

**DISCUSSION D'UNE TRANSPLANTATION HEPATIQUE CHEZ UN  
PATIENT CIRRHOTIQUE ALCOOLIQUE INCOMPLETEMENT  
SEVRE**

**LIVER TRANSPLANTATION IN A PATIENT WITH ALCOHOLIC  
CIRROHOSIS : DISCUSSION ABOUT NON ABSTINENCE**

**Georges-Philippe PAGEAUX, Stéphanie FAURE, Faïza CHERMAK,  
Michael BISMUTH, Hassan BOUYABRINE**

CHU Saint Eloi – Service d'Hépatogastroentérologie et Transplantation Hépatique, Pôle  
digestif - 80 rue Augustin Fliche - 34295 MONTPELLIER cedex 5 - Tél : 04 67 33 70 81 -

Fax : 04 67 52 38 97 - [gp-pageaux@chu-montpellier.fr](mailto:gp-pageaux@chu-montpellier.fr)

## **Résumé**

La transplantation hépatique est le traitement reconnu de la cirrhose alcoolique grave. Pourtant, en raison de leur mauvaise image dans la société, les patients ayant une cirrhose alcoolique sont moins souvent adressés aux centres de transplantation. Ceci est d'autant plus surprenant que, en termes de survie du patient et du greffon, les résultats de la transplantation chez ces patients sont comparables sinon meilleurs aux résultats de la transplantation dans d'autres indications.

La transplantation n'est que le traitement de la maladie du foie, pas celui de la maladie alcoolique. La rechute n'est ni surprenante, ni inacceptable, ni anodine lorsqu'elle est sévère. Dans ce cas, elle a un impact sur les résultats à long terme, notamment à cause de la mortalité par cancer. Si toutes les équipes de transplantation sont d'accord pour affirmer que l'abstinence est nécessaire lorsqu'un patient est évalué pour une greffe, il n'est pas démontré qu'une durée fixe d'abstinence de 6 mois avant la greffe améliore les résultats. La maladie alcoolique doit faire l'objet d'une prise en charge spécifique de type addictologique, avant et après la greffe.

## **Abstract**

Liver transplantation is the recognized treatment for serious cases of alcoholic cirrhosis. However, due to their poor image within society, patients with alcoholic cirrhosis are often less referred to transplant centres. This is even more surprising since in terms of patient' and graft's survival, the results of transplantation are comparable, if not better, than in other indications.

Transplantation is the treatment for the liver disease, not a treatment for alcoholism. In the case of severe alcoholic disease, a relapse is neither surprising nor unacceptable or insignificant if severe. In this case, it has an impact on the long-term survival, notably due to

mortality by cancer. All the medical teams carrying out transplants agree that abstinence is necessary when a patient is being evaluated for liver transplantation. However, it is not proven that a set period of six months' abstinence prior to the transplantation can modify the results. The problem of alcoholism must be treated specifically in terms of addiction both before and after transplantation.

## **Introduction**

Chez les patients ayant une cirrhose alcoolique décompensée, la survie à 5 ans est inférieure à 20 % en l'absence de transplantation hépatique (TH), et supérieure à 70 % s'ils sont transplantés. En 2007 en France, la cirrhose alcoolique était la première indication de TH (24 %), loin devant la cirrhose post-hépatitique C (12 %).

La singularité de la TH pour maladie alcoolique du foie est le risque de reprise de la consommation d'alcool après la greffe, considérée à tort ou à raison comme inacceptable. Cette rechute, considérée par certains comme inéluctable (« Qui a bu, boira »), reste un obstacle empêchant certains patients d'accéder au centre de TH, ne serait-ce que pour évaluer l'indication de greffe. Ainsi, dans une enquête menée auprès d'un échantillon de la population générale et de médecins généralistes anglais, à qui Neuberger et al. avaient demandé d'établir, parmi 8 situations cliniques, l'ordre de priorité en vue d'une TH, les patients alcooliques avaient été classés dans le groupe à faible priorité, quelle que soit la pertinence de l'indication de greffe [1].

Le facteur prédictif de rechute le plus souvent rapporté est la durée de la période d'abstinence qui précède la greffe, avec un seuil de 6 mois, érigé par certains en règle [2].

## **Observation**

En janvier 2004, un homme de 52 ans, est hospitalisé pour hématémèse. Cet épisode survient dans un contexte d'intoxication alcoolique chronique, avec une consommation quotidienne de plus de 100 g depuis l'âge de 30 ans. Après stabilisation hémodynamique, la gastroscopie conclut à une rupture de varices œsophagiennes, responsable de l'hémorragie ; une ligature est débutée dans le même temps. L'échographie montre une ascite modérée, il n'y a ni thrombose porte ni nodule hépatique suspect. Sur le plan biologique : ASAT 170 UI/L (N < 31), ALAT 80 UI/L (N < 31), gamma GT 250 UI/L (N < 37), phosphatases alcalines 110 UI/L

(N < 135), bilirubine totale 60  $\mu\text{mol/L}$ , TP 56 %, INR 1,7, créatinine sérique 125  $\mu\text{mol/L}$ , hémoglobine 10 g/dl, plaquettes 60000/mm<sup>3</sup>, globules blancs 3900/mm<sup>3</sup>. Il n'y a pas d'épisode d'encéphalopathie hépatique au décours de l'épisode hémorragique.

**Question 1 :** Devant cette décompensation inaugurale d'une probable cirrhose alcoolique :

1. vous demandez une ponction biopsie hépatique
2. Vous calculez le score Maddrey
3. Vous calculez le score de Child-Pugh
4. Vous calculez le score Meld
5. Vous débutez un bilan pré-transplantation hépatique

**Réponses : 1, 2, 3, 4**

**Commentaires :**

Il y a chez ce patient une suspicion d'hépatite alcoolique aiguë sur cirrhose et la ponction biopsie hépatique est indispensable au diagnostic d'hépatite alcoolique aiguë en raison des faibles sensibilités et spécificités des signes cliniques et biologiques. Dans le contexte de ce patient elle sera réalisée par voie trans-jugulaire. Le score de Maddrey, calculé en utilisant le taux de bilirubine et le temps de Quick, permet de définir les formes graves (score  $\geq 32$ ) [3]. En l'absence de traitement, plus de 50 % des patients atteints d'hépatite alcoolique aiguë grave décèdent dans les 6 mois qui suivent le diagnostic. Seules les formes graves d'hépatite alcoolique aiguë bénéficient d'un traitement par corticostéroïdes et/ou pentoxyphylline [4].

Plusieurs scores permettent de prédire le pronostic des patients atteints de cirrhose, et notamment le score de Child-Pugh et le score de Meld [5]. Ce dernier, calculé à partir des valeurs de la créatinine sérique, de l'INR et de la bilirubine totale, est aujourd'hui de plus en

plus utilisé pour établir ce pronostic, et sélectionner les patients candidats à la TH. Dans le cas particulier de la cirrhose alcoolique, les premiers travaux de Poynard et al [6] avaient bien montré le bénéfice apporté par la TH chez les patients les plus graves (stade C de Child-Pugh) et l'absence de bénéfice chez les patients avec cirrhose compensée (score A de Child-Pugh). Un essai contrôlé randomisé multicentrique français récent a permis de clarifier la position à adopter face aux patients de gravité intermédiaire (stade B de la classification de Child-Pugh) ; il a montré que les malades transplantés avaient la même survie globale mais une moindre survie sans cancer [7].

Chez ce patient, il est trop tôt pour débiter un bilan pré-greffe. En effet, il a un score de Meld à 20, ce qui traduit la gravité de la maladie hépatique, mais au décours de l'épisode d'hémorragie digestive et alors que l'alcoolisation n'a pas cessé. Il est donc nécessaire de se mettre à distance de cet épisode initial afin de juger de l'amélioration de la fonction hépatocellulaire avant de prendre toute décision ultérieure concernant une TH.

### **Suite de l'observation :**

Un programme d'éradication par ligature des varices œsophagiennes est entrepris. En avril 2004, soit 3 mois après l'épisode initial, le patient est toujours ictérique et la fonction hépatocellulaire reste perturbée : TP 40 %, INR 1,9, bilirubine totale 50 µmoL, créatinine 110 µmoL. La recherche de carcinome hépatocellulaire est négative, les autres causes de maladie de foie sont éliminées. Le 28 avril 2009, il a un épisode d'infection spontanée du liquide d'ascite, résolutif sous antibiotiques.

**Question 2 :** Parmi les assertions suivantes, lesquelles sont exactes ?

1. Lorsque le score de Meld est supérieur à 15, la TH apporte un bénéfice sur la survie à 1 an.

2. Une abstinence minimum de 6 mois est obligatoire avant de débiter un bilan pré-greffe.
3. Une abstinence inférieure à 6 mois avant TH est prédictive de la survie post-TH.
4. La récurrence de la consommation d'alcool après TH a un impact sur la survie du patient à 5 ans.
5. La récurrence de la consommation d'alcool après TH a un impact sur la survie à 10 ans.

**Réponses : 1, 5**

### **Commentaires**

L'étude de Merion et al. a montré que la TH n'apportait un gain de survie à 1 an que chez les patients ayant un score de MELD > 15 [8].

La durée d'abstinence pré-greffe est un facteur prédictif reconnu de rechute alcoolique post-greffe, mais elle n'influence pas la survie du patient, ni celle du greffon.

La reprise d'une consommation excessive d'alcool après la greffe influence probablement la survie à long terme, par l'intermédiaire d'une incidence plus élevée de cancers.

### **Suite de l'observation**

Devant la persistance de l'insuffisance hépatocellulaire (score de MELD à 20), un bilan pré-TH est débuté. Aucune contre-indication n'est mise en évidence et le patient est inscrit sur liste d'attente. Pendant cette période, il est vu en consultation tous les mois et évoque spontanément lors d'une consultation une reprise ponctuelle d'alcool à l'occasion d'une contrariété.

**Question 3 :** Avec lesquelles des propositions suivantes êtes vous d'accord ?

1. Le projet de greffe doit être suspendu, car les résultats seront moins bons en terme de survie
2. Le projet de greffe doit être suspendu, car l'attitude du patient est inacceptable
3. Du fait de la pénurie de greffons, la sélection des candidats à la greffe doit tenir compte de l'étiologie de la maladie du foie
4. Du fait de la pénurie de greffons, les données de la littérature sur les résultats à 5 ans permettent de sélectionner les candidats potentiels à la TH
5. La prise d'alcool pendant la période d'attente doit donner lieu à une prise en charge addictologique spécialisée

**Réponses : 4, 5**

## **Commentaires**

Dans le contexte de la cirrhose alcoolique, le point de vue scientifique (médecine basée sur les preuves) doit prendre le pas sur le point de vue moral, sinon quid de l'hépatite fulminante VHB du toxicomane, ou de la cirrhose NASH du patient obèse polyphage ? Ainsi, il n'a jamais été montré de lien entre prise d'alcool pendant la période d'attente et résultats de la TH en termes de survie. En revanche, cet évènement n'est pas anodin, et doit être pris en charge avec l'équipe d'addictologie.

Il existe un consensus pour réserver la TH aux patients ayant une probabilité de survie après la greffe d'au moins 50 % à 5ans. C'est ainsi par exemple que sont établis les critères de TH pour le carcinome hépatocellulaire. Toutes les études portant sur les résultats de la TH pour cirrhose alcoolique montrent une survie supérieure à 50 % à 5 ans.

## **Epilogue**



Le patient est transplanté en septembre 2004. On découvre un carcinome hépatocellulaire de 12 mm sur le foie natif. Cinq ans après la greffe, le patient est vivant. Il a eu 2 épisodes de rechute alcoolique en janvier 2006 et décembre 2007, pris en charge par l'équipe d'addictologie. Il a développé un diabète de type 2 moyennement équilibré (HbA1c 7,3 %). La biopsie du greffon à 5 ans met en évidence une stéatose macrovacuolaire isolée, estimée à 20 %. Il continue de fumer 15 cigarettes/jour.

## **Discussion générale**

### **Accès à la TH pour les patients alcooliques**

L'accès à la TH se fait en 3 étapes : demande de consultation au centre de greffe par le médecin référent, évaluation pluridisciplinaire de l'indication et des éventuelles contre-indications, inscription sur la liste d'attente. L'accès à la TH du patient cirrhotique alcoolique est souvent bloqué dès la première étape. Ainsi, aux USA, parmi les 14 millions de personnes ayant une consommation excessive d'alcool, 2 millions développent une maladie alcoolique du foie, avec un taux de décompensation cirrhotique qui varie de 20 à 100 000/an. Seuls 5 à 10 % de ces patients seront adressés à un centre de TH pour évaluation [9].

### **Résultats de la TH pour cirrhose alcoolique : impact de la rechute**

Les résultats à court et moyen terme de la TH pour maladie alcoolique du foie sont comparables à ceux des autres indications [10-14]. Par contre, les résultats à long terme semblent être influencés par la reprise d'une consommation excessive d'alcool [15-17].

Il existe deux manières de définir la rechute alcoolique après TH : absolue ou relative. La première considère que toute consommation d'alcool après la greffe, quelle qu'en soit la fréquence ou la quantité, doit être considérée comme une rechute. C'est la définition la plus souvent utilisée dans la littérature médicale. La seconde consiste à différencier ce qui relève de l'alcoolodépendance, telle qu'elle est définie dans le DSM-4 [18], de la reprise d'une

consommation d'alcool, caractérisée par la fréquence et la quantité [19]. On peut ainsi définir trois situations cliniques concernant la consommation d'alcool après TH : abstinence, rechute modérée, et rechute sévère. La rechute sévère concerne les patients présentant des critères d'alcoolodépendance, et/ou une consommation d'alcool > 210 g/semaine pour les hommes et > 140 g/semaine pour les femmes (critères OMS), et/ou consommation d'alcool  $\geq$  50 g/j les jours de consommation [19]. La rechute modérée concerne les patients ayant une consommation d'alcool inférieure à ces critères de sévérité. Ce type de classification permet une analyse plus fine des conséquences de la rechute que la définition du tout ou rien.

En prenant en compte les études publiées dans la littérature, et portant sur au moins 30 patients, les taux de rechute varient de 11 à 54 %, et les taux de rechute sévère de 7 à 26 % [9]. Les conséquences de la rechute doivent être évaluées sur le long terme. Dans notre expérience [20], parmi 128 patients suivis en moyenne 54 mois, 88 étaient jugés abstinents, 13 rechuteurs modérés, et 27 rechuteurs sévères. Bien qu'il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes de patients en terme de survie et de fonctionnement du greffon, 3 rejets tardifs en rapport avec une mauvaise compliance vis-à-vis du traitement immunosuppresseur furent observés chez les rechuteurs sévères. D'autre part, parmi les six décès survenus chez les rechuteurs sévères, quatre étaient directement en rapport avec la rechute alcoolique : arrêt de l'immunosuppression responsable d'un rejet chronique irréversible, hématome cérébral traumatique dans un contexte d'intoxication aiguë, myocardiopathie alcoolique, suicide. L'analyse histologique du greffon chez les rechuteurs sévères montrait les résultats suivants : stéatose 63 %, fibrose 36 %, hépatite alcoolique aiguë 13 %, cirrhose 9 % [20]. En revanche il n'y avait pas de différence significative entre les patients abstinents et les patients rechuteurs modérés pour aucun des paramètres étudiés. D'autres études, analysant l'impact de la rechute excessive au-delà des 5 ans post-TH, ont mis en évidence une diminution de survie chez les patients rechuteurs excessifs [15-17]. Cette

surmortalité était principalement due aux cancers et aux maladies cardio-vasculaires. La surreprésentation des cancers chez les patients transplantés pour cirrhose alcoolique est bien documentée, notamment pour les cancers de la sphère ORL. Le tabac est bien entendu un facteur de risque surajouté, expliquant l'émergence progressive des cancers broncho-pulmonaires [21].

### **Prévenir la rechute alcoolique**

L'éventualité même d'une rechute après TH pour cirrhose alcoolique peut avoir un impact désastreux sur la population générale, sensible aux arguments « moraux » [1], et donc un effet négatif sur le don d'organes. Afin d'éviter une pression excessive de la société, réticente à l'attribution d'organes trop rares à des patients alcooliques susceptibles de reprendre de l'alcool après la greffe, les équipes de transplantation doivent communiquer en toute transparence leurs résultats de la TH dans cette indication, confirmant que la « ressource » est utilisée à bon escient [22].

Peut-on prévoir la rechute avant la TH, et si oui, dans quel but ? La mise en évidence de facteurs prédictifs de rechute pourrait servir à sélectionner de « meilleurs candidats » à la greffe ou à prévenir plus efficacement sa survenue. En dehors du champ de la transplantation, il existe peu de facteurs prédictifs de rechute chez les patients alcooliques [23]. D'autre part, la greffe en elle-même est une expérience qui pourrait exercer une certaine action préventive sur la rechute. Les sentiments de culpabilité et de dette ressentis par certains patients vis-à-vis du donneur pourraient exercer le même effet.

Le facteur prédictif de rechute le plus souvent rapporté est la durée d'abstinence qui précède la greffe, avec un seuil de 6 mois érigé en règle par certains [24]. Toutes les équipes de transplantation sont d'accord pour affirmer que l'abstinence est nécessaire lorsqu'un patient est évalué pour une TH [2]. La justification principale de l'abstinence est qu'elle peut permettre, chez certains patients, une amélioration de la fonction hépatocellulaires telle que la

greffe n'est plus justifiée [25]. Par contre, la nécessité d'une période minimale de 6 mois n'apparaît pas clairement. Premièrement, la valeur prédictive de rechute de cette « règle des 6 mois » n'est pas clairement démontrée, avec des études en faveur, et d'autres en défaveur [9,14,26]. Deuxièmement, la stricte application de cette règle pourrait pénaliser les patients les plus graves qui risquent de mourir pendant ce délai [27]. Troisièmement, cette règle ne résume pas tous les facteurs individuels - médicaux, psychologiques, sociaux, familiaux – qui doivent être pris en compte lors de l'évaluation en vue d'une TH. Pour toutes ces raisons, la conférence de consensus de 2005 portant sur les indications de la TH a conclu qu'une durée d'abstinence de 6 mois n'était pas un pré-requis pour accéder à la liste d'attente [28].

D'autres variables ont été identifiées comme facteurs prédictifs de rechute : jeune âge, antécédents familiaux d'alcoolisme, antécédents de toxicomanie, idées suicidaires, conditions sociales précaires [29]. L'histoire de la maladie alcoolique a également été étudiée : antécédents de cure de sevrage, d'hospitalisation pour complications non hépatiques liées à l'alcool, alcoolo-dépendance. Dans notre expérience, l'alcoolo-dépendance et les antécédents familiaux d'alcoolisme étaient les principaux facteurs prédictifs de rechute sévère [30].

Au total, aucun facteur ne peut prédire à lui seul la rechute. La plupart des études qui ont cherché à individualiser des facteurs prédictifs de rechute n'ont pas tenu compte des différents modes de rechute. Un critère subjectif, difficile à évaluer, nous semble essentiel lorsque la nécessité de l'abstinence est envisagée : la reconnaissance par le patient lui-même de la réalité que sa consommation excessive d'alcool a conduit à une maladie du foie suffisamment grave pour qu'une TH soit proposée.

Les connaissances actuelles sur les facteurs de rechute ne permettent pas de les intégrer dans la sélection des patients candidats à la TH. Par contre, si on admet que la maladie alcoolique en soi est l'affaire de toute la vie, il faut essayer d'identifier, pendant la période pré-greffe, les patients à risque de rechute sévère, afin de leur proposer une prise en charge

spécifique. Celle-ci pourrait débiter pendant la période d'attente qui précède la transplantation. Ainsi, l'équipe de Birmingham a évalué l'intérêt d'interventions psychosociales pendant l'évaluation pré-transplantation, intégrant le patient et son entourage, sur la base du volontariat [31]. L'étude a été proposée à 25 patients, 5 l'ont refusée. Parmi les 20 patients évalués, 12 étaient considérés comme alcoolo-dépendants selon les critères du DSM-4, dont 3 avec usage de drogues illicites. Un seul patient a développé une rechute sévère après la greffe au cours de la première année. Ces résultats, qui demandent à être confirmés sur une longue période de suivi, vont dans le sens d'interventions spécifiques précoces chez des malades identifiés à risque de rechute sévère.

### **Le cas particulier de l'hépatite alcoolique aiguë**

La corticothérapie est le traitement reconnu de l'hépatite alcoolique aiguë grave. L'équipe de Lille a mis en évidence les facteurs prédictifs de non réponse à ce traitement, et a modélisé le pronostic chez les patients non répondeurs [32,33]. Ainsi, la question de l'accès rapide à la TH de patients souvent jeunes, atteints d'une hépatite alcoolique aiguë grave, non répondeurs à la corticothérapie, avec un pronostic de survie de 20 % à 6 mois, se pose, tant sur le plan des résultats de la greffe que sur le plan éthique.

### **Conclusion**

Les comportements addictifs anciens ou récents, qu'il s'agisse de la consommation d'alcool ou de toxiques, sont fréquemment retrouvés chez les patients atteints de maladie grave du foie candidats à la TH. La réalité de la rechute alcoolique chez un nombre limité mais significatif de patients, son impact sur les résultats et sur le regard que porte la société sur l'activité de greffe, impose de faire évoluer nos unités de greffe vers de véritables centres de transplantation hépatique et d'addictologie.

## Références

- [1] Neuberger J, Adams D, MacMaster P, Maidment A, Speed M. Assessing priorities for allocation of donor liver grafts: survey of public and clinicians. *BMJ* 1998;317:172-5.
- [2] Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keeffe EB, et al. Minimal criteria for placements of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg* 1997;3:628-37.
- [3] Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy for alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193-9.
- [4] Mathurin P, Dharancy S, Malapel M, Deltenre P, Texier F, Paris JC. Hépatite alcoolique: données physiopathologiques et perspectives thérapeutiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28(5 suppl.):D103-11.
- [5] Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liv Dis* 2008;28:110-22.
- [6] Poynard T, Naveau S, Doffoel M, Boudjema K, Vanlemmens C, Manton G, et al. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis using matched and simulated controls: 5-year survival. Multicentre group. *J Hepatol* 1999;30:1130-7.
- [7] Vanlemmens C, Di Martino V, Milan C, Messner M, Minello A, Duvoux C, et al. Immediate listing for liver transplantation versus standard care for Child-Pugh stage B alcoholic cirrhosis: a randomized trial. *Ann Int Med* 2009;150:153-61.
- [8] Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transpl* 2005;5:307-13.

- [9] Kotlyar DS, Burke A, Campbell MS, Weinrieb RM. A critical review of candidacy for orthotopic liver transplantation in alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:734-43.
- [10] Pageaux GP, Michel J, Costes V, Perney P, Possoz P, Perrigault PF, et al. Alcoholic liver disease is a good indication for liver transplantation, even in cases of recidivism. *Gut* 1999;45:421-6.
- [11] Berlakovich GA, Steininger R, Herbst F, Barlan M, Mittlböck M, Mühlbacher F. Efficacy of liver transplantation for alcoholic cirrhosis with respect to recidivism and compliance. *Transplantation* 1994;58:560-5.
- [12] Everson G, Bharadhwaj G, House R, Talamantes M, Bilir B, Shrestha R, et al. Long-term follow-up of patients with alcoholic liver disease who underwent hepatic transplantation. *Liver Transp Surg* 1997;3:263-74.
- [13] Lucey MR, Carr K, Beresford TP, Fisher LR, Shieck V, Brown KA, et al. Alcohol use after liver transplantation in alcoholics: a clinical cohort follow-up study. *Hepatology* 1997;25:1223-7.
- [14] Pageaux GP, Perney P, Larrey D. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Addict Biol* 2001;6:301-8.
- [15] Cuadrado A, Fábrega E, Casafont F, Pons-Romero F. Alcohol recidivism impairs long-term patient survival after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2005;11:420-6.
- [16] Pfitzmann R, Schwenzer J, Rayes N, Seehofer D, Neuhaus R, Nüssler NC. Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2007;13:197-205.
- [17] 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. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1032-41.
- [18] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual for mental disorders (ed 4). Washington DC, American Psychiatric Association, 1994.
- [19] Fuller RK. Definition and diagnosis of relapse to drinking. *Liver Transpl Surg* 1997;3:258-62.
- [20] 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 ? *J Hepatol* 2003;38:629-34.
- [21] Jiménez C, Manrique A, Marqués E, Ortega P, Loinaz C, Gómez R, et al. Incidence and risk factors for the development of lung tumors after liver transplantation. *Transplant Int* 2007;20:57-63.
- [22] Ubel PA, Jepson C, Baron J, Mohr T, McMorrow S, Asch DA. Allocation of transplantable organs: do people want to punish patients for causing their illness ? *Liver Transpl* 2001;7:600-7.
- [23] Miller WR, Westerberg VS, Harris RJ, Tonigan JS. What predicts relapse ? Prospective testing of antecedent models. *Addiction* 1996;91(Suppl):155-71.
- [24] Osorio RW, Ascher NL, Avery M, Bacchetti P, Roberts JP, Lake JR. Predicting recidivism after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1994;20:105-10.
- [25] Veldt BJ, Lainé F, Guillygomarc'h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* 2002;36:93-8.



- [26] DiMartini A, Day N, Dew MA, Javed L, Fitzgerald MG, Jain A, et al. Alcohol consumption patterns and predictors of use following liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2006;12:813-20.
- [27] Yates WR, Martin M, LaBrecque D, Hillebrand D, Voigt M, Pfab D. A model to examine the validity of the 6-month abstinence criterion for liver transplantation. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:513-7.
- [28] Consensus conference: indications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2006.
- [29] Karman JF, Sileri P, Kamuda D, Cicalese L, Rastellini C, Wiley TE, et al. Risk factors for failure to meet listing requirements in liver transplant candidates with alcoholic cirrhosis. *Transplantation* 2001;71:1210-3.
- [30] Perney P, Bismuth M, Sigaud H, Picot MC, Jacquet E, Puche P, et al. Are pre-operative patterns of alcohol consumption predictive of relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease? *Transpl Int* 2005;18:1292-7.
- [31] Georgiou G, Webb K, Griggs K, Copello A, Neuberger J, Day E. First report of a psychosocial intervention for patients with alcohol-related liver disease undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:772-5.
- [32] Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonell N, Fartoux L, Serfaty L, et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2003;38:1363-9.
- [33] 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* 2007;45:1348-54.