

**HEPATITE ALCOOLIQUE AIGUE :  
QUELLE PRISE EN CHARGE EN 2007 ?**

**Philippe MATHURIN, Alexandre LOUVET, Sébastien DHARANCY**

Service d'hépatogastroentérologie - Hôpital Claude Huriez - Avenue Michel Polonovski -  
CHRU Lille - 59037 LILLE Cedex

## TABLE DES MATIERES

**Comment améliorer la survie des patients atteints d'hépatite alcoolique sévère**

**Le bénéfice des corticoïdes est limité dans le temps**

**L'amélioration de la survie à moyen terme : un objectif prioritaire**

**Modélisation de la survie : identifier les malades à haut risque de décès**

**Les non répondeurs : un groupe prioritaire pour l'évaluation de nouvelles options thérapeutiques**

*REFERENCES*

## **Comment améliorer la survie des patients atteints d'hépatite alcoolique sévère ?**

### **Le bénéfice des corticoïdes est limité dans le temps**

Le développement de l'indice de Maddrey (1) a constitué un progrès majeur dans la prise en charge thérapeutique des malades atteints d'hépatite alcoolique (HA) aiguë car cet indice (indice de Maddrey  $\geq 32$ ) conçu au moyen de variables biologiques identifie les formes sévères associées à un risque élevé de décès à court terme (2). L'indice de Maddrey est calculé en utilisant le taux de bilirubine et le temps de Quick selon la formule suivante : score de Maddrey =  $4,6 \times (\text{temps de Quick du malade en secondes} - 12,5) + (\text{bilirubine en } \mu\text{mol})/17$ ). En l'absence de traitement par corticoïdes ou pentoxifylline, 50 % des malades atteints d'hépatite alcoolique sévère avec un score de Maddrey  $\geq 32$  décèdent dans les deux mois suivant l'hospitalisation.

Il est maintenant admis que les malades atteints d'HA graves doivent être traités par corticoïdes (2, 3-8). L'analyse des données individuelles des 3 derniers essais randomisés a démontré que les 113 patients traités par corticoïdes avaient une survie à 1 mois significativement supérieure aux 102 patients du groupe placebo :  $84.6 \pm 3.4\%$  vs  $65.1 \pm 4.8\%$  (5). Pendant la durée du traitement, les patients traités par corticoïdes présentaient une amélioration biologique plus importante que les patients du groupe placebo, amélioration qui était observée dès le septième jour du traitement (diminution de la bilirubinémie :  $-79.1 \pm 116.9$  vs  $-31.7 \pm 95.4 \mu\text{mol/L}$ ) (5).

### **L'amélioration de la survie à moyen terme : un objectif prioritaire**

L'effet bénéfique des corticoïdes s'estompe à distance de l'épisode aigu et la survie n'est plus que de 50 à 60 % à 6 mois. Des données récentes suggèrent que la pentoxifylline pourrait constituer une alternative à la corticothérapie (9). En effet, une étude randomisée en double aveugle a comparé la pentoxifylline (1200 mg par jour) au placebo chez 101 patients atteints d'une forme sévère d'hépatite alcoolique aiguë. A 6 mois, le taux de survie du groupe pentoxifylline était significativement supérieur à celui du groupe placebo :  $75,5 \%$  vs  $54 \%$ ,  $p=0,04$  (9). Pendant la durée du traitement, en comparaison au placebo, l'administration de la pentoxifylline n'influçait pas l'évolution de la bilirubinémie, du TP et du score de Maddrey. L'effet protecteur de la pentoxifylline semblait lié principalement à une prévention du syndrome hépatorénal. En effet, une insuffisance rénale s'est développée chez 5 patients traités par pentoxifylline et 20 patients ayant reçu un placebo ( $p=0,001$ ) et a évolué en un syndrome hépatorénal respectivement chez 4 et 18 patients. Deux informations fondamentales peuvent être relevées après analyse de l'ensemble des études :

- a) l'effet de la pentoxifylline s'exercerait de manière prolongée à la différence des corticoïdes,
- b) les mécanismes impliqués dans les effets protecteurs de la pentoxifylline et des corticoïdes semblent complémentaires, protection rénale pour la pentoxifylline et amélioration précoce de la fonction hépatique pour les corticoïdes.

Ces résultats soulignent l'intérêt potentiel de l'association pentoxifylline et corticoïdes. Une étude française multicentrique évaluant l'effet de l'association pentoxifylline et corticoïdes sur la survie à 6 mois des malades atteints d'hépatite alcoolique sévère a été financée dans le cadre du programme PHRC 2006. Cette étude débutera en septembre 2007.

### **Modélisation de la survie : identifier les malades à haut risque de décès**

Trois équipes françaises ont évalué l'intérêt pronostique de la réponse biologique précoce définie par la diminution au septième jour de la bilirubine (critère dénommé « ECBL » pour « early change in bilirubin levels »). Les corticostéroïdes induisent une réponse biologique précoce dans 76 % des cas. La survie des patients avec réponse biologique précoce était significativement supérieure à celle des patients sans réponse biologique précoce à 1 et 6 mois :  $97 \pm 1$  % vs  $59 \pm 7$  %, et  $84 \pm 3$  % vs  $26 \pm 6$  %. En conséquence, la réponse biologique précoce est une variable simple pour prédire la résistance aux corticoïdes (10). Cependant, ce critère très spécifique mais peu sensible ne permet pas de prédire la mortalité sur l'ensemble des patients traités. Le développement d'un modèle pronostique ayant une sensibilité plus importante afin d'identifier les patients résistants aux corticoïdes était nécessaire pour progresser dans la prise en charge des patients atteints de forme sévère. Une collaboration française multicentrique a généré un modèle prédictif de la mortalité à 6 mois combinant les variables pronostiques indépendantes chez les patients avec hépatite alcoolique sévère. Ce modèle pronostique dénommé modèle de Lille combine 5 variables pronostiques indépendantes. Afin d'optimiser la modélisation, le score a été calculé en intégrant la diminution précoce de la bilirubine (bilirubine J0-J7) comme une variable quantitative (11). Le score du modèle fluctue de 0 à 1. Ce modèle est hautement prédictif de la mortalité à 6 mois ( $p < 0,000001$ ). L'aire sous la courbe est de 0,85 et le taux de patients bien classés en termes de mortalité est de 82 %. L'aire sous la courbe du modèle de Lille ( $0,85 \pm 0,04$ ) était significativement supérieure à celles des autres modèles incluant les scores de MELD ( $0,72 \pm 0,05$ ,  $p=0,01$ ) et de Glasgow ( $0,67 \pm 0,05$ ,  $p=0,0008$ ). Les patients ayant un score de Lille  $\geq 0,45$  et classés comme résistants avaient une survie à 6 mois inférieure aux patients classés répondeurs (score de Lille  $< 0,45$ ) :  $25 \pm 3,8$  % vs  $85 \pm 2,5$  %,  $p < 0,0001$  (11). Par ailleurs au seuil de 0,45, le score de Lille prédisait plus de décès à 6 mois que notre précédent critère « ECBL » et que le score de Glasgow: 76 % vs 62,5 % et 64,5 %,  $p < 0,05$ . Chez les patients résistants au traitement, le traitement corticoïde n'était pas plus efficace que le placebo (11). En conséquence, la corticothérapie peut être interrompue dans les jours suivants l'identification de la résistance (après le 7<sup>ème</sup> jour).

En résumé, chez les patients avec hépatite alcoolique sévère un score de Lille supérieur à 0,45 prédit près de 80 % des décès. Ce modèle puissant permet d'identifier les patients pour lesquels de nouvelles alternatives thérapeutiques sont requises (11). Le modèle est disponible sur un site Internet ([www.lillemodel.com](http://www.lillemodel.com)) pour permettre au clinicien d'identifier dès le septième jour de traitement corticoïdes les patients à risque élevé de décès.



## **Les non répondeurs : un groupe prioritaire pour l'évaluation de nouvelles options thérapeutiques**

80 % des patients résistants décèdent dans les 6 mois. En conséquence, il devient indispensable de tester d'autres options thérapeutiques. Parmi celles-ci la dialyse à l'albumine par le système Mars et la transplantation hépatique en procédure accélérée pourraient constituer des options utiles (12, 13).

Chez les patients non répondeurs à la corticothérapie on ne dispose d'aucune alternative thérapeutique médicale. Parmi les possibilités thérapeutiques, la transplantation hépatique pourrait être considérée comme une alternative thérapeutique en raison de ses excellents résultats chez les patients atteints d'une cirrhose alcoolique décompensée sévère (14, 15). La cirrhose alcoolique est une bonne indication de transplantation mais seuls les patients devenus abstinents sont actuellement considérés comme des candidats à une transplantation. En conséquence, il est évident que seul un nombre restreint de résistants pourrait bénéficier d'une telle option car au moment de la sélection, le clinicien ne dispose d'aucune information pour prédire le risque de rechute de l'alcoolisation après la greffe (16-18).

La plupart des centres français et internationaux ont retenu une durée minimale d'abstinence de 6 mois avant l'inscription sur une liste de transplantation. Il faut cependant noter que la validité de cette durée de 6 mois d'abstinence reste largement discutée (19). Dans la situation de l'HA sévère plus de 90 % des patients sont classés Child C avant la prise en charge thérapeutique et nous avons observé que les non répondeurs restaient classés Child C avec un score de MELD supérieur à 17 à l'issue de la période de traitement. L'application du délai de 6 mois d'abstinence soulève un problème éthique maintenant que l'on dispose du modèle de Lille, outil puissant pour la prédiction du décès dès le septième jour (12, 13).

Des études évaluant la transplantation hépatique pour une cirrhose avec HA découverte fortuitement sur l'analyse histologique de l'explant n'ont pas mis en évidence de résultat inférieur tant en terme de mortalité et morbidité (20). De plus, il n'existait pas de différence en terme de récurrence d'une consommation excessive en alcool par rapport aux patients transplantés pour cirrhose alcoolique sans HA surajouté à l'histologie (20). Aucune étude n'a analysé le bénéfice de la transplantation dans l'hépatite alcoolique dans une forme clinique sévère. Cette absence de données peut s'expliquer en partie par le risque de pénurie des greffons face au nombre potentiel important de patients atteints d'HA sévère, par le doute des transplantateurs face au caractère auto-infligé de la maladie alcoolique du foie et par l'association fréquente de co-morbidités. Par ailleurs, le délai habituel de 6 mois d'abstinence sélectionne les patients à moindre risque de récurrence de leur alcoolisation après transplantation hépatique. Dans le contexte de l'évaluation accélérée de patients résistants, on peut craindre un risque plus élevé de récurrence d'alcoolisation après la transplantation. Bien que la récurrence d'alcoolisation semble modérément délétère pour le patient (du moins à court terme), il en va tout autrement de l'impact de cette reprise sur l'opinion public et de ses éventuelles conséquences sur le don d'organes. Prenant en compte ces contraintes et risques, une validation préalable de la

transplantation hépatique dans le contexte d'HA sévère est indispensable mais uniquement dans un groupe de patients hautement sélectionnés sur des critères cliniques, sociologiques et psychiatriques préalablement définis (13).

## RÉFÉRENCES

1. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193-9.
2. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, Benhamou JP. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992;326:507-12.
3. Imperiale TF, O'Connor J, McCullough AJ. Corticosteroids are effective in patients with severe alcoholic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3066-7.
4. Carithers RL Jr, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, Maddrey WC. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110:685-90.
5. Mathurin P, Mendenhall C, Carithers RL Jr, Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, Rueff B, Naveau S, Chaput JC, Poynard T. Corticosteroids improve short term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials. *J Hepatol* 2002;36:480-7.
6. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, Davion T, Oberti F, Broët P, Emilie D. A double blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004;39:1390-7.
7. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Pugin J, Giostra E, Frossard JL, Borisch B, Hadengue A. Rapid changes in alcoholic hepatitis histology under steroids: correlation with soluble intercellular adhesion molecule-1 in hepatic venous blood. *J Hepatol* 2001;35:582-9.
8. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, Fischer M, Egger H, Hadengue A. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized pilot study. *J Hepatol* 2002;37:448-55.
9. Akriadiadis 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.
10. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonnell N, Fartoux L, Serfaty L, Valla D, Poupon R, Chaput JC, Naveau S. Early change in bilirubin levels (ECBL) is an important prognostic factor in severe biopsy-proven alcoholic hepatitis (AH) treated by prednisolone. *Hepatology* 2003;38:1363-9.
11. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, Dharancy S, Texier F, Hollebecque A, Serfaty L, Boleslawski E, Deltenre P, Canva V, Pruvot FR, Mathurin P. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348-54.
12. Mathurin P. Corticosteroids for alcoholic hepatitis- what's next? *J Hepatol* 2005 2005; 43 526-33.
13. Mathurin P. Is alcoholic hepatitis an indication for transplantation? current management and outcomes. *Liver Transpl* 2005;11:S21-S24.
14. Poynard T, Barthelemy P, Fratte S, Boudjema K, Doffoel M, Vanlemmens C et al. Evaluation of liver transplantation in alcoholic cirrhosis by a case-control study and simulated controls. *Lancet* 1994;344:502-7.
15. 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. *J Hepatol* 1999;30:1130-7.
16. Lucey MR. Is liver transplantation an appropriate treatment for acute alcoholic hepatitis? *J Hepatol* 2002; 36: 829-31.
17. Lucey MR, Beresford TP. Alcoholic liver disease: to transplant or not to transplant? *Alcohol Alcohol* 1992; 27(2): 103-8.
18. Lucey MR, Merion MR, Henley KS, Campbell Da Jr, Turcotte JG, Nostrant TT, Bmow FC, Beresford TP. Selection for and outcome of liver transplantation in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1992;102:1736-41.

19. Anand AC, Ferraz-Neto BH, Nightingale P, Mirza DF, White AC, McMaster P, Neuberger JM. Liver transplantation for alcoholic liver disease: evaluation of a selection protocol. *Hepatology* 1997;25:1478-84.
20. Tome S, Martinez-Rey C, Gonzales-Quintela A, Gude F, Brage A, Otero E, Abdulkader I, Forteza J, Bustamante M, Varo E. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002;36:793-8.

