

Prise en charge de l'hépatite alcoolique sévère

Objectifs pédagogiques

- Savoir comment et sur quels critères débiter une corticothérapie
- Connaître les éléments qui permettent de prévoir une efficacité de la corticothérapie
- Savoir, en cas d'échec de la corticothérapie, quelles sont les alternatives thérapeutiques

Introduction

L'hépatite alcoolique aiguë (HAA) définie histologiquement par l'association d'une nécrose des hépatocytes, d'une infiltration hépatique à polynucléaires neutrophiles et de corps de Mallory, est souvent associée à un syndrome inflammatoire [1]. Le diagnostic de certitude repose encore sur l'analyse histologique car chez des patients hospitalisés pour une suspicion d'HAA sévère (Maddrey ≥ 32), l'HAA n'était confirmée que dans 70 % des cas.

Chez les buveurs excessifs, la progression la plus rapide vers la cirrhose est observée chez ceux ayant une hépatite alcoolique ce qui explique, en partie, le risque plus important de mortalité décrit dans ce sous-groupe [1].

La première étape de la prise en charge des patients ayant une hépatite alcoolique aiguë est l'obtention d'une abstinence.

Principes de prise en charge des formes sévères

Évaluation de la sévérité de l'hépatite alcoolique

Le développement de l'indice de Maddrey [2] a constitué un progrès majeur dans la prise en charge thérapeutique des malades atteints d'hépatite alcoolique car cet indice (indice de Maddrey ≥ 32), conçu au moyen de variables biologiques, identifie les formes sévères associées à un risque élevé de décès à court terme [3]. 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, 40-50 % des malades atteints d'hépatite alcoolique sévère avec un score de Maddrey ≥ 32 décèdent dans les deux mois suivant l'hospitalisation.

Les scores de Glasgow [4], d'ABIC [5] et MELD [6] peuvent être utilisés pour évaluer la sévérité d'une hépatite alcoolique avec des seuils respectifs de 9, 6,71 et 21. Cependant, leur supériorité par rapport au score de Maddrey n'est pas établie, raison pour laquelle l'utilisation du score de Maddrey est recommandée en pratique courante.

Philippe Mathurin,
Alexandre Louvet,
Sébastien Dharancy

La corticothérapie et la pentoxifylline améliorent la survie à court terme

Il est maintenant admis que les malades atteints d'HAA sévères (Maddrey ≥ 32) sont des candidats à un traitement par corticoïdes ou pentoxifylline [7].

Actuellement, la corticothérapie est considérée comme le traitement de référence par les équipes françaises et anglo-saxonnes [7], notamment à la lumière des métaanalyses des données individuelles [8, 9]. Dans ces travaux, les patients traités par corticoïdes avaient une survie à un mois significativement supérieure aux patients contrôles. 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 (-79.1 ± 116.9 vs -31.7 ± 95.4 $\mu\text{mol/l}$) [8].

La pentoxifylline pourrait constituer une alternative à la corticothérapie [10]. En effet, une étude randomisée en double aveugle a comparé la pentoxifylline (1 200 mg par jour) au placebo chez 101 patients atteints d'une forme sévère d'hépatite alcoolique aiguë. À 6 mois, le taux de survie du groupe pentoxifylline était

■ Philippe Mathurin (✉), Alexandre Louvet, Sébastien Dharancy
Services d'Hépatologie-Gastroentérologie Hôpital Huriez Lille.
Philippe Mathurin, Service des Maladies de l'appareil Digestif, Hôpital Claude Huriez, avenue Michel Polonovski, CHRU Lille.

Email : philippe.mathurin@chru-lille.fr

significativement supérieur à celui du groupe placebo : 75 % vs 54 % [10]. Pendant la durée du traitement, en comparaison du placebo, l'administration de la pentoxifylline n'influait 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.

Identification de la réponse à la corticothérapie

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 »). Les corticostéroïdes induisent une réponse biologique précoce dans 76 % des cas. La survie des patients avec réponse biologique précoce (ECBL) était significativement supérieure à celle des patients sans réponse biologique précoce à 1 et 6 mois. En conséquence, la réponse biologique précoce ou ECBL est une variable simple pour prédire la résistance aux corticoïdes [11].

Cependant, l'ECBL, critère très spécifique mais peu sensible, ne permet pas de prédire la mortalité sur l'ensemble des patients traités. Pour améliorer la prédiction des décès à 6 mois, notre équipe a développé un modèle pronostique [12] par une méthode de régression logistique (modèle de Lille) qui prend en compte 6 paramètres : âge, temps de Quick (ou INR), taux de bilirubine, albumine, présence ou non d'une insuffisance rénale et évolution du taux de bilirubine au cours de la première semaine de corticoïdes. Bien entendu, étant donné que ce score intègre l'évolution biologique de la bilirubine, il ne peut être calculé qu'au 7^e jour de traitement corticoïde. Le score obtenu fluctue de 0 à 1 avec un seuil de meilleure performance pronostique à 0,45. Les patients ayant un score $\geq 0,45$ ont une survie à 6 mois de 25 % et sont classés comme non-répondeurs aux corticoïdes. Grâce à ce seuil, il est possible de prédire plus de

3/4 des décès contre 2/3 seulement avec la RBP. La formule du modèle est disponible sur Internet (www.lillemodel.com) et sur les iPhones (logiciel « MedCalc »).

Une stratégie thérapeutique guidée par la réponse à la corticothérapie

Afin d'optimiser la stratégie thérapeutique, la réponse à la corticothérapie a été classée en 3 groupes en fonction de la distribution en 3 percentiles du score de Lille : réponse complète [score de Lille ≤ 0.16 , $\leq 35^e$ percentile] ; réponse partielle [score de Lille 0.16-0.56, 35^e-70^e percentile], non réponse [score de Lille ≥ 0.56 $\geq 70^e$ percentile] [9]. En fonction de cette classification du score de Lille, il a été observé que par rapport à l'absence de traitement, la corticothérapie améliorait la survie des patients répondeurs complets ou partiels, ce qui n'était pas le cas chez les non-répondeurs. Prenant en compte les données retrouvées dans la première étude du modèle de Lille et ce travail récent, nous proposons de discuter l'arrêt de la corticothérapie chez les patients avec un score de Lille ≥ 0.45 et recommandons son arrêt quand le score est ≥ 0.56 .

Dans l'évaluation des patients candidats à un traitement corticoïde, la présence d'une infection est habituellement considérée comme une contre-indication à la prednisolone [13]. Un travail prospectif a évalué la survenue des phénomènes infectieux avant, pendant et après la corticothérapie par une évaluation systématique comprenant hémocultures, ECBU, ponction d'ascite exploratrice et radiographie thoracique [13]. Approximativement 25 % des patients étaient infectés à l'admission avant l'instauration de la corticothérapie (essentiellement sous forme de bactériémie, infection du liquide d'ascite et infections urinaires). Il est donc nécessaire de réaliser un dépistage systématique d'une infection avant de débiter la corticothérapie. Après un traitement efficace de

l'infection par une antibiothérapie adaptée, les patients ayant été infectés avant la corticothérapie avaient la même survie à 2 mois que les patients non infectés. Après l'initiation de la corticothérapie, 24 % des patients développaient une infection éventuellement qui était associée à une diminution de la survie. Le développement d'une infection était le plus souvent lié à l'absence de réponse aux corticoïdes : 42,5 % des patients non-répondeurs développaient une infection contre 11,1 % des patients répondeurs. Cette relation étroite entre l'infection et l'absence de réponse à la corticothérapie pourrait expliquer qu'elle ne soit pas un facteur indépendant de survie. L'impact de l'infection après corticoïdes sur la survie semble donc être une conséquence de la non-réponse aux corticoïdes plutôt qu'un effet direct.

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

Soixante-dix à quatre-vingt pour cent des patients résistants décèdent dans les 6 mois. En conséquence, il devient indispensable de tester d'autres options thérapeutiques. Le système MARS a été évalué chez 19 non-répondeurs à la corticothérapie. Les corticoïdes ont été interrompus lors du diagnostic de non-réponse et 3 séances de MARS® ont été réalisées. Aucune modification de la survie n'a été observée chez les patients traités par MARS®. La pentoxifylline n'améliore ni la survie ni la fonction hépatique chez les non-répondeurs à la corticothérapie [14].

L'association N-acétyl Cystéine et corticoïdes : une option thérapeutique attrayante

Une étude randomisée chez 174 patients ayant une hépatite alcoolique sévère a comparé la survie de 89 malades traités par corticoïdes en monothérapie à 85 malades traités par l'association corticoïdes et N-acétyl

cystéine [15]. Le protocole de N-acétyl cystéine consistait en une perfusion le premier jour selon un protocole précis (150 mg/kg pendant 30 mn, suivi de 50 mg/kg pendant 4 heures puis 100 mg/kg pendant 16 heures) suivie d'une perfusion de 100 mg/kg du 2^e au 5^e jour. Les malades traités par l'association corticoïdes et N-Acétyl cystéine avaient une meilleure survie à 1 mois que chez ceux traités par corticoïdes en monothérapie (24 % vs 8 %, p = 0,006) mais cette différence n'était plus significative à 3 mois (34 % vs 22 %, p = 0,06) et 6 mois (38 % vs 27 %, p = 0,06) [15]. Une amélioration précoce de la fonction hépatique était plus fréquemment observée chez les malades traités par l'association qui, par ailleurs, développaient moins d'infections.

La transplantation hépatique en procédure accélérée améliore la survie des patients non-répondeurs à la corticothérapie

Seuls les patients devenus abstinentes sont actuellement considérés comme des candidats à une transplantation. La plupart des centres français et internationaux ont retenu une durée minimale d'abstinence de 6 mois avant l'inscription sur liste de transplantation. Il faut cependant noter que la validité de cette durée de 6 mois d'abstinence reste largement discutée.

Dans l'hépatite alcoolique sévère, les non-répondeurs à la corticothérapie ont une mortalité élevée à 6 mois. La plupart des décès survenant durant les 2 premiers mois, seule une transplantation hépatique en procédure accélérée pourrait être efficace. Cette option controversée remet en question la règle des 6 mois d'abstinence.

Une expérience pilote franco-belge chez 26 patients atteints d'HAA sévères et non-répondeurs au traitement médical a été récemment publiée [16]. Sept centres ont transplanté des patients non-répondeurs, présentant une hépatopathie antérieurement méconnue, sélectionnés

selon les critères suivants : 1^{re} décompensation de la maladie hépatique, consensus absolu au sein des équipes médicale, infirmière et chirurgicale, absence de comorbidités et bon support socio-familial. Les résultats ont montré une amélioration significative de la survie à 6 mois ($76,9 \pm 8,3$ % dans le groupe transplanté contre $23,1 \pm 8,3$ % dans un groupe contrôle de patients non-répondeurs non transplantés, appariés pour l'âge, le sexe, les scores de Maddrey et de Lille), avec un maintien du bénéfice de survie à deux ans. Aucune récurrence

de consommation d'alcool n'a été observée dans les 6 mois après la transplantation, alors que 3 récurrences tardives ont été observées durant le suivi. Durant la période de l'étude, la proportion de transplantations hépatiques dans cette indication représentait approximativement 3 % de l'activité des centres. 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 [17].

Conduite pratique du traitement

Un traitement par corticoïdes (ou par pentoxifylline) doit être proposé aux patients ayant une suspicion clinique d'hépatite alcoolique sévère (score de Maddrey ≥ 32 et ictère récent apparu depuis moins de 3 mois). La mise en place de ce traitement nécessite la réalisation systématique d'un bilan pré-thérapeutique comportant :

- Sérologies VHB, VIH et VHC
- Bilan étiologique de cirrhose afin d'éliminer une autre cause d'hépatopathie
- Échographie abdominale et mesure du taux d'AFP à la recherche d'un carcinome hépatocellulaire notamment
- Bilan infectieux systématique (hémocultures, examen cytbactériologique des urines et ponction d'ascite exploratrice, radiographie thoracique)
- La ponction-biopsie hépatique par voie transjugulaire est fortement recommandée

Une fois le bilan pré-thérapeutique réalisé, la corticothérapie peut être débutée à la dose de 40 mg de prednisolone par jour en une prise orale le matin. Chez les patients ayant une infection à l'admission, une antibiothérapie adaptée doit être prescrite et le traitement spécifique de l'hépatite alcoolique ne peut être initié qu'après obtention du contrôle de l'infection. Les tenants de la pentoxifylline (Torental®) débuteront le traitement à 1200 mg par jour en trois prises de 400 mg.

La durée du traitement est de 28 jours. Il n'est pas recommandé d'effectuer de décroissance progressive des corticoïdes mais de les arrêter brutalement, car il n'a pas été décrit d'insuffisance surrénale aiguë dans cette situation.

Dans la mesure où la corticothérapie peut être associée à des problèmes de tolérance, il semble logique de ne pas exposer à cette molécule un patient qui ne s'améliore pas sous ce traitement. L'évaluation de la réponse thérapeutique est donc nécessaire. Nous proposons de discuter l'arrêt de la corticothérapie chez les patients avec un score de Lille $\geq 0,45$ et recommandons son arrêt quand le score est $\geq 0,56$.

Références

1. Lucey M, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360:2758-69.
2. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193-9.
3. 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.
4. Forrest E H, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy N C, Fisher NC, Singhal S, Brind A, Haydon G, O'Grady J, Day CP, Hayes PC, Murray LS, Morris AJ. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005;54:1174-9.
5. Dominguez M, Rincon D, Abraldes JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, Joan-Carles Pagan G, Fernandez R, Moreno M, Banares R, Arroyo V, Caballeria J, Gines P, Bataller R. A New Scoring System for Prognostic Stratification of Patients With Alcoholic Hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2747-56.
6. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KVN, Maclinchoc M, Kamath PS, Shah V. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41:353-358.
7. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010;51:307-28.
8. 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.
9. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, Ramond MJ, Naveau S, Maddrey WC, Morgan TR. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;60:255-60.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, Deltenre P, Mathurin P. 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.
14. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevoet H, Texier F, Thévenot T, Deltenre P, Canva V, Plane C, Mathurin P. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids *J Hepatol* 2008;48:465-70.
15. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, Tramier B, Dewaele F, Ghrib S, Rudler M, Carbonell N, Tossou H, Bental A, Bernard-Chabert B, Dupas JL. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1781-9.
16. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, Castel H, Duhamel A, Pageaux GP, Leroy V, Dharancy S, Louvet A, Boleslawski E, Lucidi V, Gustot T, Francoz C, Letoublon C, Castaing D, Belghiti J, Donckier V, Pruvot FR, Duclos-Vallee JC. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790-1800.
17. Brown RS Jr. Transplantation for alcoholic hepatitis—time to rethink the 6-month “rule”. *N Engl J Med* 2011;365:1836-8.

Les 5 points forts

- ❶ La recherche d'une infection doit être systématique avant l'initiation du traitement corticoïde et doit être répétée en cas de suspicion clinique ou biologique.
- ❷ La corticothérapie améliore la survie à court terme des malades atteints d'hépatite alcoolique sévère.
- ❸ L'association N-acétyl cystéine IV aux corticoïdes améliore la survie à un mois par rapport à la corticothérapie seule.
- ❹ La réponse à la corticothérapie doit être analysée dès le septième jour à l'aide du score de Lille.
- ❺ La transplantation en procédure accélérée peut être discutée chez des non-répondeurs hautement sélectionnés.

Question à choix unique

Question 1

Quelles sont les propositions exactes sur l'hépatite alcoolique ?

- A. Le score de Lille peut être utilisé pour définir la réponse au traitement par corticoïdes chez les patients atteints d'HAA ayant un score de Maddrey ≥ 32
- B. Les formes sévères de l'hépatite alcoolique peuvent être identifiées à l'aide des scores de Glasgow, d'ABIC ou de MELD
- C. Le traitement corticoïdes améliore la survie à court terme
- D. La dose recommandée de prednisolone est de 40 mg/j
- E. Un score de Lille < 0.45 est un indicateur d'une mauvaise réponse à la corticothérapie

Question 2

Quelles sont les propositions exactes sur l'hépatite alcoolique ?

- A. L'absence de réponse à la corticothérapie est associée à un risque de décès de 70 % à 6 mois
- B. La pentoxifylline diminue le risque de développer un syndrome hépatorénal chez les patients ayant une forme sévère
- C. Le diagnostic d'une infection lors de l'admission contre indique définitivement l'utilisation de la corticothérapie
- D. La poursuite de la corticothérapie au-delà du 7^e jour est recommandée chez les patients résistants à la corticothérapie
- E. L'association N-acétyl cystéine et corticoïdes pourrait être supérieure à un mois à la corticothérapie en monothérapie

Question 3

Quelles sont les propositions exactes sur l'hépatite alcoolique ?

- A. Une transplantation en procédure accélérée pourrait améliorer la survie des patients non-répondeurs à la corticothérapie
- B. Une transplantation en procédure accélérée pourrait être proposée aux répondeurs à la corticothérapie
- C. La transplantation en procédure accélérée pourrait être proposée chez des non-répondeurs hautement sélectionnés
- D. Le système MARS® a été validé chez les patients ayant des formes sévères
- E. L'association N-Acétyl cystéine à la corticothérapie pourrait diminuer le risque d'infection par rapport à la corticothérapie en monothérapie