recipients, a liver biopsy was performed at 1, 3 and 5 years then every five years post transplantation, and also when clinically indicated. In all cases, informed consent was obtained from each patient before liver biopsy.

Patient selection and study design

Inclusion criteria

The study group included all patients who were transplanted for ALD, who survived more than one year, and who presented at least one episode of severe alcoholic relapse after LT (> 6 months of duration). Patients were included if they survived at least one year after LT, to be able to study the impact of alcohol relapse on liver graft . In addition, included patients had to have at least one liver graft biopsy after severe alcoholic relapse. Patients who developed chronic liver disease of other causes after LT (mainly HCV or HBV), not related to alcohol use, were excluded.

Diagnosis of alcoholic relapse

Before LT, ALD was confirmed by a multidisciplinary team including a hepatologist, surgeon, addiction specialist, transplant coordinator and nurses. Alcoholic cirrhosis was also histologically confirmed by a pre-transplant biopsy or on the explanted liver. After LT, each patient was advised to remain abstinent and any alcohol use was considered to be inappropriate and was noted in clinical charts. In case of alcoholic relapse, some help was proposed with a psychiatric and addiction specialist to control and withdraw any alcohol use. Alcohol consumption, at each follow up visit, was based on the patient's or his/her relative's reports. The systematic blood tests perturbations of liver enzymes helped to diagnose any alcoholic relapse. Severe alcoholic relapse was defined as a declared mean alcohol use of more than 20 (women) or 30g/day (men) for at least six months. Duration of alcoholic relapse was quantified by periods of one year during follow-up. Continuous alcohol use was defined as a severe alcoholic relapse with consecutive years of drinking; intermittent alcohol use was defined by severe alcoholic relapses followed by periods of at least one year of

abstinence. Each patient's cumulative and maximum consecutive years of severe alcoholic relapse were recorded.

Histological examination

Clinical records of patients who experienced severe alcoholic relapse were reviewed, for the presence of liver biopsy each year after LT independently from the period of alcoholic relapse. Only biopsies performed more than one year after LT were analyzed. Liver biopsy was fixed in formalin, processed according conventional procedures, and cut into 4-µm-thick sections stained with hematoxylin-eosin-safran, Sirius red and Perl's coloration. For each biopsy, three sections levels were analyzed, and included biopsies had to measure more than 10 mm with at least ten hepatic portal spaces. All biopsy samples were reviewed by two experienced pathologists.

Evaluation and reporting of histopathological features were performed according to the Clinical Research Network in Nonalcoholic Steatohepatitis proposals. (9). Steatosis was graded on a 0 to 3 semi-quantitative scale: (0) steatosis absent or in less than 5% of hepatocytes, (1) steatosis in up to one-third of the hepatocytes, (2) steatosis in one to two-thirds of the hepatocytes, (3) steatosis in more than two-thirds of the hepatocytes. Lobular inflammation was defined as sparse to mild focal inflammation without necrosis. Liver fibrosis was assessed on a 5-stage scale : (0) no fibrosis; (1) perisinusoidal fibrosis without portal or periportal fibrosis; (2) perisinusoidal fibrosis with portal or periportal fibrosis; (3) perisinusoidal fibrosis with portal or periportal fibrosis and focal or extensive bridging fibrosis; (4) cirrhosis.

The final diagnosis of steatohepatitis was made in patients presenting a combination of steatosis and lobular inflammation, with or without ballooning. The final diagnosis of

alcoholic hepatitis was made in patients presenting a combination of steatosis, Mallory bodies and a neutrophilic inflammatory response.

Liver biopsies disclosing histological features of rejection were not included in analysis. Fibrosis progression per year was defined as the ratio between the stage of fibrosis (in units) on last biopsy, and duration of follow up (in years). Similarly, the rate of fibrosis progression after severe alcoholic relapse was calculated by the subtraction of the stage of fibrosis at last biopsy and the stage of fibrosis before relapse, divided by the duration of follow up after relapse.

Associated variables

Several variables were studied in order to evaluate their impact on liver graft injury. Pre-LT variables were: gender, age at transplantation, donor age, months of sobriety, height and weight (body mass index (BMI) (kg/m^2) was calculated from these values). Post-LT variables included: characteristics of alcohol consumption, diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, and BMI at last follow-up. In addition, patient's survival and cause of death were recorded.

Statistical analysis

Data were included for each patient until the end of the observation period in January 2015.

Continuous variable are presented as medians and range values. The cumulative incidence of the different stages of fibrosis (F2, F3 and F4) was assessed by the Kaplan-Meier method from the date of LT or from the date of severe alcoholic relapse to the diagnosis of the stage of fibrosis or final histological assessment.

To identify factors associated independently with the development of RAC, qualitative variables were compared using the χ^2 test and continuous variable were dichotomized at the median. A $p<0.05$ was considered to be significant. All analyses were performed using SPSS 18.0 software (SPSS, Inc).

Results

Study population

Between 1990 and 2010, 369 patients underwent LT for ALD as primary or secondary (in case of hepatocellular carcinoma) indication, at Edouard Herriot Hospital, and survived more than one year. At least one episode of severe alcoholic relapse was observed in 73 patients during follow-up (20%). Seventeen patients were excluded from the analysis: nine of them had an associated liver disease (chronic hepatitis C (n=7), chronic hepatitis B (n=1) or nonalcoholic steatohepatitis (n=1)) and eight of them did not have liver biopsies available (lost to follow up (n=2), followed in another hospital (n=5), and history of hepatic hematoma post biopsy (n=1)). Fifty-six patients were therefore included in the final analysis. The median follow-up after LT was 11 years (3-18 years).

The patients' characteristics are summarized in **Table 1**, with a majority of male (73%), a median age at LT of 50 years old. At the time of LT, half of the patients had a severe Child C ALD and the median MELD score was 18. Immunosuppressive regimen was mainly based on tacrolimus or cyclosporine, corticosteroid, and either azathioprine or mycophenolate mofetil.

Severe alcoholic relapse

Severe alcoholic relapse was observed in 73 patients (20%) with a median delay of 3 years (1-11) post LT. **Fig1.** At the time of listing 21 patients (37%) were abstinent for less than six months. The median cumulated duration of alcohol use was 5 years (1-15) which represents a median of 60% (6-100%) of the follow-up period. The median cumulated consecutive years of alcohol use post LT was 3 years (1-10). In terms of patterns of drinking, 75% of patients drank continuously, 25% drank intermittently after LT and 24 patients (43%) were abstinent

at least one year before death or last follow-up. Individual history of each patient's severe alcoholic relapse and liver graft evaluation post-LT are described in **Fig 2**.

Histological evaluation of the graft

Steatosis and steatohepatitis

Graft steatosis was observed on one-year and five-year biopsies in 61% and 87% after LT, respectively and in 83% and 87% post severe alcoholic relapse, respectively. Steatosis grade was significantly higher in patients actively drinking the year of the biopsy ($p<0.0001$); Patients actively drinking had in 48% grade 3 steatosis **Table 2**. Similarly, active alcohol use the year of the biopsy significantly increased the risk for histological features of steatohepatitis (69% vs 31% $p<0.001$). Histological features of alcoholic hepatitis were observed on 5 liver biopsies from 3 patients. One patient presented with alcoholic hepatitis at 1, 7 and 10-years post relapse. All 3 patients had associated severe graft injury (cirrhosis) at the time of alcoholic hepatitis.

Fibrosis

RAC was diagnosed in 18 of the 56 patients (32%). The median delay between LT and RAC was 6 years (3-10) and 4.5 years (2-8) for severe alcoholic relapse. The median cumulated years of alcohol use before RAC was 3.5 years (2-7).

The first two years post LT, most patients had F0 or F1 fibrosis, but three years post LT 25% of patients had severe graft injury (F3 or F4 fibrosis) **Fig 3a**. RAC was diagnosed in 14% at two years after severe alcoholic relapse and 40% at seven years or more after severe alcoholic relapse. **Fig 3b**.

The cumulative risks for F2, F3 and F4 fibrosis post-LT were respectively: 27%, 15%, and 4% at 3 years; 39%, 23%, and 16% at 5 years; 76%, 51% and 42% at 10 years. The cumulative risks for F2, F3 and F4 fibrosis after severe alcoholic relapse were respectively: 49%, 25% and

15% at 3 years; 68%, 44% and 32% at 5 years; 94%, 63% and 54% at 10 years. **Fig4.** The median number of liver biopsies per patient, after severe alcoholic relapse was 2 (1-8) which represented a median of 0.47 (0.14-1) biopsies per year of follow-up post relapse. There was no significant difference in the number of biopsies during follow-up for patients who had or not RAC ($p=0.696$). Median rate of fibrosis progression after LT was 0.28 stage per year (0-1.33) and respectively for no RAC and RAC of 0.2 stage per year (0-1) and 0.6 stage per year (0.4-1.33) ($p<0.0001$). Median rate of fibrosis progression after severe alcoholic relapse was 0.35 stage per year (0-2) and respectively for no RAC and RAC of 0.26 stage per year (0-2) and 0.63 stage per year (0-1.5) ($p<0.0001$).

Univariate analysis disclosed that a younger age at LT (under or equal to 50 years old ($p=0.01$)) **Fig 5a**, and an early severe alcoholic relapse (within the first 3 years post-LT), ($p=0.018$) **Fig 5b** were significantly associated with RAC. However, the following variables were not associated with RAC: gender ($p =0.45$), sobriety of less than six months before LT ($p=0.266$), donor age of more than 41 years old ($p=0.084$), alcohol use for more than three years post LT ($p=0.263$) and continuous or intermittent alcohol use ($p=0.704$). Metabolic syndrome variables such as overweight ($BMI > 25\text{kg}/\text{m}^2$) ($p=0.608$), obesity ($BMI > 30\text{kg}/\text{m}^2$) ($p=0.413$), diabetes ($p=0.943$), hypercholesterolemia ($p=0.744$), hypertension ($p=0.782$) were also not significantly associated with RAC.

Discussion

Since ALD is one of the leading indication for LT, the consequences of alcoholic relapse on the graft is highly questionable. The present retrospective study is one of the largest which evaluated the liver graft injury, based on histological analysis of liver biopsies. The main results of our study are that: (1) severe alcoholic relapse occurred within the first three years post LT in more than 50% of the cases; (2) steatosis and steatohepatitis were good markers of active alcohol use; (3) more than half of the patients had severe graft injury (RAC) 10 years after severe alcoholic relapse; (4) young age at LT (under or equal to 50 years old) and early severe alcoholic relapse, within the three years after LT, are associated with RAC.

Many studies have evaluated alcoholic relapse after LT with different definitions of relapse, from any alcohol use to severe alcoholic relapse; as observed in our cohort, the rate of severe alcoholic relapse is around 20%. (5, 10-12). In addition, severe alcoholic relapse is usually observed within the first years post-LT, with a median delay between LT and relapse of 2 to 3 years, as observed in our cohort. (7, 12, 13). Di Martini *et al.* described different trajectories of alcohol consumption in a large cohort of 208 patients with 95 alcoholic relapse: the first group, the majority, drank low amounts infrequently (n =55, group 2); second group had early onset with moderate use (n=13, group 3); third group had later onset with moderate use increasing (n=15, group 4) and the last group had an early onset, heavy drinking, increasing rapidly with a peak at 3 years post LT and then slowly decreased through year 7 (n= 12, group 5).(3) Our study clearly included patients with group 5 trajectory of early onset within the first three years post-LT with 75% of continuous alcohol use, suggesting that LT recipients could quickly lose control over their alcohol use.

Many studies explored the predictive factors of relapse, but there are few data available on alcohol-related graft injury. Steatosis and steatohepatitis are more frequent in patients who

return to heavy drinking in comparison to abstinent patients.(2, 3, 8, 14). Our present results strongly confirm that steatosis and steatohepatitis of the graft are very frequent in case of heavy drinking. Nevertheless, steatosis and steatohepatitis are not specific features of alcohol intake since they were described in abstinent patients. This could be due to metabolic syndrome (41% of patients have overweight and 23% have diabetes) rather than not recognized alcohol use. Nevertheless, liver graft steatosis or steatohepatitis, even if nonspecific, should lead to actively search for severe alcoholic relapse.

Our results strongly support that severe alcoholic relapse is also responsible for a rapid progression of fibrosis post-LT. Pageaux *et al.* in 2003 (2) did not find any association with fibrosis and alcoholic relapse when HCV patients were excluded. However, Rice *et al.* in 2013 (8) found in a retrospective study on 300 patients with 48 cases of alcoholic relapse (16 patients drank continuously, 22 patients drank intermittently and 10 patients had a single slip), a strong link between alcoholic relapse and severe fibrosis. When compared to abstainers, alcoholic relapse was associated with severe fibrosis (F3 or more) when patients were matched with HCV status and time (OR 23.18, p=0.003). These results are confirmed here in our cohort excluding patients with HCV infection. Recently, we pointed from a large multicenter cohort of heavy drinkers, a high rate (32% (41/128 patients)) of RAC.(7) This rate was the same in the present series. Comparing the natural history of alcoholic liver disease outside of LT fields and after LT, the steps leading to cirrhosis are similar, but accelerated. The natural history of alcohol-related liver injury in heavy drinkers outside the field of LT, includes up to 90% of steatosis, 20 to 40% of steatohepatitis and finally 10-20% developed cirrhosis in several decades.(15) In a prospective study, Teli *et al.* followed 88 heavy drinkers which all had at first biopsy steatosis with no evidence of fibrosis nor alcoholic hepatitis. Nine of them (10%) had developed cirrhosis at ten years of follow up.(16) In our cohort, the

cumulative risks for progression to F3 and F4 fibrosis were respectively: 15% and 4% at 3 years; 23% and 16% at 5 years; 51% and 42% at 10 years post LT. The median delay between LT and RAC was 6 years (3-10) and 4.5 years (2-8) from severe alcoholic relapse. These results suggest that RAC is more frequent than the evolution of cirrhosis in heavy drinkers outside LT and the progression of fibrosis could be accelerated by a factor five. The observation of accelerated course of chronic liver disease after LT has been pointed out previously for HCV or NASH with similar rates of recurrence on the graft (17 , 18-20) Patients with chronic hepatitis C have a 10% to 30% risk to progress to graft cirrhosis within 5 years after LT and more than 40% after 10 years.(17) In a series of 284 patients who underwent LT for chronic hepatitis C, Berenguer *et al.*, reported a rate of fibrosis progression per year of 0.3 (0.004-2.19), with a median delay between LT and recurrent hepatitis C cirrhosis of 9.5 years instead of 30 years outside the field of LT.(21)

Identifying predictive factors of fibrosis progression may help to explain the very rapid evolution of fibrosis after LT. It seems intuitive that the amount and duration of alcohol intake would be the majors' factors leading to cirrhosis. In a retrospective series of 193 heavy drinkers (more than 50 g per day) with two consecutive biopsies at a four-year interval, Mathurin *et al.* evaluated the factors implicated in the progression of fibrosis. In multivariate analysis, independent predictive factors of fibrosis on the second biopsy were steatosis (0.42, p=0.04) alcoholic hepatitis (0.74, p=0.0004) and fibrosis at first biopsy (0.69, p<0.0001) but daily alcohol intake (p= 0.74) and duration of alcoholism at first biopsy (p=0.37) were not associated with fibrosis progression.(22) In Di martini's *et al.* study, two of the five trajectories had early severe alcoholic relapse at 1.7 (group 3) and 3 years (group 5) after LT. Although the average alcohol intake in the group 5 of early onset heavy drinking was 3.5 drinks per day some patients' consumption was more important, creating

heterogeneity of alcohol intake in this group. Those two groups were pooled and graft failure was observed in 41% versus in 18% in the other trajectories ($p = 0.04$). This suggests that the impact of alcohol use post LT could mainly be related to the period of onset rather than the amount of alcohol intake per day.(3) In our present study, early severe alcoholic relapse was significantly associated with RAC ($p=0.018$) but neither the duration of alcoholic relapse post LT ($p=0.263$) nor continuous vs intermittent alcohol use ($p=0.704$) were predictive factors of RAC. As reported in our previous multicenter study, a younger age at transplantation ($p=0.01$) was associated with RAC but our present study did not confirm the impact of shorter pre LT sobriety ($p=0.266$).⁽⁷⁾ This difference could be explained by a difference in population's characteristics and smaller effectives in our study. Regarding recurrent hepatitis C after LT, it has been pointed out that donor age over 40 years old was associated with an increased graft loss.⁽²³⁾ In our present study, the age of donor over 41 approached significant association with RAC ($p=0.084$); this needs further evaluation on larger cohorts. Metabolic syndrome could also be an important factor explaining fibrosis progression since histopathological damage related to alcohol or metabolic syndrome are similar.⁽²⁴⁾ Several studies did not note any significant difference between abstinent, occasional drinkers and relapsers regarding metabolic complications or occurrence of RAC.^(2, 7, 8, 22) Our results confirm that none of the variables defining metabolic syndrome were associated with RAC. Thus, metabolic syndrome could probably not explain the histopathologic features and fibrosis progression after severe alcoholic relapse. Rapid fibrosis progression could also be explained by genetic reasons. As previously reported outside the field of LT, PNPLA3 rs738409 homozygous genotype is associated with increased risk of ALD, steatosis, fibrosis progression and cirrhosis. ⁽²⁵⁻²⁷⁾ Thus the hypothesis is that recipients transplanted for ALD have a higher prevalence of this particular deleterious

genotype, because they already experience end-stage liver disease and could be therefore more likely to have again alcoholic cirrhosis, but this has not been studied yet.

Finally, our retrospective study has undoubtedly some limitations. Assessment of alcohol consumption was retrospectively collected from clinical charts and alcohol intake per day has not been evaluated. Precise alcohol intake per day is difficult to assess outside LT and is probably even harder to evaluate for LT recipients who are strongly asked to remain abstinent and may therefore feel guilty to declare alcohol intake. Different tools such as Alcohol Use Disorders Identification Test Consumption (AUDIT-C) and Carbohydrate deficient transferrin (CDT) could be helpful to estimate as accurate as possible alcohol intake in the future.(28-30) Moreover, liver biopsies were not performed at the same interval for each patient or some patients had few biopsies and only in the first years post relapse; the histological evaluation after relapse, could therefore have underestimated or delayed the diagnosis of severe graft injury, even if the number of biopsies was not different for patients with RAC.

In conclusion, severe alcoholic relapse usually occurs in the first years after LT and is responsible for severe graft injury in a very few years. Our results reinforce the need for an early alcohol assessment post LT and multidisciplinary interventions to maintain abstinence and prevent graft injury. Prospective studies to assess the efficacy of those interventions would be of great interest.

Table 1. Description of patients' characteristics:**Severe alcohol relapse n = 56****At listing:**

Male sex*		41 (73%)
Median age in years		50 (31-66)
BMI > 25 kg/m ² *		22 (40%)
Tabacco*	Active	27 (49%)
	Cessation	13 (23%)
	Absence	16 (28%)
Duration of abstinence at listing*	less or equal than 6 months	21 (37%)
	more than 6 monts	35 (63%)
Median MELD score		18 (6-40)
Child score*	A	11 (20%)
	B	15 (27%)
	C	30 (53%)
Hepatocellular carcinoma*		15 (27%)
Median donor age in years		40 (18-73)

After LT:

Median follow up (years)		11 (3-18)
Metabolic syndrome*	overweight: BMI > 25 kg/m ²	23 (41%)
	Obesity: BMI > 30 kg/m ²	5 (9%)
	diabetes	13 (23%)
	hypercholesterolemia	13 (23%)
	Hypertension	29 (52%)
Tabacco*	Active	20 (36%)
	Cessation	2 (3%)
	Absence	34 (61%)
Initial immunosuppressive regimen*	Steroids	56 (100%)
	Cyclosporine A	12(21%)
	Tacrolimus	44(79%)
	Azathioprine	11(20%)
	Mycophenolate Mofetil	27 (48%)
	Thymoglobulin	14 (25%)
	Basiliximab	6 (11%)
	Daclizumab	11 (20%)

*[n(%)]

Table 2. Active alcohol use impacts on steatosis and steatohepatitis:

		Year of the biopsy	
	abstinent	alcohol use	p-value
biopsies	103	108	<0,0001
Steatosis grade			
0: <5%	36 (35%)	18 (17%)	
1: 5-33%	31 (30%)	21 (19%)	
2: 34-66%	20 (19%)	17 (16%)	
3 :> 66%	16 (16%)	52 (48%)	

LEGEND TO FIGURES:

Figure 1

Diagnostic of severe alcoholic relapse after LT according to time

Figure 2

Patient's alcohol use each year post LT and occurrence of RAC at last biopsy

Alcohol consumption period is represented in grey and abstinence period in white. Last biopsy post LT is represented with bold borders and the center is shaded in case of RAC. (†: dead at last follow up; *: alive at last follow up)

Figure 3

- A. Time-course of histological fibrosis stages after LT
- B. Time-course of histological fibrosis stages after severe alcoholic relapse

Figure 4

Cumulative risk for developing F2 fibrosis: **A.** after LT and **B.** after severe alcoholic relapse

Cumulative risk for developing F3 fibrosis: **C.** after LT and **D.** after severe alcoholic relapse

Cumulative risk for developing F4 fibrosis: **E.** after LT and **F.** after severe alcoholic relapse

Figure 5

Cumulative risk of developing RAC according to:

- A. Age at transplantation (< vs; 50 years)
- B. Early severe alcoholic relapse (< vs; 3 years)

Figure 1

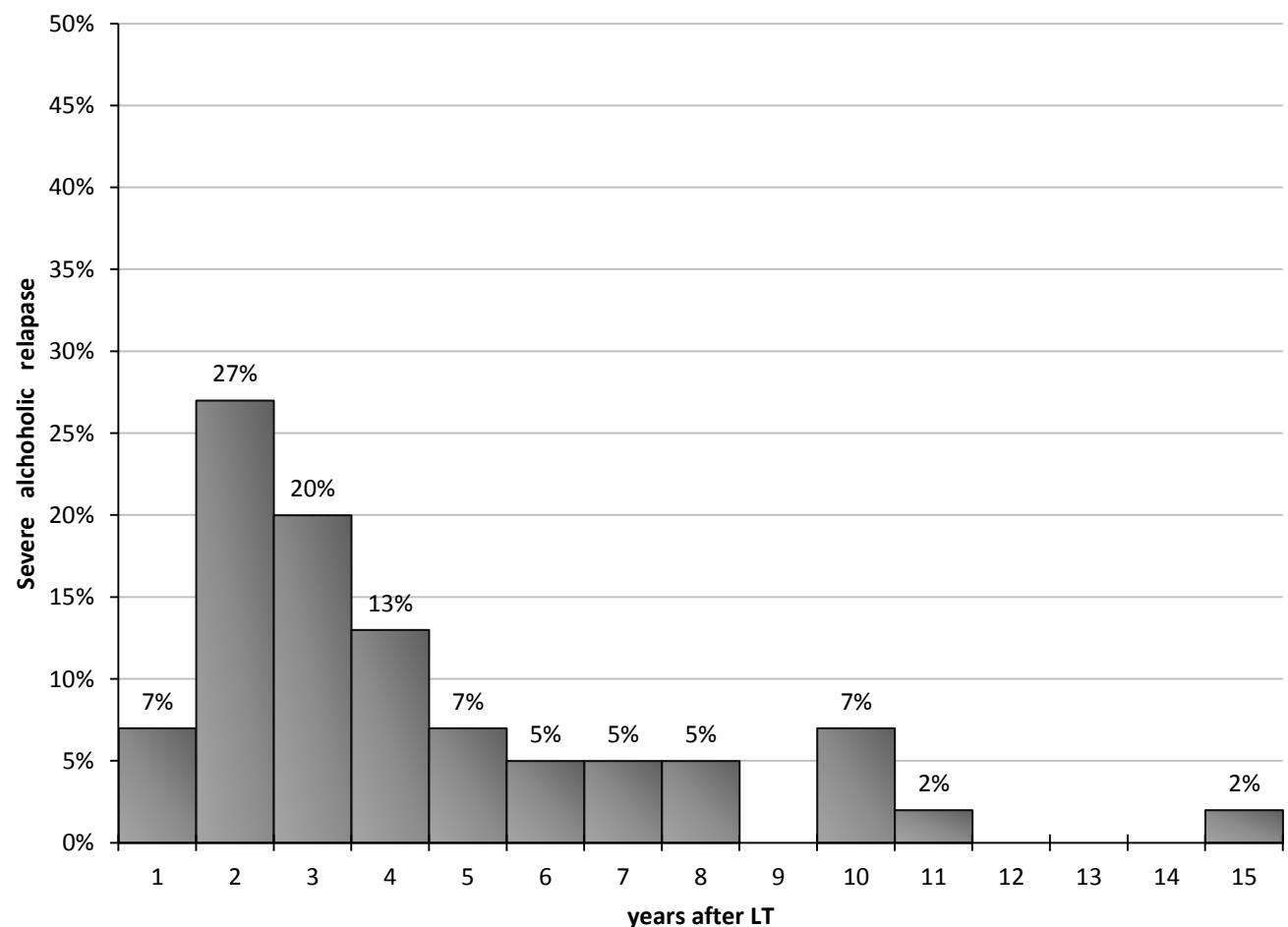
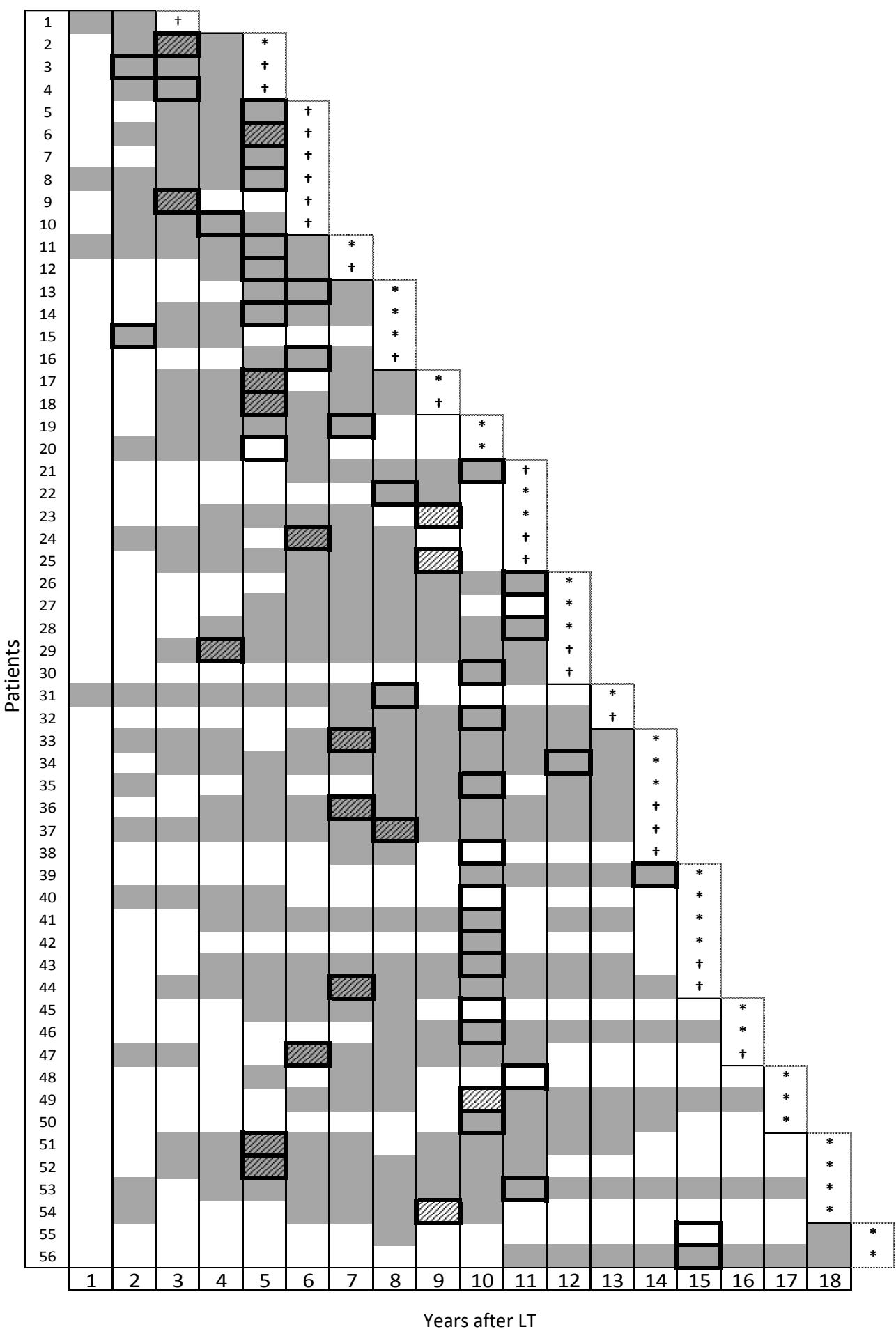


Figure 2.



Years after LT

Figure 3a.

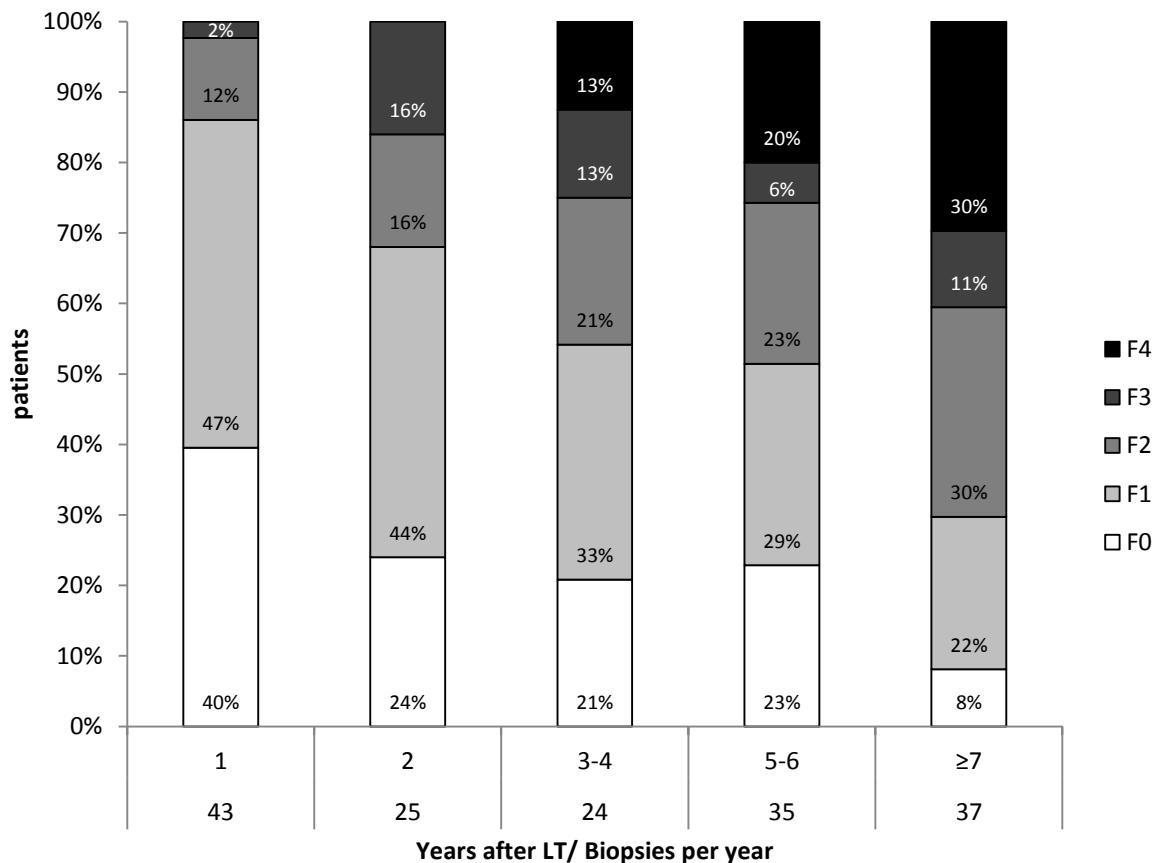


Figure 3b.

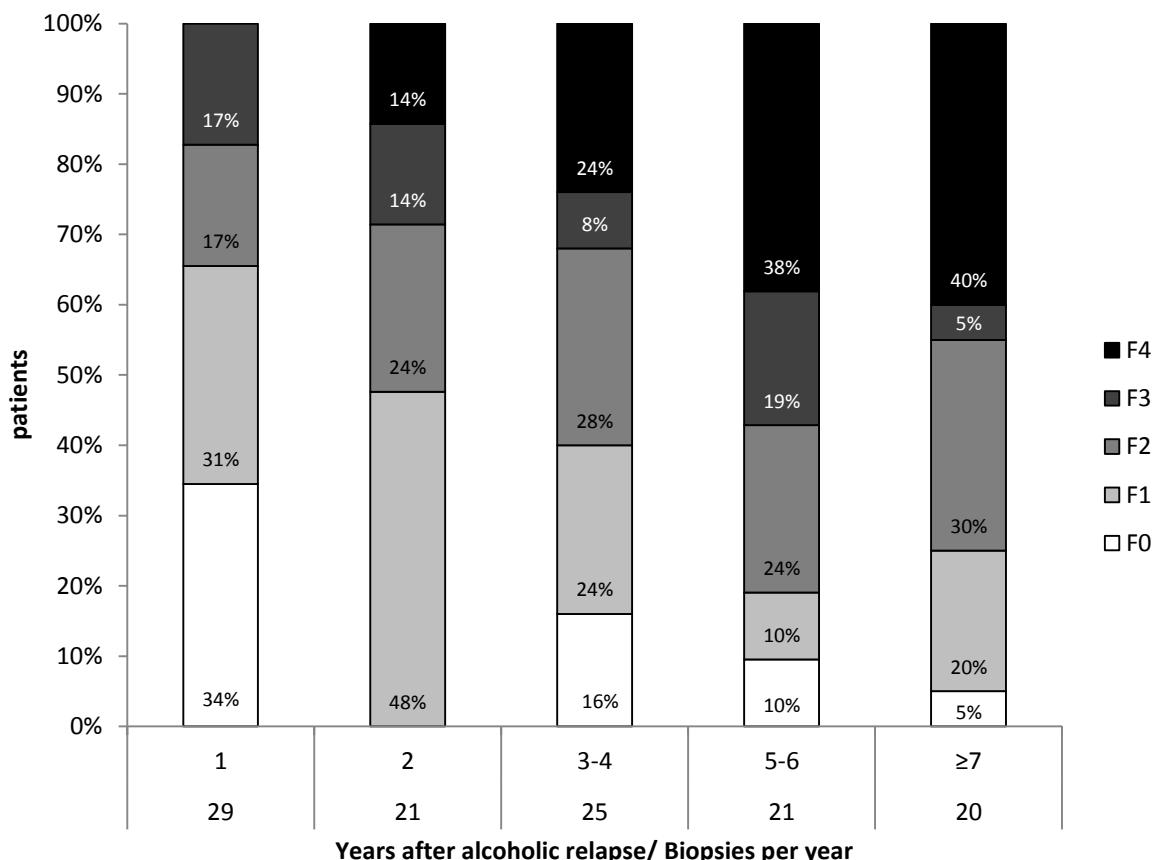


Figure 4.

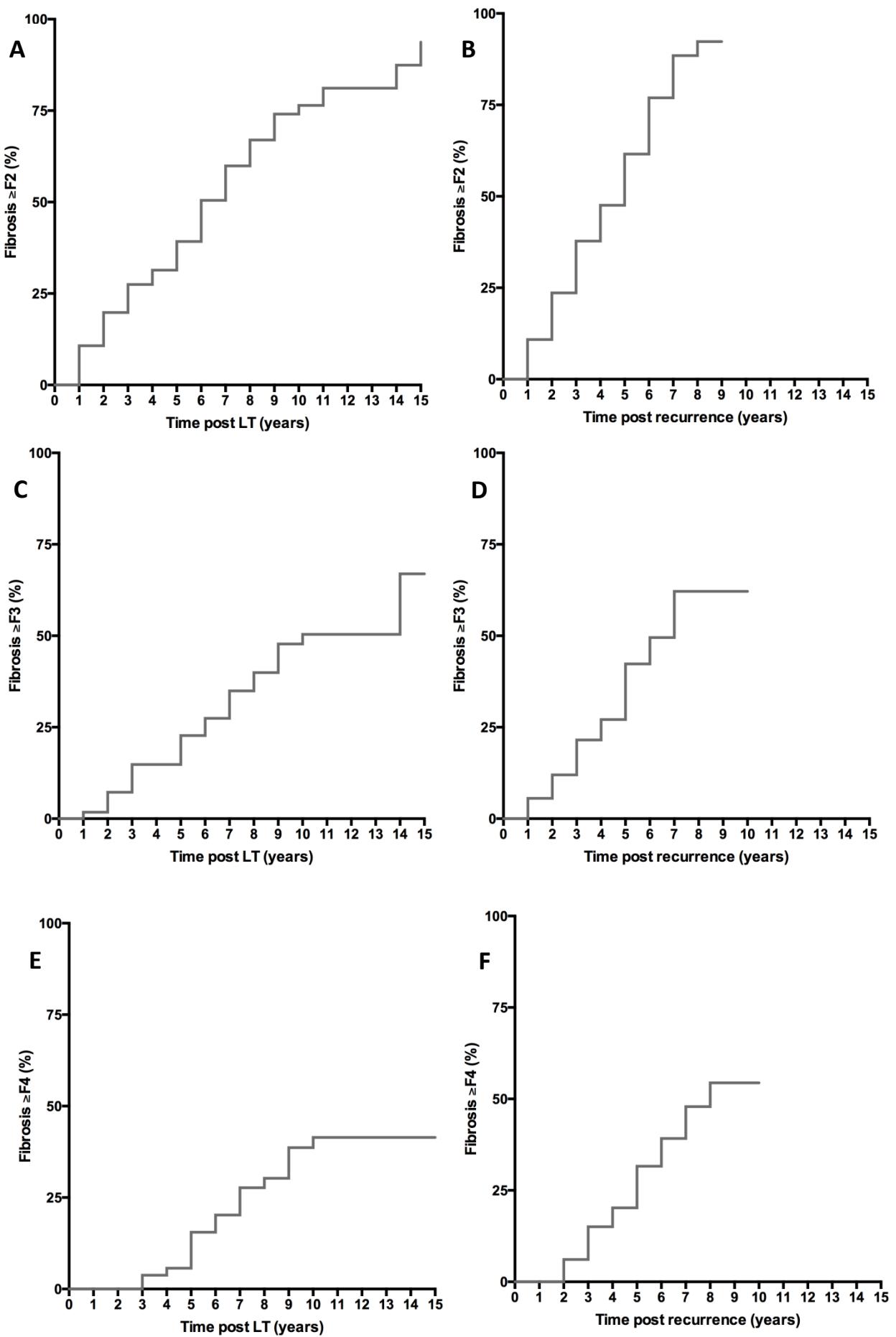
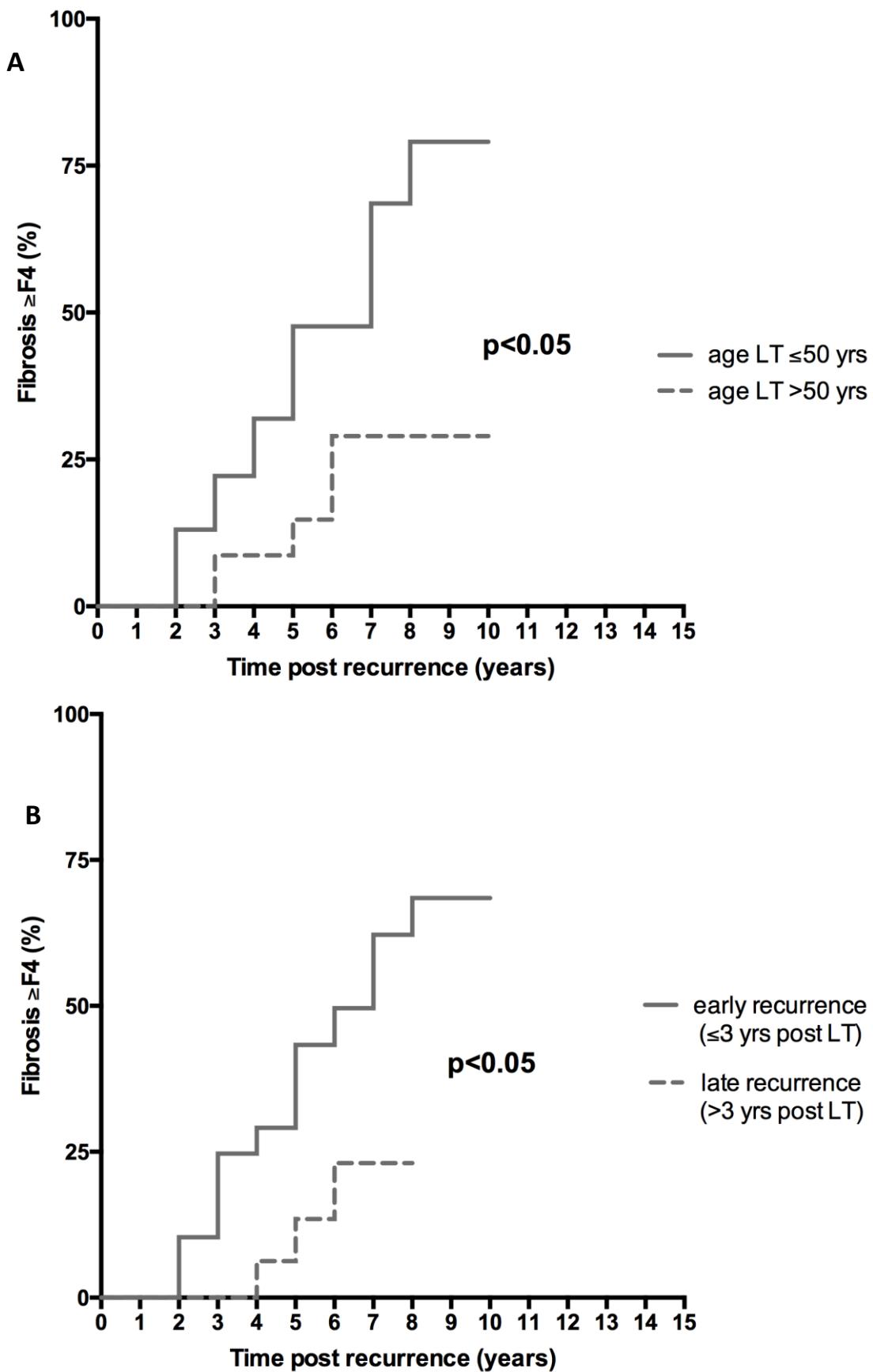


Figure 5.



References

1. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *Journal of hepatology*. 2012;57(3):675-88.
2. Pageaux GP, Bismuth M, Perney P, Costes V, Jaber S, Possoz P, et al. Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease: does it matter? *Journal of hepatology*. 2003;38(5):629-34.
3. DiMartini A, Dew MA, Day N, Fitzgerald MG, Jones BL, deVera ME, et al. Trajectories of alcohol consumption following liver transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010;10(10):2305-12.
4. De Gottardi A, Spahr L, Gelez P, Morard I, Mentha G, Guillaud O, et al. A simple score for predicting alcohol relapse after liver transplantation: results from 387 patients over 15 years. *Archives of internal medicine*. 2007;167(11):1183-8.
5. 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. *Journal of hepatology*. 2012;57(2):306-12.
6. Dumortier J, Guillaud O, Adham M, Boucaud C, Delafosse B, Bouffard Y, et al. Negative impact of de novo malignancies rather than alcohol relapse on survival after liver transplantation for alcoholic cirrhosis: a retrospective analysis of 305 patients in a single center. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(5):1032-41.
7. Dumortier J, Dharancy S, Cannesson A, Lassailly G, Rolland B, Pruvot FR, et al. Recurrent Alcoholic Cirrhosis In Severe Alcoholic Relapse After Liver Transplantation: A Frequent and Serious Complication. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(8):1160-6.
8. Rice JP, Eickhoff J, Agni R, Ghufran A, Brahmbhatt R, Lucey MR. Abusive drinking after liver transplantation is associated with allograft loss and advanced allograft fibrosis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2013;19(12):1377-86.
9. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2005;41(6):1313-21.
10. Berlakovich GA. Challenges in transplantation for alcoholic liver disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014;20(25):8033-9.

11. Iruzubieta P, Crespo J, Fabrega E. Long-term survival after liver transplantation for alcoholic liver disease. *World journal of gastroenterology* : WJG. 2013;19(48):9198-208.
12. Lucey MR. Liver transplantation in patients with alcoholic liver disease. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2011;17(7):751-9.
13. Grat M, Lewandowski Z, Grat K, Wronka KM, Krasnodebski M, Barski K, et al. Negative outcomes after liver transplantation in patients with alcoholic liver disease beyond the fifth post-transplant year. *Clinical transplantation*. 2014;28(10):1112-20.
14. Burra P, Mioni D, Cecchetto A, Cillo U, Zanus G, Fagioli S, et al. Histological features after liver transplantation in alcoholic cirrhotics. *Journal of hepatology*. 2001;34(5):716-22.
15. Mathurin P, Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *Journal of hepatology*. 2015;62(1 Suppl):S38-46.
16. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet (London, England)*. 1995;346(8981):987-90.
17. Gane EJ. The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2008;14 Suppl 2:S36-44.
18. Mitchell O, Gurakar A. Management of Hepatitis C Post-liver Transplantation: a Comprehensive Review. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2015;3(2):140-8.
19. Vallin M, Guillaud O, Boillot O, Hervieu V, Scoazec JY, Dumortier J. Recurrent or de novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation: natural history based on liver biopsy analysis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2014;20(9):1064-71.
20. Khullar V, Dolganiuc A, Firpi RJ. Pre-and-post transplant considerations in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of transplantation*. 2014;4(2):81-92.
21. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayon M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *Journal of hepatology*. 2000;32(4):673-84.
22. Mathurin P, Beuzin F, Louvet A, Carrie-Ganne N, Balian A, Trinchet JC, et al. Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;25(9):1047-54.

23. Lake JR, Shorr JS, Steffen BJ, Chu AH, Gordon RD, Wiesner RH. Differential effects of donor age in liver transplant recipients infected with hepatitis B, hepatitis C and without viral hepatitis. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005;5(3):549-57.
24. Yip WW, Burt AD. Alcoholic liver disease. *Seminars in diagnostic pathology*. 2006;23(3-4):149-60.
25. Stickel F, Buch S, Lau K, Meyer zu Schwabedissen H, Berg T, Ridinger M, et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011;53(1):86-95.
26. Stickel F, Hampe J, Trepo E, Datz C, Romeo S. PNPLA3 genetic variation in alcoholic steatosis and liver disease progression. *Hepatobiliary surgery and nutrition*. 2015;4(3):152-60.
27. Trepo E, Gustot T, Degre D, Lemmers A, Verset L, Demetter P, et al. Common polymorphism in the PNPLA3/adiponutrin gene confers higher risk of cirrhosis and liver damage in alcoholic liver disease. *Journal of hepatology*. 2011;55(4):906-12.
28. Berlakovich GA, Windhager T, Freundorfer E, Lesch OM, Steininger R, Muhlbacher F. Carbohydrate deficient transferrin for detection of alcohol relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transplantation*. 1999;67(9):1231-5.
29. Bradley KA, DeBenedetti AF, Volk RJ, Williams EC, Frank D, Kivlahan DR. AUDIT-C as a brief screen for alcohol misuse in primary care. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2007;31(7):1208-17.
30. Marroni CA. Management of alcohol recurrence before and after liver transplantation. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2015;39 Suppl 1:S109-14.

CONCLUSIONS

La cirrhose alcoolique est la deuxième indication de transplantation hépatique (TH) en Europe, avec une augmentation croissante ces dernières années. Du fait de la pénurie d'organes et des considérations éthiques, le défi pour les équipes de transplantation est de sélectionner au mieux les patients qui resteront abstinents, pour limiter les complications et améliorer la survie après la TH. En effet, la récidive d'une consommation excessive d'alcool après la TH est estimée entre 5 et 20% et est à l'origine d'une diminution de la survie liée à la récidive de la cirrhose et à la survenue de cancers de novo. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de la récidive d'une consommation excessive d'alcool sur le greffon (basé sur l'analyse des biopsies hépatiques) et d'étudier les facteurs prédictifs de récidive de la cirrhose.

Les patients analysés étaient transplantés pour cirrhose alcoolique à l'hôpital Edouard Herriot à Lyon entre 1990 et 2010 et avaient survécu au moins un an après la greffe. Le suivi des patients après la transplantation était mensuel la première année puis semestriel incluant un examen clinique, un bilan biologique complet comprenant un bilan hépatique et une biopsie hépatique à 1, 3, 5 puis tous les 5 ans après la TH de manière protocolaire ou en cas d'anomalie du bilan biologique. L'analyse histologique portait sur la présence de stéatose, de stéatohépatite, et de fibrose de F1 à F4.

Les patients inclus devaient déclarer au moins un épisode de récidive d'une consommation excessive d'alcool. La consommation d'alcool était évaluée à l'interrogatoire à chaque consultation. Les patients étaient considérés comme ayant eu une consommation d'alcool excessive s'ils buvaient plus de trois verres par jour pour les hommes et deux verres par jour pour les femmes. En l'absence de biopsie hépatique après la récidive ou en cas de pathologie hépatique associée (hépatite virales et NASH), les patients étaient exclus.

Parmi les 369 patients transplantés pour cirrhose alcoolique à l'hôpital Edouard Herriot à Lyon, 73 (20%) ont déclaré une récidive de consommation excessive d'alcool et 56 patients ont été inclus dans l'étude. Le suivi médian était de 11 ans (3-18). La population était composée en majorité d'hommes (73%), d'âge médian 50 ans. Le délai médian de récidive d'une consommation excessive d'alcool après la TH était de 3 ans (1-11) avec une consommation cumulée médiane d'alcool de 5 ans (1-15) soit 60% du temps de suivi (6-100%). Les trois quarts des patients avaient une consommation continue d'alcool et un quart consommaient de manière intermittente. Il a été diagnostiqué 18 (32%) récidives de cirrhose d'origine alcoolique et un tiers des patients ont présenté une décompensation

de la cirrhose. Le délai médian entre la TH et la récidive de la cirrhose était de 6 ans (3-10). Le délai médian entre la récidive de la consommation excessive d'alcool et la récidive de la cirrhose était de 4,5ans (2-8). Le risque cumulé de fibrose F2, F3 et F4 était respectivement de 27%, 15%, et 4% à 3 ans; 39%, 23%, et 16% à 5ans ; 76%,51% et 42% à 10 ans après la TH et de respectivement 49%, 25% et 15% à 3 ans; 68%, 44% et 32% 5ans ; 94%, 63% et 54% à 10 ans après récidive de la consommation excessive d'alcool. Les facteurs prédictifs de récidive de la cirrhose en analyse univariée étaient un âge jeune à la TH (moins de 50ans) et une récidive précoce de la consommation excessive d'alcool dans les trois ans après la TH.

En conclusion, la récidive d'une consommation excessive d'alcool est fréquente et survient de manière précoce après la TH. Elle entraîne une évolution rapide de la fibrose qui conduit à la cirrhose dans un tiers des cas. L'évaluation précoce et rapprochée de la consommation d'alcool après la TH est primordiale pour prévenir les complications à moyen terme sur le greffon.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Signature

Jérôme DUMONTEUIL

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 22 sep. 2015
25 SEP. 2015

VU :
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon-Est



Professeur Jérôme DUMONTEUIL

VU :
Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales



Professeur François-Noël GILLY

Erard-Poinsot Domitille

Récidive d'une consommation excessive d'alcool après transplantation hépatique :

Quelles conséquences pour le greffon ?

46 pages, 5 figures, 2 tableaux

Th. Méd : Lyon 2015 n° 267

RESUME:

Introduction : La cirrhose alcoolique est la première indication de transplantation hépatique (TH) en France. Le risque de récidive d'une consommation excessive d'alcool après TH est évalué à environ 20%. L'objectif de notre étude était d'étudier l'impact de la récidive d'une consommation excessive d'alcool sur le greffon, à partir de l'analyse de biopsies hépatiques et d'identifier des facteurs de risques de récidive de la cirrhose sur le greffon.

Patients et méthodes : Trois cent soixante-neuf patients ont été transplantés hépatiques pour une cirrhose alcoolique, à l'hôpital Edouard Herriot à Lyon entre Octobre 1990 et Octobre 2010 et ont survécu au moins 1 an. Les patients ayant présenté une récidive d'une consommation excessive d'alcool ont été inclus. Les biopsies hépatiques étaient réalisées de manière protocolaire à 1, 3, 5 puis tous les 5 ans après la TH ou en cas de perturbation du bilan hépatique. Les patients ayant une maladie hépatique de cause autre que l'alcool (VHC, VHB, NASH) ont été exclus.

Résultats : Dans la cohorte de 369 patients, 73 (20%) ont présenté une récidive d'une consommation excessive d'alcool et 56 patients ont été finalement inclus. Le suivi médian après TH était de 11 ans (3-18). Le délai médian de récidive d'une consommation excessive d'alcool après TH était de 3 ans (1-11) avec une durée médiane de consommation cumulée d'alcool de 5 ans (1-15). Dix-huit patients (32%) ont présenté une récidive de la cirrhose sur le greffon. Le délai médian entre la TH et la récidive de la cirrhose était de 6 ans (3-10) et de 4.5 ans (2-8) après la récidive d'une consommation excessive d'alcool. Le risque cumulé de fibrose F2, F3 et F4 était respectivement de 27%, 15%, et 4% à 3 ans; 39%, 23%, et 16% à 5ans ; 76%, 51% et 42% à 10 ans après la TH et de respectivement 49%, 25% et 15% à 3 ans; 68%, 44% et 32% 5ans ; 94%, 63% et 54% à 10 ans après la récidive d'une consommation excessive d'alcool. Les facteurs prédictifs de récidive de la cirrhose en analyse univariée étaient un âge jeune à la TH (moins de 50 ans) et une récidive précoce de la consommation excessive d'alcool, dans les trois ans suivant la TH.

Conclusion : La récidive d'une consommation excessive d'alcool après TH est précoce et induit une accélération importante de la fibrose évoluant vers la cirrhose dans un tiers des cas. Il est donc justifié d'évaluer précocement la récidive d'une consommation d'alcool pour prévenir les complications à moyen terme sur le greffon.

MOTS CLES: Consommation excessive d'alcool, Récidive, Cirrhose alcoolique, Transplantation hépatique

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Jérôme DUMORTIER

Membres : Monsieur le Professeur Fabien ZOULIM

Monsieur le Professeur Olivier BOILLOT

Monsieur le Professeur Philippe MERLE

Madame le Docteur Valérie HERVIEU

Madame le Docteur Sylvie RADENNE

DATE DE SOUTENANCE : Lundi 19 Octobre 2015

ADRESSE DE L'AUTEUR : 21 rue de nuits, 69004 LYON ; domitille.poinsot@gmail.com