

# Prise en charge de l'hépatite alcoolique aiguë

## *Management of alcoholic hepatitis*

**T. Gustot et C. Moreno**

Service de Gastroentérologie et d'Hépatopancréatologie, Hôpital Erasme et Laboratoire de Gastroentérologie Expérimentale, Faculté de Médecine, ULB

### RESUME

*L'hépatite alcoolique aiguë est une forme sévère de maladie alcoolique du foie. Son diagnostic est basé sur l'association entre un ictère nouveau et une biopsie hépatique compatible. Lorsqu'elle est sévère (score de Maddrey > 32), elle est associée à une mortalité de 40 à 50 % à 2 mois. Les corticostéroïdes augmentent la survie des patients souffrant d'hépatite alcoolique aiguë sévère. La diminution de la bilirubine totale à 7 jours de traitement et en particulier le score de Lille sont des marqueurs de réponse à la corticothérapie. L'absence de réponse aux corticostéroïdes est associée à une mortalité de 75 % à 6 mois. La transplantation hépatique semble être une alternative chez des patients non-répondeurs strictement sélectionnés.*

*Rev Med Brux 2012 ; 33 : 212-4*

### ABSTRACT

*Alcoholic hepatitis is a severe form of alcoholic liver disease. Diagnosis is based on the association of new onset of jaundice and a compatible liver biopsy. Alcoholic hepatitis is severe when the Maddrey is up to 32 and, in this case, is associated with a mortality of 40-50 % at 2 months. Corticosteroids improve survival of patients suffering from severe alcoholic hepatitis. The decrease of total bilirubin at day 7 of treatment and the Lille score are markers of response to corticosteroids. The absence of response is associated with a dramatic outcome (mortality rate of 75 % at 6 months). Liver transplantation could be an alternative in a strictly selected group of non-responders.*

*Rev Med Brux 2012 ; 33 : 212-4*

*Key words : alcoholic hepatitis, corticosteroids, liver transplantation*

### DEFINITION

L'hépatite alcoolique est un syndrome clinique caractérisé par la présence d'un ictère d'apparition récente (< 3 mois) et de signes d'insuffisance hépatique, dans un contexte de consommation excessive d'alcool (consommation moyenne de 10 verres par jour, en sachant que des consommations moindres peuvent être observées) de longue date (habituellement plusieurs décennies).

### DIAGNOSTIC

Le diagnostic doit être suspecté en présence d'un taux augmenté d'aspartate aminotransférase, un rapport aspartate aminotransférase/alanine aminotransférase supérieur à 2, et une bilirubinémie supérieure à 5 mg/dl<sup>1</sup>. Bien que non indispensable au diagnostic dans bon nombre de cas, la réalisation d'une

biopsie hépatique (habituellement par voie transjugulaire pour des raisons de coagulopathie) est utile pour confirmer le diagnostic et exclure d'autres causes de maladie hépatique. L'examen histopathologique révèle des signes de nécrose hépatocellulaire, une ballonnisation hépatocytaire, une infiltration par des polynucléaires neutrophiles et de la fibrose hépatique<sup>2</sup>. La prévalence est peu connue. Dans une large cohorte de patients alcooliques bénéficiant d'une biopsie hépatique, l'hépatite alcoolique a été diagnostiquée dans 20 % des cas<sup>3</sup>.

La sévérité de l'hépatite alcoolique est identifiée par la présence d'un score de Maddrey (4,6 x (temps de prothrombine (TP) du patient (secondes) - TP du contrôle (secondes)) + bilirubine totale (mg/dl)) du contrôle) supérieur à 32<sup>4</sup>. En effet, la présence d'un score de Maddrey > 32 identifie des patients avec un risque de mortalité à 2 mois de 40 à 50 %<sup>5</sup>.

## PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

### Traitements médicamenteux

En plus de l'abstinence d'alcool et des corrections des déficiences nutritionnelles, les patients présentant une hépatite alcoolique aiguë (HAA) sévère doivent bénéficier d'un traitement par corticostéroïdes. Une récente analyse des données individuelles de 5 études randomisées, contrôlées évaluant les corticostéroïdes dans cette indication a montré un bénéfice de survie à court terme pour le groupe traité par corticostéroïdes (méthylprednisolone 32 mg par jour pendant 28 jours)<sup>6</sup>. La pentoxifylline semble une alternative aux corticostéroïdes puisqu'un essai contrôlé, randomisé comparant la pentoxifylline au placebo a démontré un bénéfice de survie à court terme pour les patients randomisés dans le groupe pentoxifylline<sup>7</sup>. L'association des 2 molécules (corticostéroïdes + pentoxifylline) n'apporte pas de bénéfice supplémentaire puisque cette association a été comparée aux corticostéroïdes en monothérapie dans un vaste essai multicentrique randomisé, contrôlé, en double aveugle franco-belge sans avantage en termes de survie<sup>8</sup>. Par contre, une étude multicentrique française suggère que l'adjonction de N-acétylcystéine aux corticostéroïdes apporterait un bénéfice de survie par rapport aux corticostéroïdes seuls<sup>9</sup>.

Jusque récemment, la présence d'une infection était considérée par de nombreux groupes comme une contre-indication au traitement par corticoïdes. Cependant, récemment, un travail de l'équipe de Lille a démontré que lorsqu'un *screening* infectieux était réalisé à l'admission du patient atteint d'hépatite alcoolique aiguë sévère, la présence d'une infection était diagnostiquée dans environ 25 % des cas. De manière intéressante, après contrôle de l'infection par un traitement antibiotique, le traitement de ces patients par corticostéroïdes montrait une survie à court terme identique à ceux présentant une HAA sévère sans infection à l'admission. La réalisation d'un *screening* infectieux extensif est donc indiqué, et la présence d'une infection ne contre-indique pas le traitement par corticostéroïdes, lorsque celle-ci est contrôlée<sup>10</sup>.

### Evaluation de la réponse au traitement

Un progrès majeur dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite alcoolique aiguë sévère est l'identification précoce des patients bénéficiant d'un traitement par corticostéroïdes. Des données robustes ont démontré que l'amélioration précoce de la fonction hépatique sous traitement est le déterminant principal de la survie à court terme. D'une part, la survie à 6 mois des patients présentant une diminution précoce de la bilirubinémie (au jour 7) sous traitement par corticostéroïdes est largement supérieure à la survie des patients chez lesquels une chute de la bilirubinémie n'est pas observée<sup>11</sup>. Plus récemment, le score de Lille ([www.lillemodel.com](http://www.lillemodel.com)), qui est basé sur des données pré-traitement du patient (âge, albuminémie, créatininémie, TP ou INR) et l'évolution de la

bilirubinémie entre le J0 et le J7 de traitement, permet de manière plus précise d'identifier l'absence de réponse aux corticostéroïdes. En effet, un score de Lille  $\geq 0,45$ , ce qui définit l'absence de réponse (et qui concerne environ 40 % des patients traités), correspond à un risque de décès à 6 mois de 75 %. A l'opposé, un score de Lille  $< 0,45$ , définissant une réponse thérapeutique (et qui concerne environ 60 % des patients traités) correspond à un risque de décès à 6 mois de 15 %<sup>12</sup>.

### Stratégies chez les non-répondeurs à la corticothérapie

Compte tenu du risque très élevé de mortalité à court terme des patients non-répondeurs aux corticostéroïdes, il y a urgence pour déterminer de nouvelles stratégies thérapeutiques chez ces patients. L'administration de pentoxifylline en monothérapie en cas de non-réponse aux corticostéroïdes à partir du jour 7 de traitement s'est avérée inefficace dans un essai thérapeutique français<sup>13</sup>. La réalisation de dialyse à l'albumine par MARS® chez ces patients n'a pas montré davantage de survie dans une étude pilote<sup>14</sup>. Aucun autre traitement médical ne s'est avéré efficace à ce jour.

Un point important est le risque infectieux élevé chez ces patients. Le développement d'une infection sous corticostéroïdes est d'environ 25 %. De manière intéressante, les sites d'infection sont différents de ceux rencontrés en cas d'infection avant traitement : le développement de pneumopathies infectieuses est plus fréquent (principal site infectieux) sous traitement par corticostéroïdes. Le développement d'une infection en cours de traitement est associé à un risque accru de décès et est plus fréquent en cas de non-réponse aux corticostéroïdes<sup>10</sup>. Des *screenings* infectieux réguliers doivent donc être réalisés sous traitement par corticostéroïdes, afin de prendre en charge une infection aussi tôt que possible.

Le pronostic sombre à court terme et l'impasse thérapeutique des patients non-répondeurs à la corticothérapie a fait soulever la question de la transplantation hépatique comme thérapie de sauvetage par certains groupes.

### LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE POUR LES NON-REPONDEURS AUX CORTICOSTEROIDES

L'hépatite alcoolique est classiquement considérée comme une contre-indication à la transplantation hépatique, principalement car la règle des 6 mois d'abstinence ne peut être respectée dans ce cas de figure. La règle d'une période d'abstinence de 6 mois est le plus souvent appliquée dans les centres de transplantation hépatique. Cette règle prend en compte l'amélioration spontanée prévisible des malades atteints de cirrhose alcoolique après l'arrêt de l'alcool et permet de dépister les rechuteurs. Cette règle est cependant inadéquate pour des malades atteints d'HAA sévère qui décèderont dans les 6 mois qui

suivent le diagnostic d'HAA et qui peuvent être identifiés par le modèle de Lille. Cette règle est également mal validée pour la prédiction de la réalcoolisation après la transplantation hépatique<sup>15</sup>. Lors de la dernière conférence de consensus française sur la transplantation hépatique, cette période d'abstinence de 6 mois n'a pas été reconnue comme une règle formelle et une évaluation pilote de transplantation hépatique chez des patients atteints d'hépatite alcoolique aiguë sévère et non-répondeurs à la corticothérapie a été encouragée<sup>16</sup>. L'expérience pilote franco-belge sur 26 patients, atteints d'HAA sévères et en impasse thérapeutique, très sélectionnés (premier épisode de décompensation hépatique, soutien familial, évaluation psychiatrique favorable, etc.) a montré que cette attitude améliorerait drastiquement la survie de ces malades à court terme (77 % de survie à 6 mois) avec l'absence de récurrence de consommation alcoolique dans les 6 mois (3 récurrences ont été observées tardivement)<sup>17</sup>. Cette approche ouvre de nouvelles perspectives pour ce type de patients, mais nécessitera une sélection drastique des patients par des centres experts et également d'être confirmée par d'autres groupes dans le futur.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Lucey M, Mathurin P, Morgan TR : Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2758-69
2. International group : Alcoholic liver disease: morphological manifestations. *Lancet* 1981 ; 1 : 707-11
3. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC : Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997 ; 25 : 108-11
4. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr : Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978 ; 75 : 193-9
5. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B *et al.* : A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 507-12
6. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL *et al.* : Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis : meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011 ; 60 : 255-60
7. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O : Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis : a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 1637-48
8. Louvet A, Dao TM, Nahon P *et al.* : Pentoxifylline does not improve short-term survival in severe alcoholic hepatitis in combination with corticosteroids : results of a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2012 ; 56 (Suppl 2) : S533-4
9. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA *et al.* : Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1781-9
10. Louvet A, Wartel F, Castel H *et al.* : Prospective screening of infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids : early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009 ; 137 : 541-8
11. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ *et al.* : Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2003 ; 38 : 1363-9
12. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M *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
13. Louvet A, Diaz E, Dharancy S *et al.* : Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol* 2008 ; 48 : 465-70
14. Boitard J, Louvet A, Bismuth B *et al.* : Tolerance and efficacy of the MARS system in patients with severe alcoholic hepatitis non-responders to steroids : a pilot study. *Hepatology* 2007 ; 46 : A202
15. Foster PF, Fabrega F, Karademir S, Sankary HN, Mital D, Williams JW : Prediction of abstinence from ethanol in alcoholic recipients following liver transplantation. *Hepatology* 1997 ; 25 : 1469-77
16. Consensus conference : Indications for Liver Transplantation, January 19 and 20, 2005, Lyon-Palais Des Congress : text of recommendations (long version). *Liver Transpl* 2006 ; 12 : 998-1011
17. Mathurin P, Moreno C, Samuel D *et al.* : Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1790-800

### Correspondance et tirés à part :

T. GUSTOT  
 Hôpital Erasme  
 Service de Gastroentérologie et d'Hépatopancréatologie  
 Route de Lennik 808  
 1070 Bruxelles  
 E-mail : tgustot@ulb.ac.be

Travail reçu le 21 mai 2012 ; accepté dans sa version définitive le 25 mai 2012.