

PRISE EN CHARGE DE L'HEPATITE ALCOOLIQUE SEVERE

P Mathurin
Hôpital Claude Huriez
Lille



Diagnostic de l'hépatite alcoolique sévère

Incidence mal connue:

- 20% des buveurs excessifs qui ont une biopsie hépatique
(*Naveau et al. Hepatology 1997*)

Présentation clinique:

- Cirrhose fréquente
- Signes de décompensation
- Ictère récent (<3 mois)
en l'absence d'autre cause

Bilan pré-thérapeutique:
VHB, VIH
Bilan infectieux

Lucey M, Mathurin P, Morgan T. N Engl J Med 2009

Diagnostic

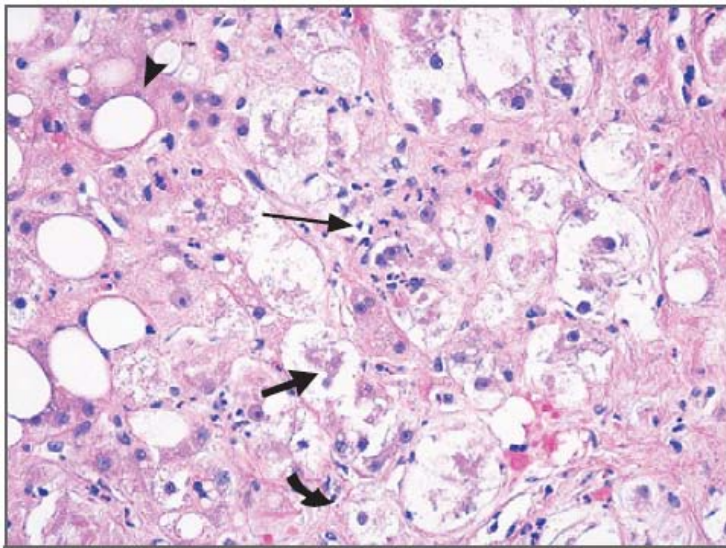


Figure 1. Histopathological Features in a Liver-Biopsy Specimen from a Patient with Alcoholic Hepatitis.

Alcoholic hepatitis is characterized by hepatocellular injury with ballooned hepatocytes (curved arrow). Some hepatocytes contain fat droplets (steatosis, arrowhead), whereas others may contain intracellular, amorphous, eosinophilic inclusion bodies called Mallory bodies (short arrow), which are often surrounded by neutrophils (long arrow) (hematoxylin and eosin). Image courtesy of Dr. Rashmi Agni.

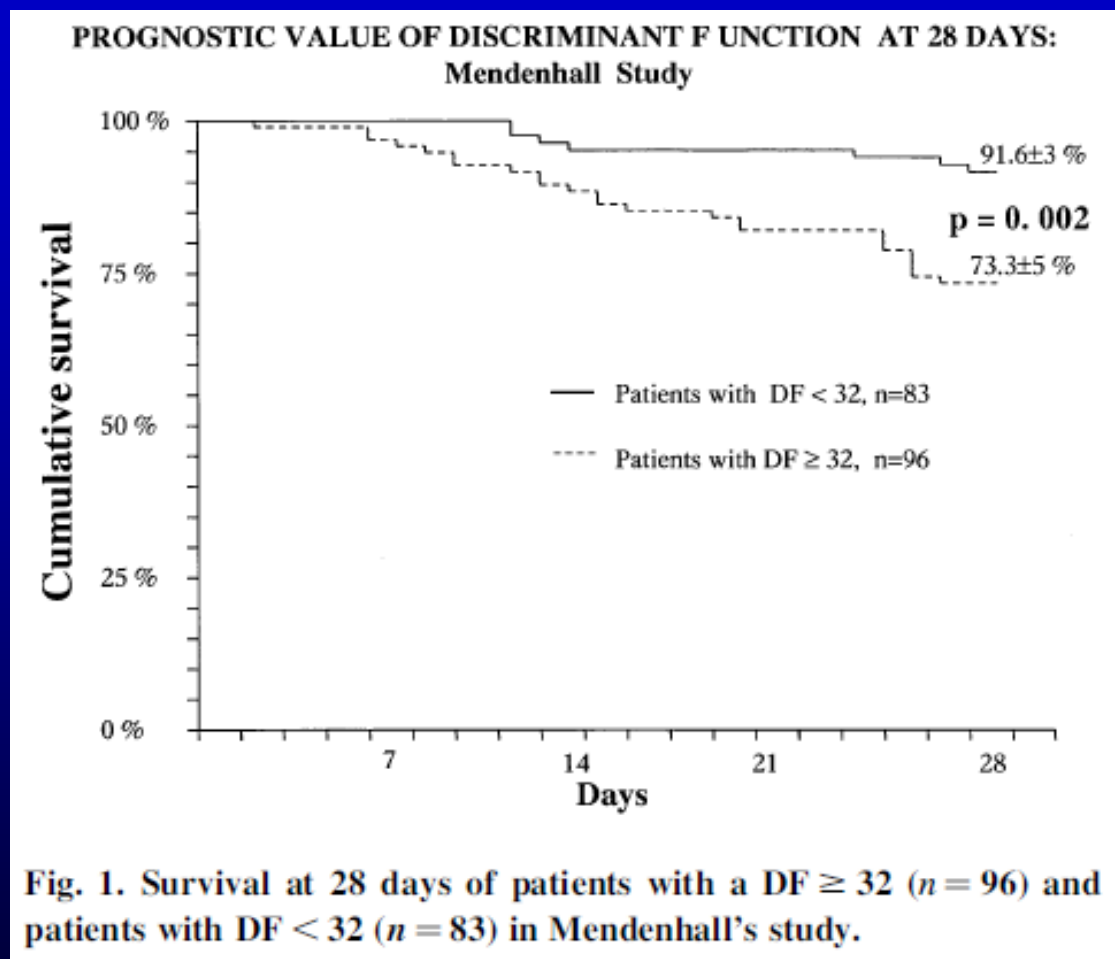
- Ballonisation des hépatocytes
- Infiltrat à PNN
- Corps de Mallory
- Fibrose/stéatose

Biopsie par voie transjugulaire:

- Ascite chez 70% des patients
- Troubles de l'hémostase

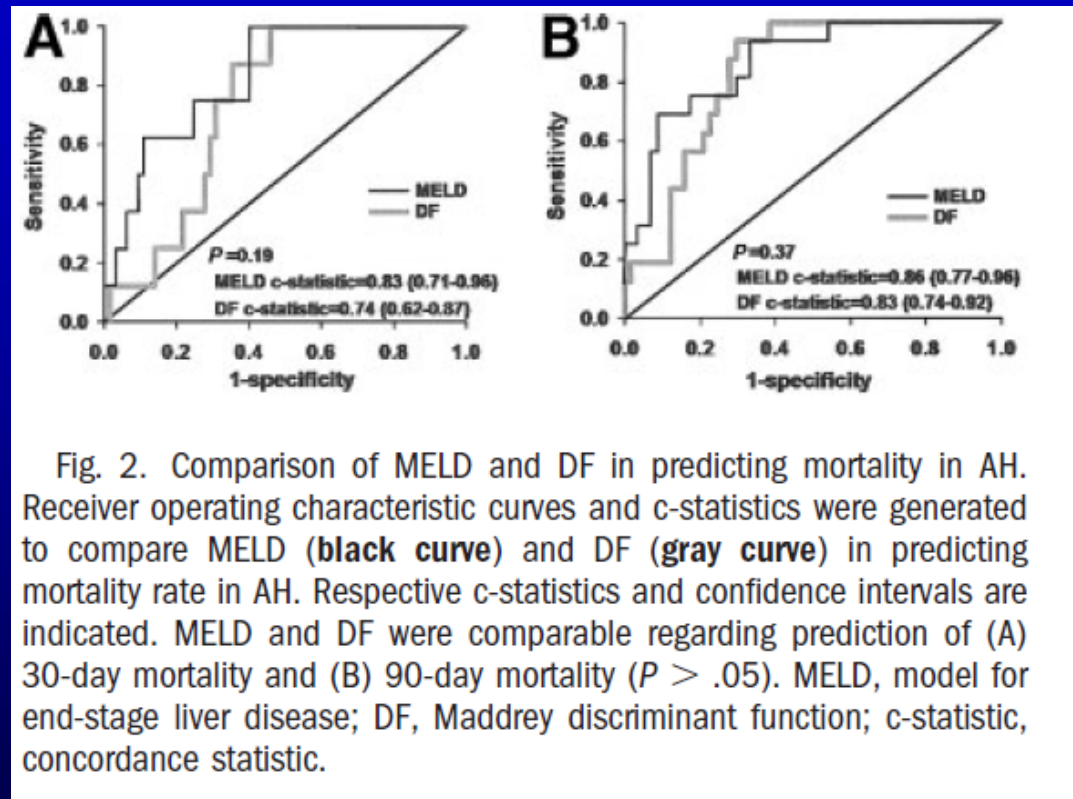
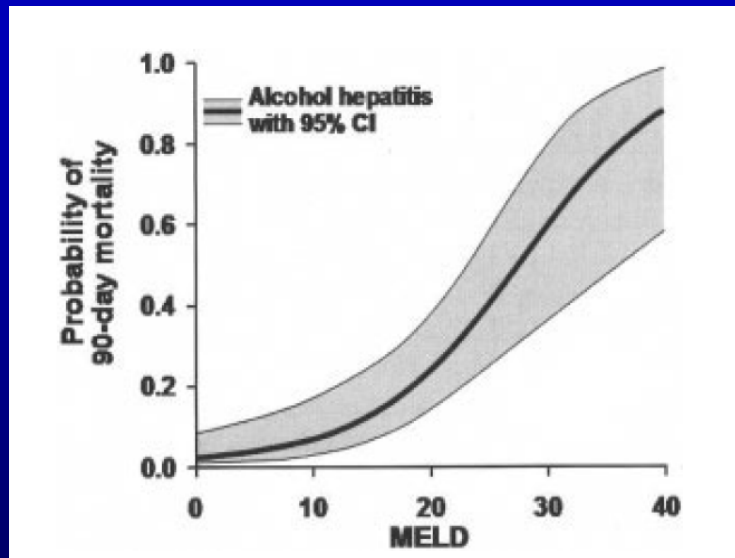
Lucey M, Mathurin P, Morgan T. N Engl J Med 2009

Définition de l'HAA sévère

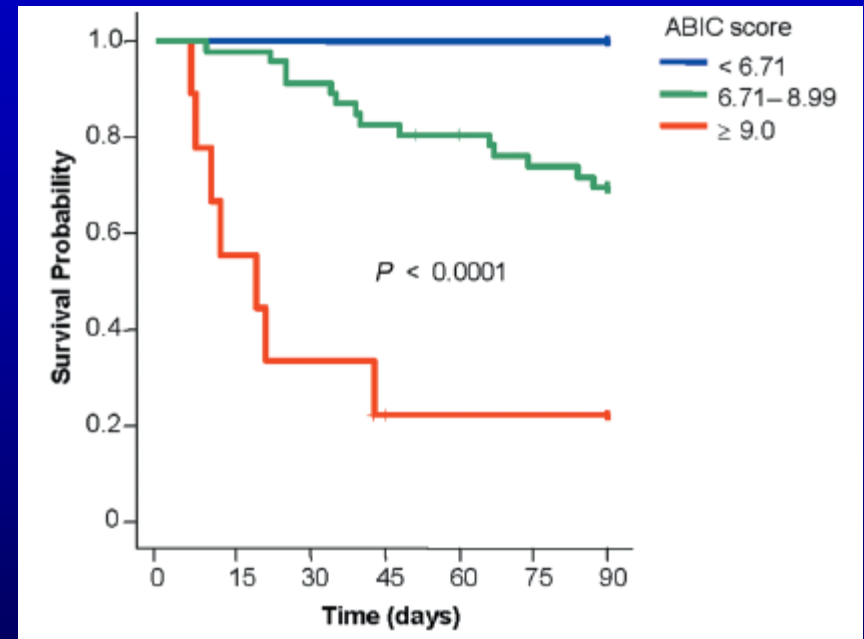
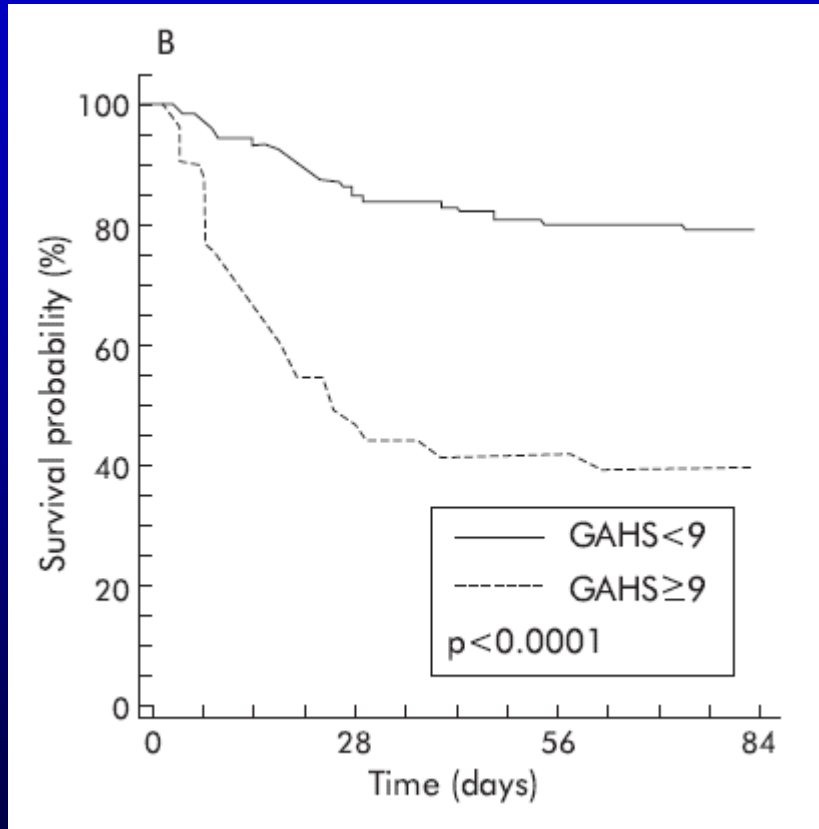


Autres scores?

Définition de l'HAA sévère



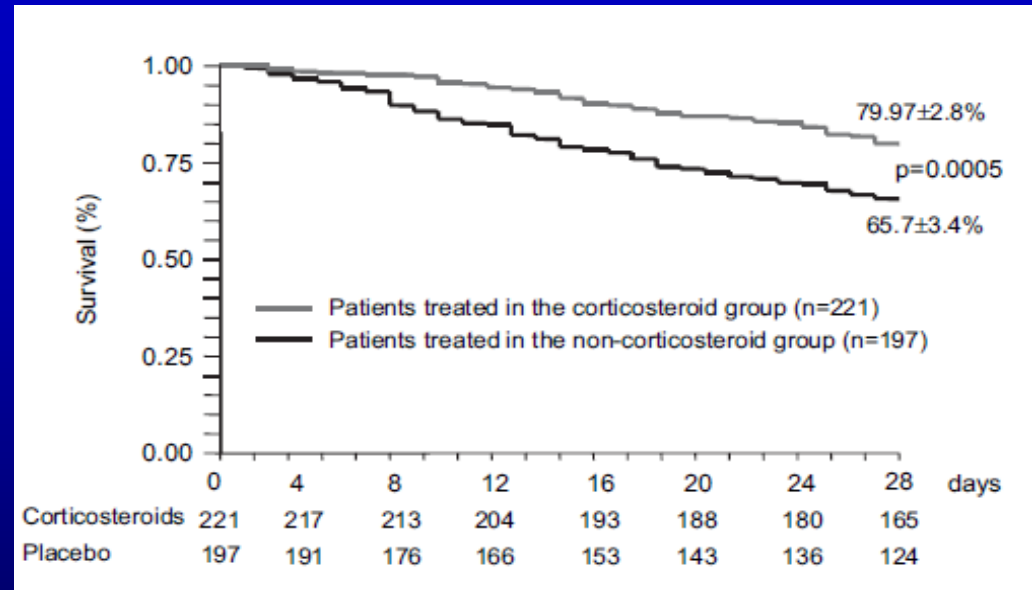
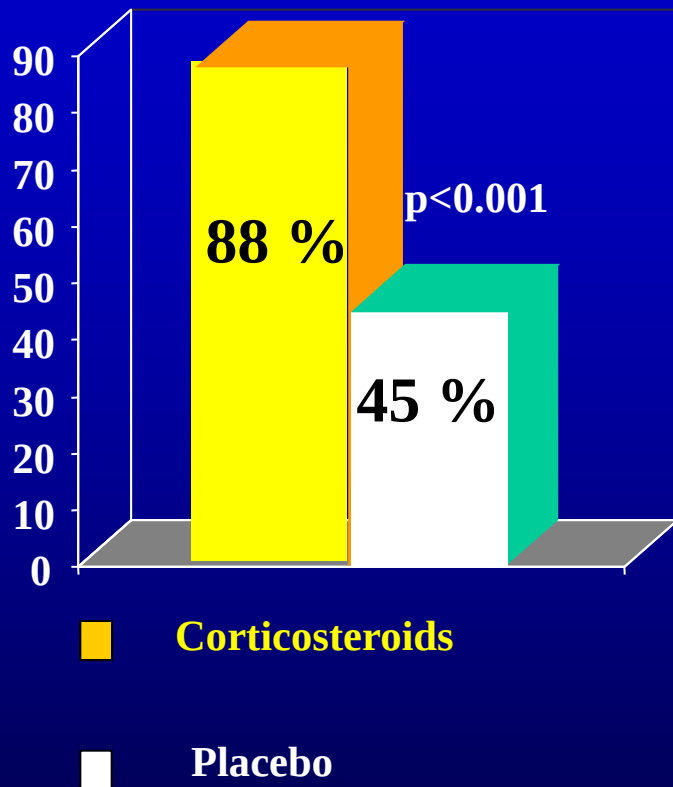
Définition de l'HAA sévère



Forrest et al. Gut 2005

Dominguez et al. Am J Gastroenterol 2008

La corticothérapie améliore la survie à court-terme



Ramond MJ et al., N Engl J Med 1992

Mathurin et al. Gut 2011

Définition de la réponse au traitement

Modèle de Lille

$$R = 3,19 - (0,101 \times \text{Age}) + (0,0165 \times \text{Différence de bilirubine J1-J7 en } \mu\text{mol/l}) + (0,147 \times \text{Albumine J1}) - (0,206 \times \text{Insuffisance rénale}) - (0,0065 \times \text{Bilirubine en } \mu\text{mol/l}) - (0,0096 \times \text{TQ en sec.})$$

www.lillemodel.com

Formule disponible sur smart-phones (Application MedCalc)

Louvet et al. Hepatology 2007

Définition de la réponse au traitement

Modèle de Lille

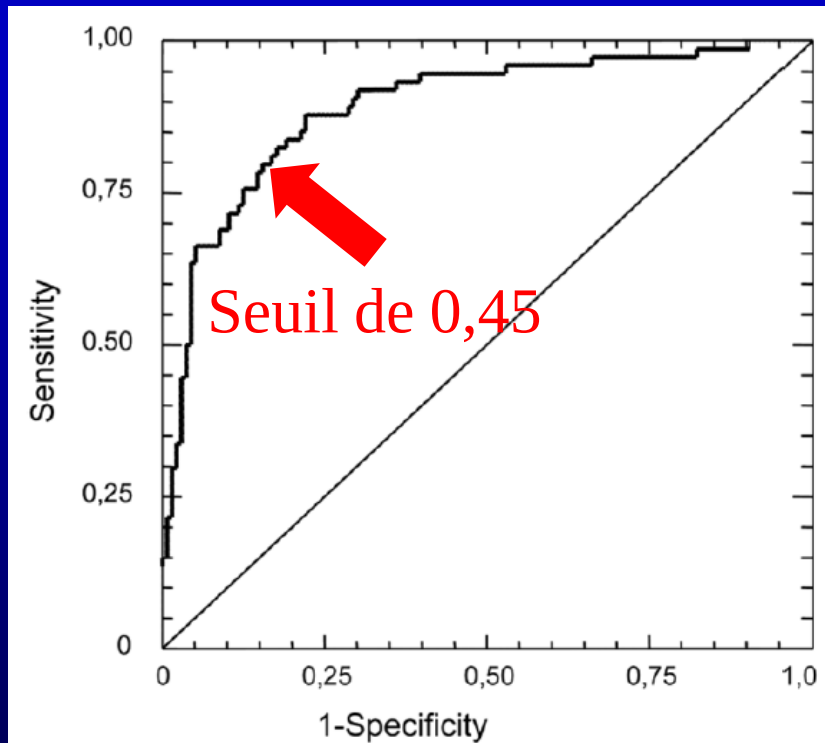
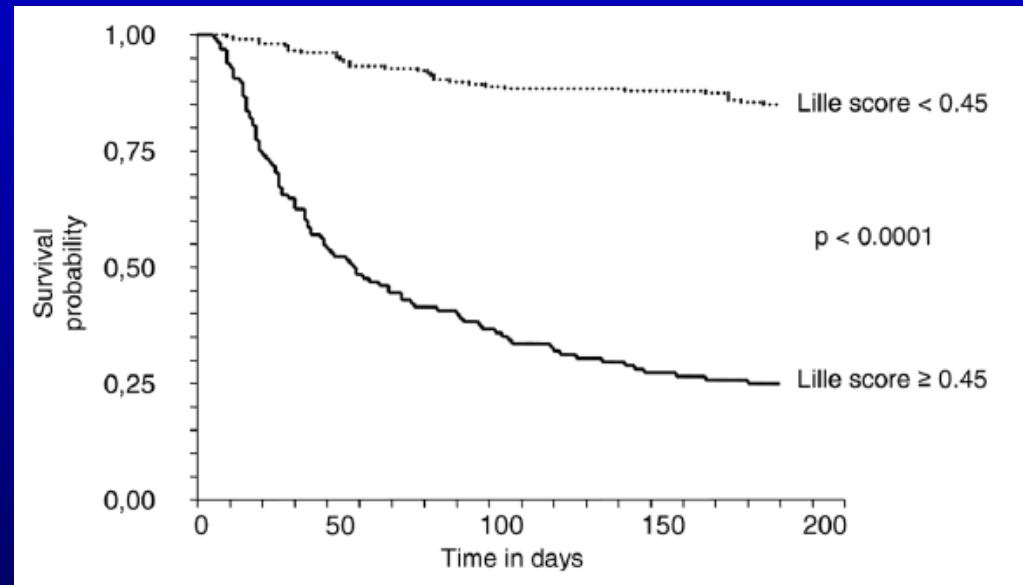
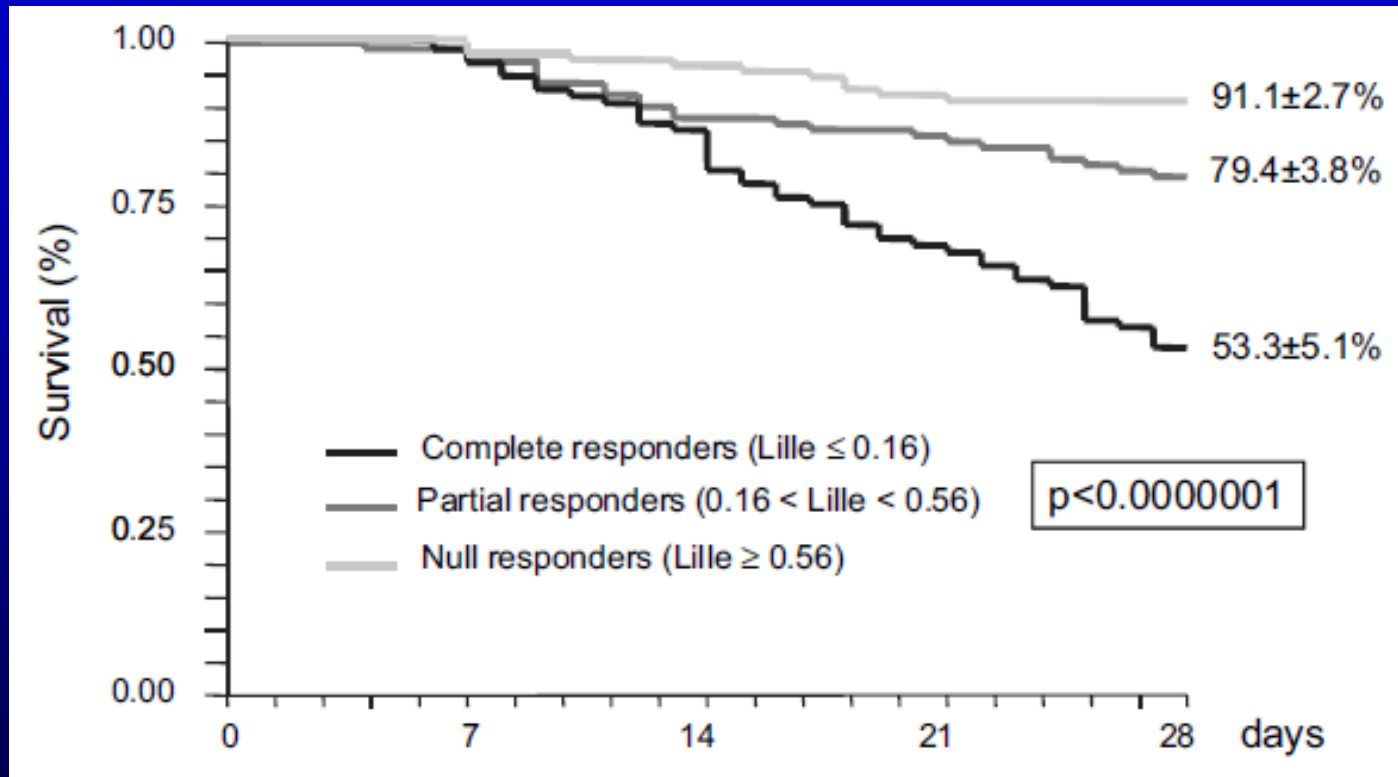


Fig. 1. Receiver operating characteristic curve for survival at 6 months in the exploratory cohort using the Lille model.

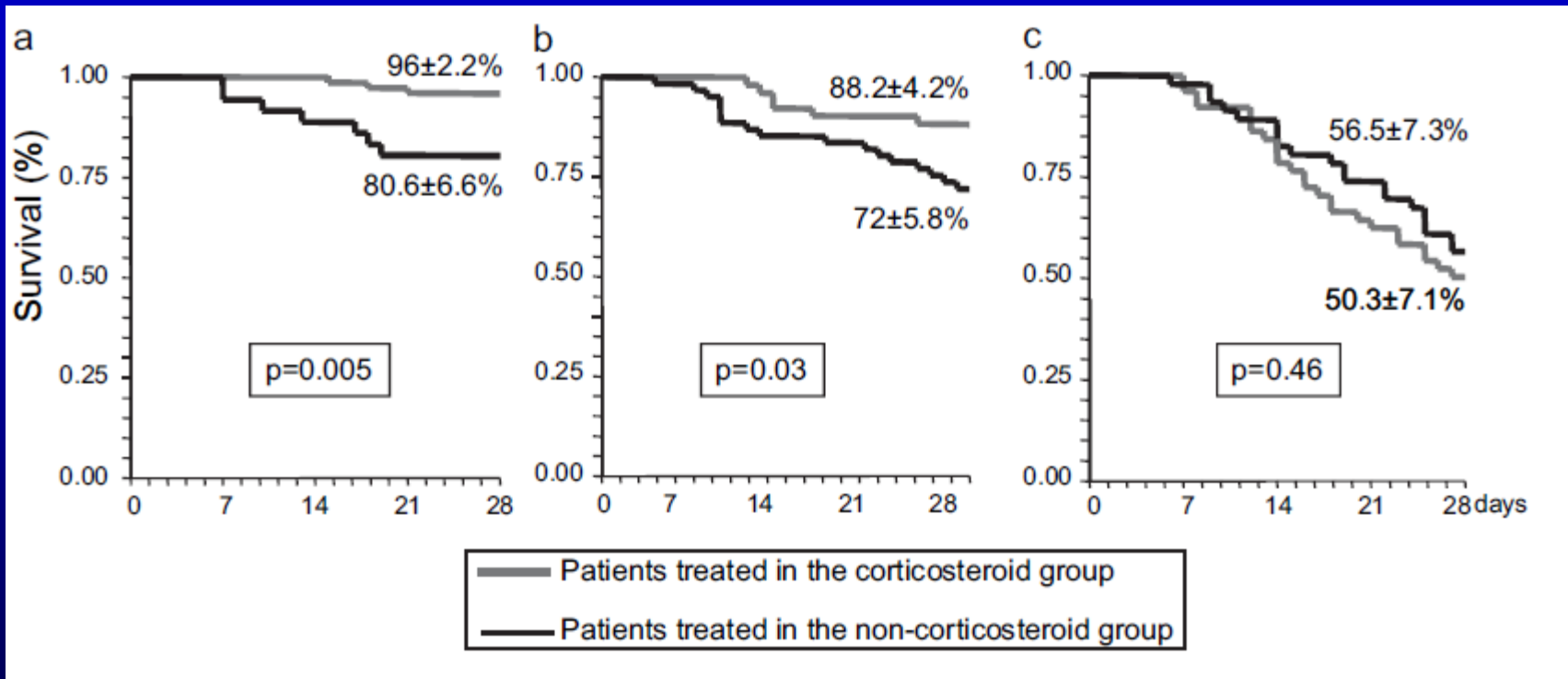


Optimisation du modèle de Lille



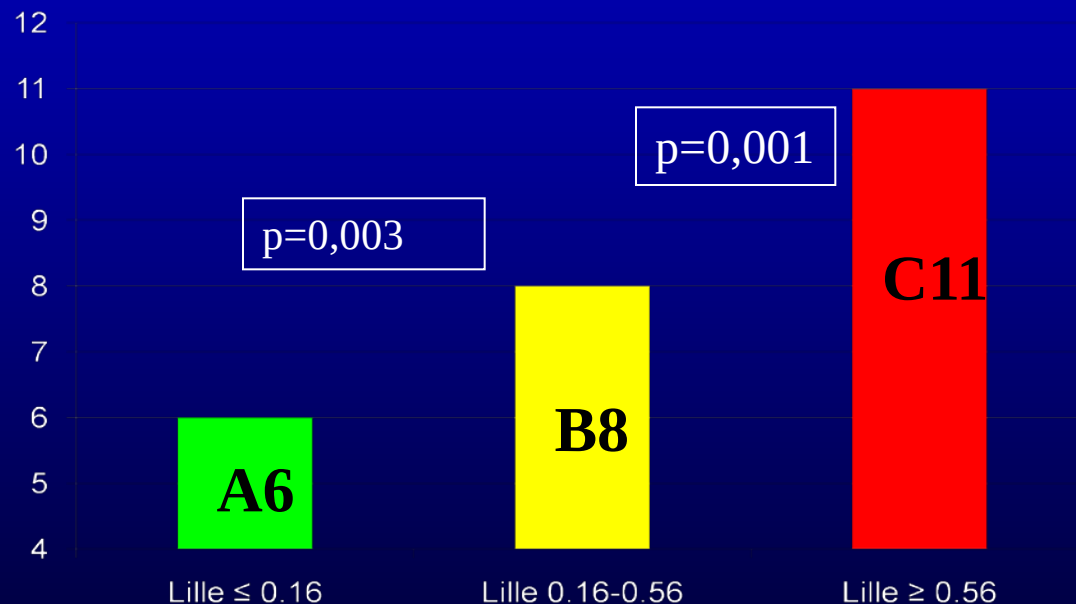
Mathurin et al. Gut 2011

Optimisation du modèle de Lille



Optimisation du modèle de Lille

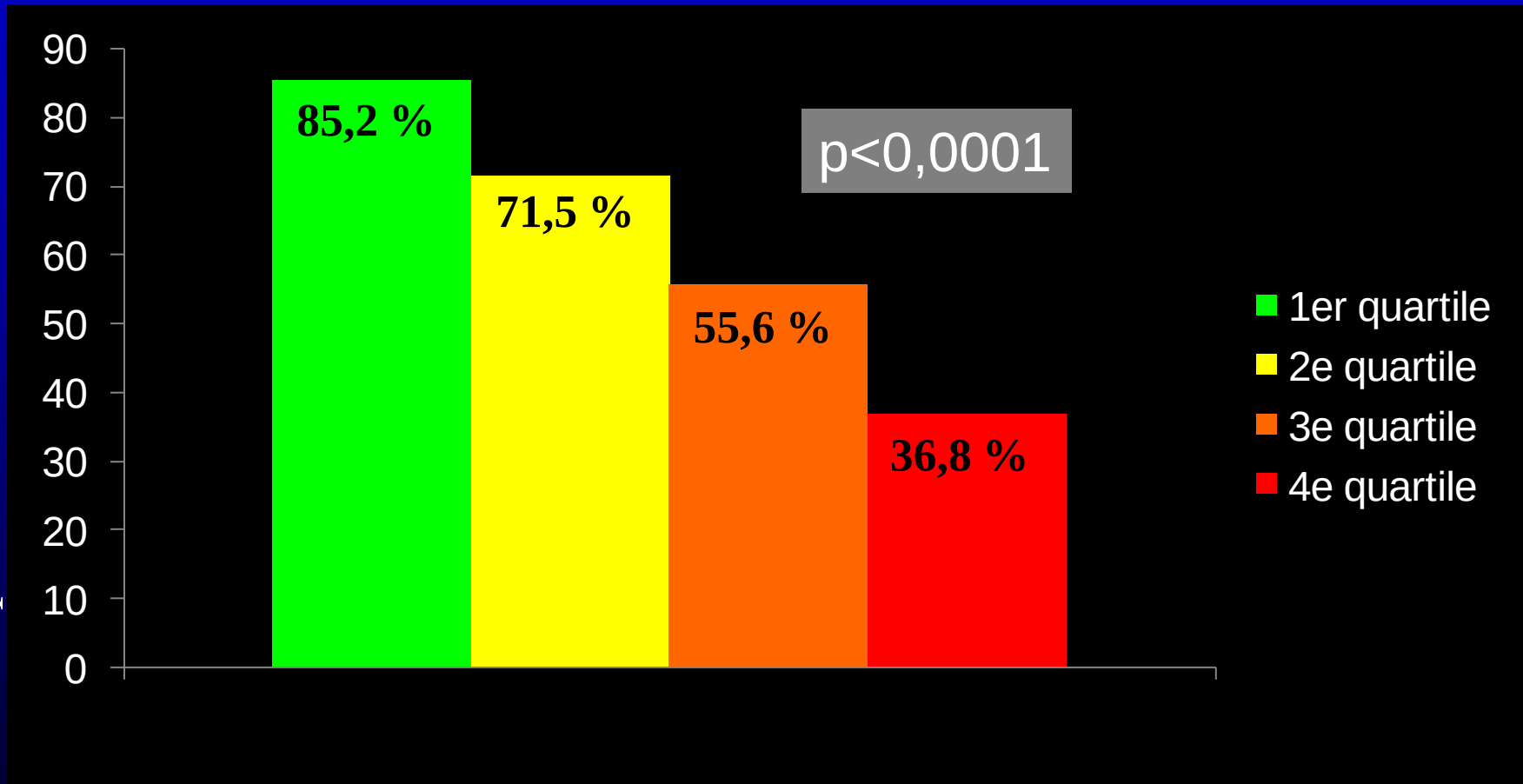
Score de Child-Pugh chez les patients vivants à 3 mois



Louvet et al. UEGW 2011

% de patients avec modèle de Lille < 0,45

Probabilité de réponse (Lille < 0,45)



Louvet et al. AASLD 2011

Pentoxifylline

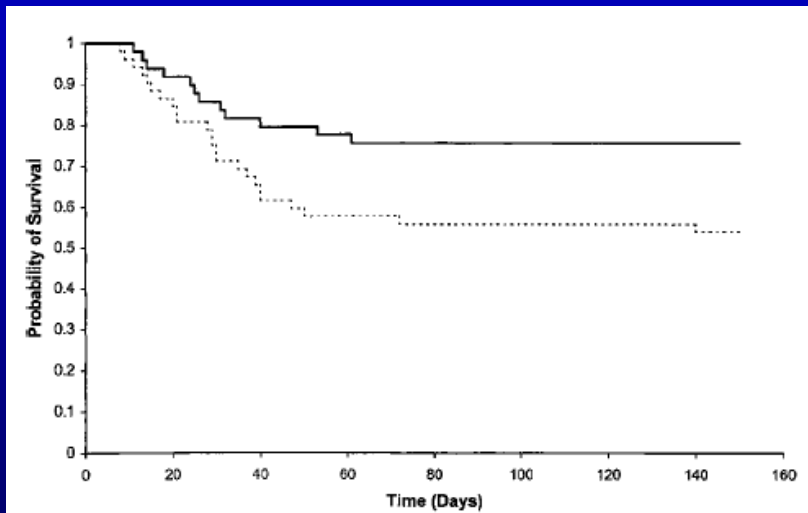


Figure 4. Survival curves for the PTX-treated (*solid line*) and control (*dotted line*) groups.

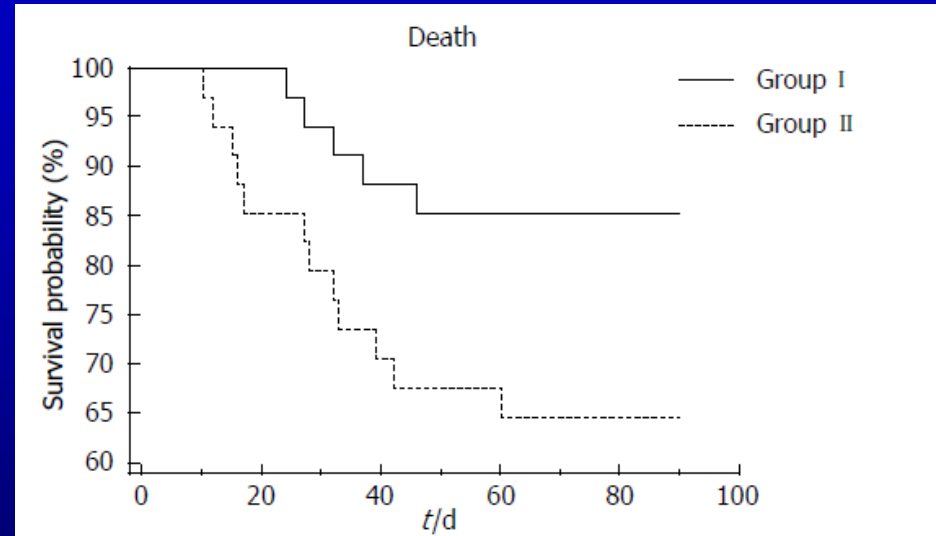


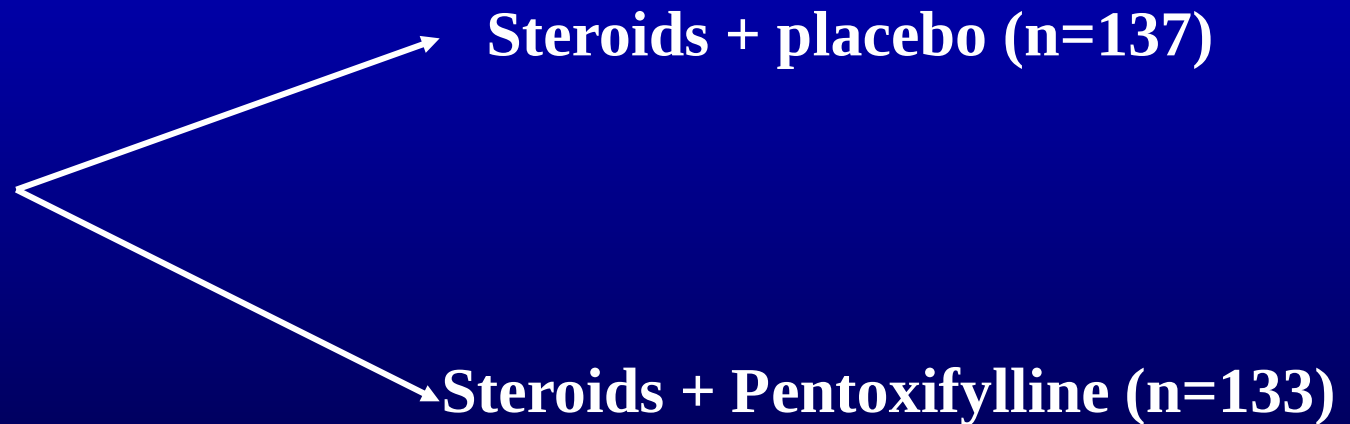
Figure 1 Survival curves (Kaplan-Meier life table analysis) of patients receiving pentoxifylline (group I) as compared to patients receiving prednisolone (group II), at the end of 3 mo of therapy.

Akriviadis et al. Gastroenterology 2000
RCT PTX (n=49) vs. placebo (n=52)

De et al. World J Gastroenterol 2009
RCT PTX (n=34) vs. CTC (n=34)

Essai Corpentox

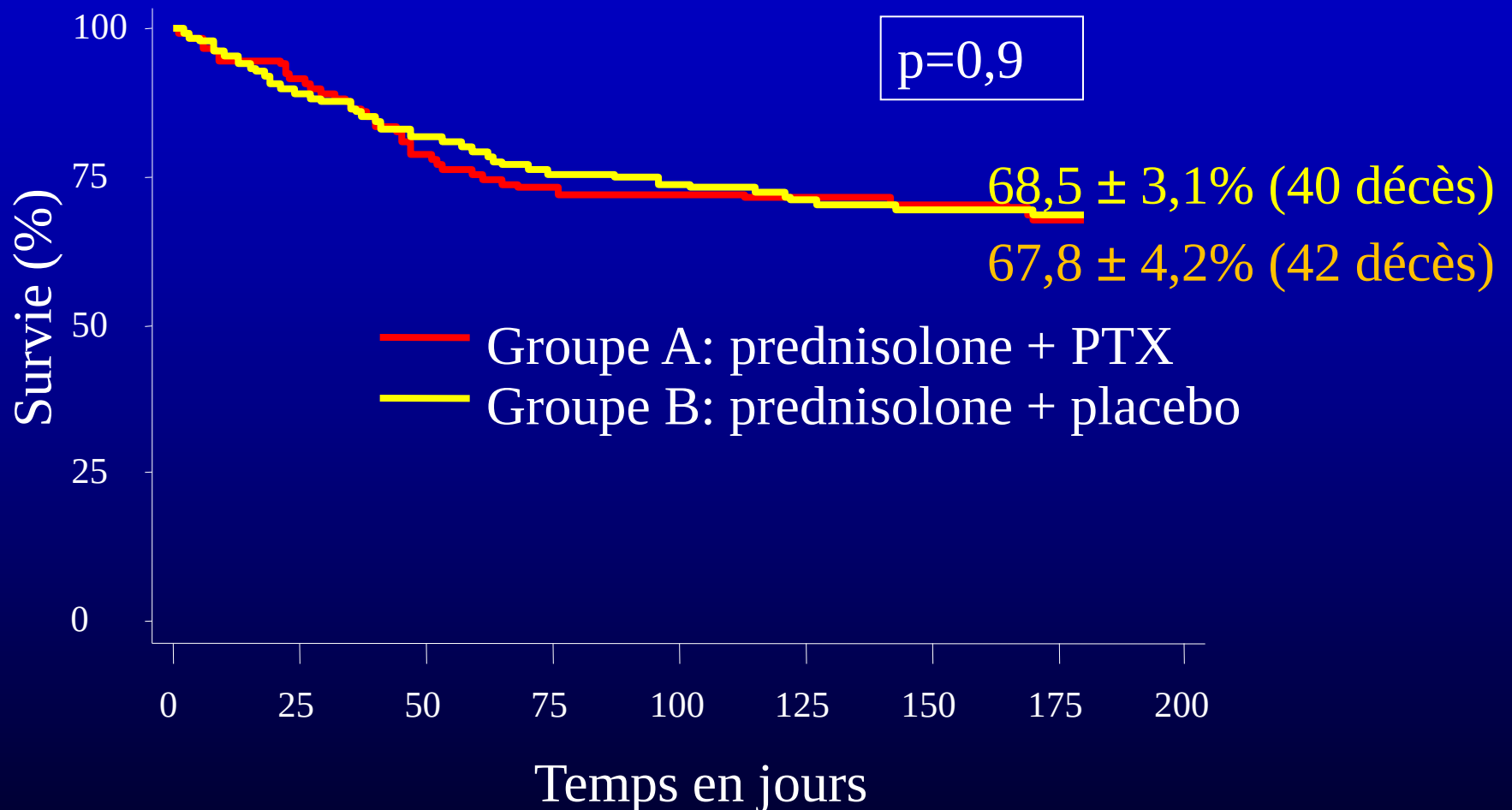
Histologie
Maddrey ≥ 32
Ictère < 3 mois



Critère de jugement principal = survie à 6 mois
270 patients inclus

Louvet A et al. JFOD 2012

Essai Corpentox



Louvet A et al. JFOD 2012

Infection dans l'HAA sévère: la réponse thérapeutique est primordiale

- 246 patients were admitted for severe AH from January 2002 to August 2008
- All patients were treated with prednisolone 40mg/j
- Infectious events were classified according two different periods:

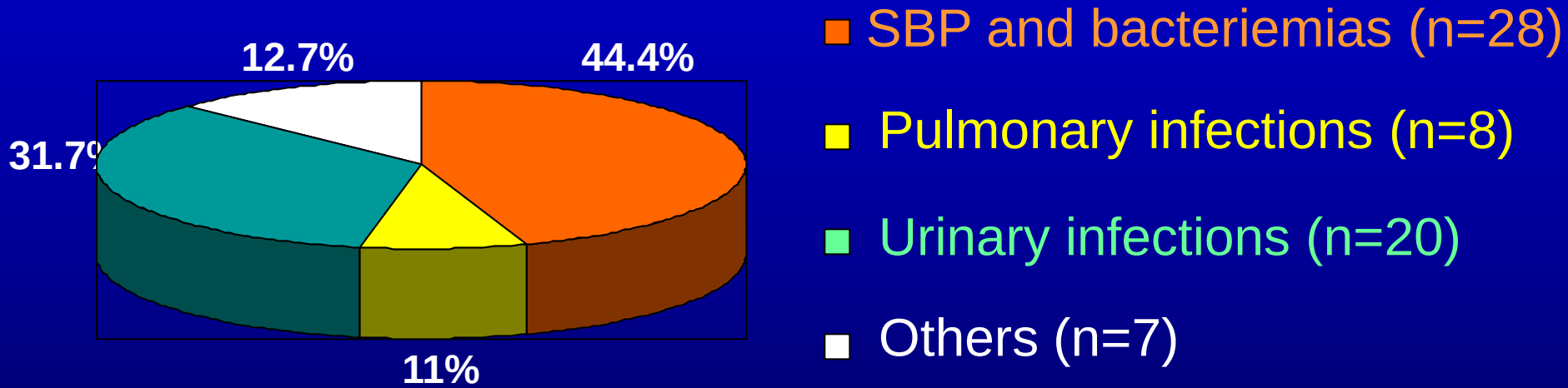


Infection before steroids

Infection after steroids (2 months)

Infection dans l'HAA sévère: la réponse thérapeutique est primordiale

Description of the infections before steroids (n=63,
[25.6%])



Deux décès par infection avant l'initiation de la corticothérapie

Les corticoïdes ont été débutés 7 jours (95% CI : 5-8) après le diagnostic de l'infection

Infection dans l'HAA sévère: la réponse thérapeutique est primordiale

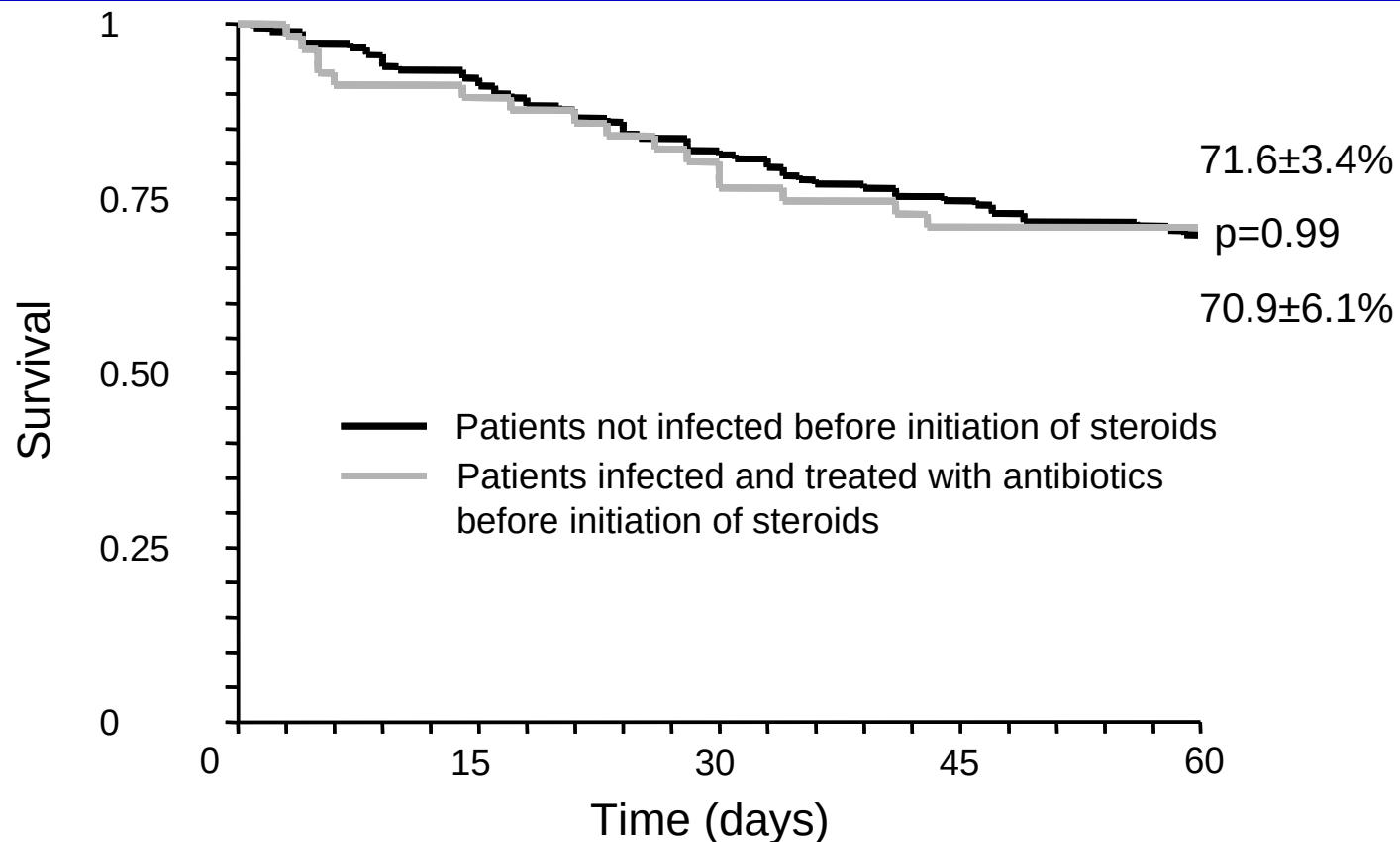
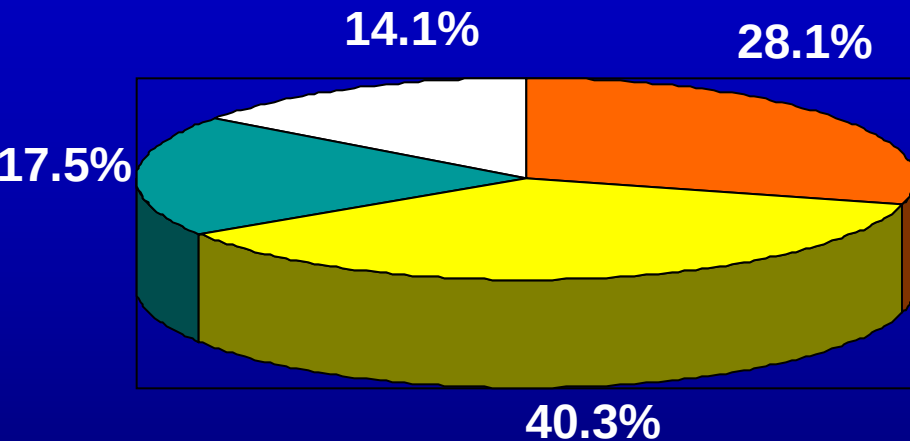


Figure 1: Survival impact of infection diagnosed before initiation of corticosteroids

Infection dans l'HAA sévère: la réponse thérapeutique est primordiale



- SBP and bacteriemias (n=16)
- Pulmonary infections (n=23)
- Urinary infections (n=10)
- Others(n=8)

Median time for infection: 14 (10-23) days after the initiation of steroids

Five patients were infected (twice before and after steroids)

Infection dans l'HAA sévère: la réponse thérapeutique est primordiale

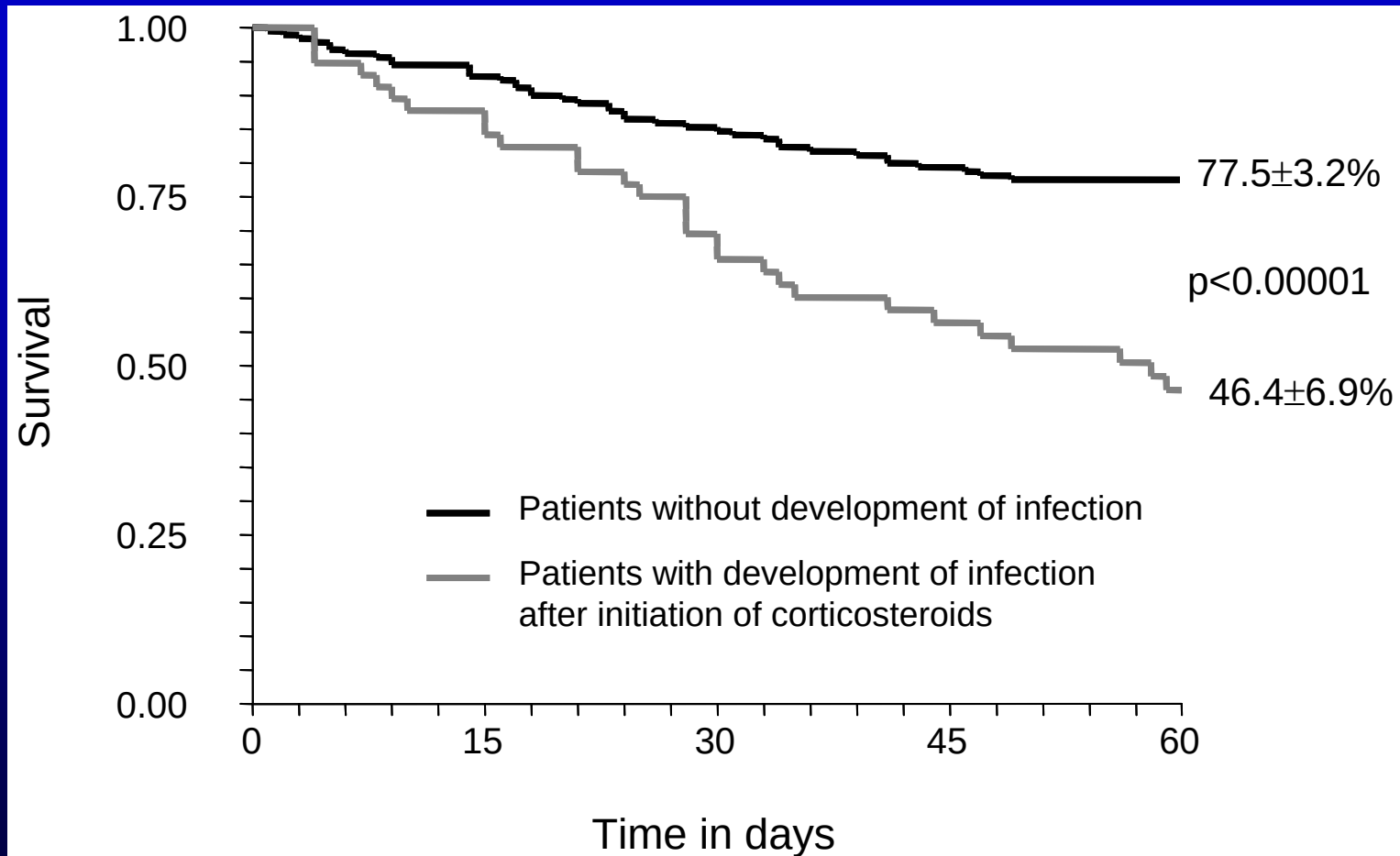
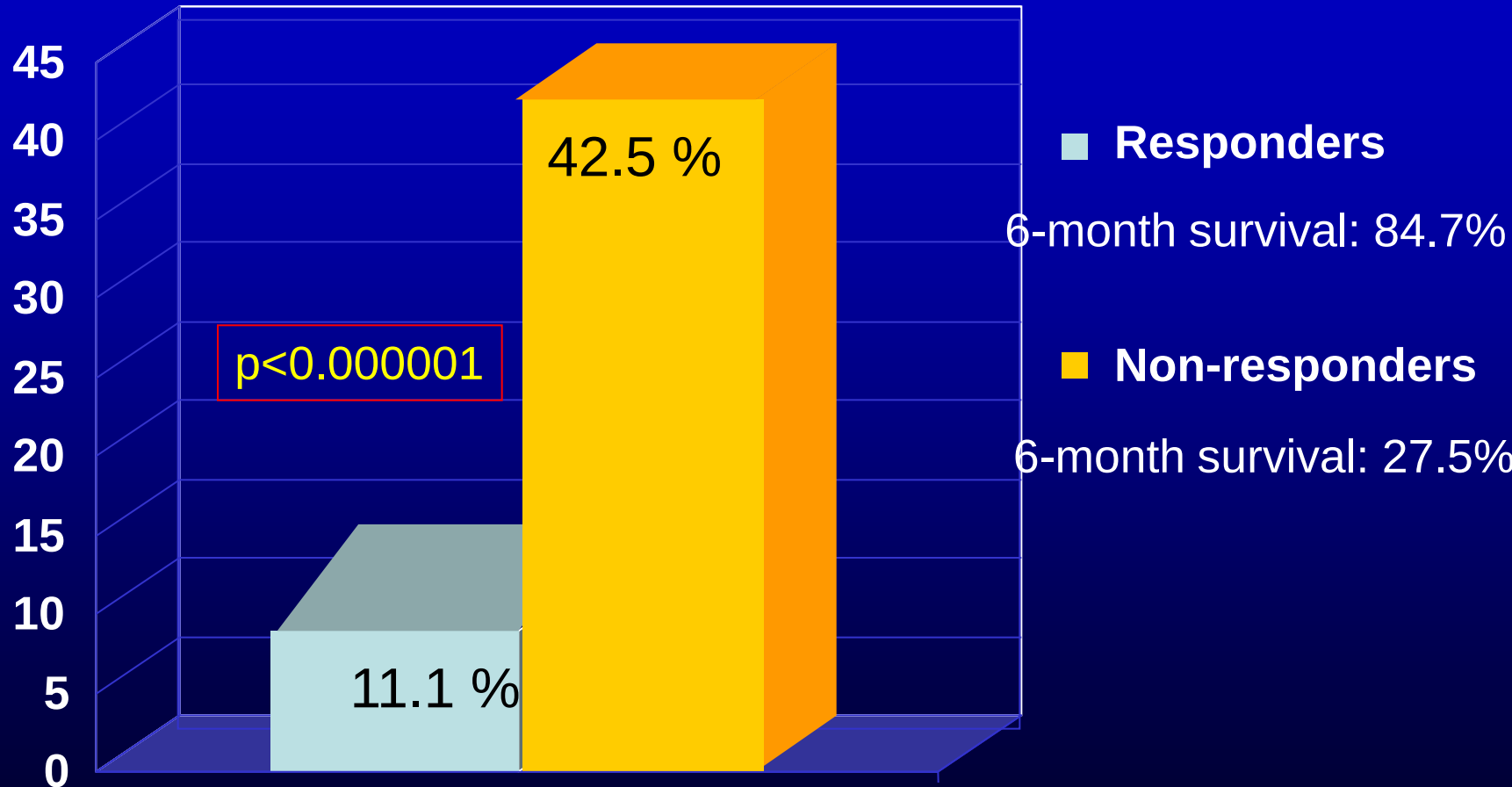


Figure 2: 2-month survival according to the development of infection after corticosteroids

Infection dans l'HAA sévère: la réponse thérapeutique est primordiale

% of infections durins treatment with steroids



Non-response defined by a Lille model $\geq 0,45$

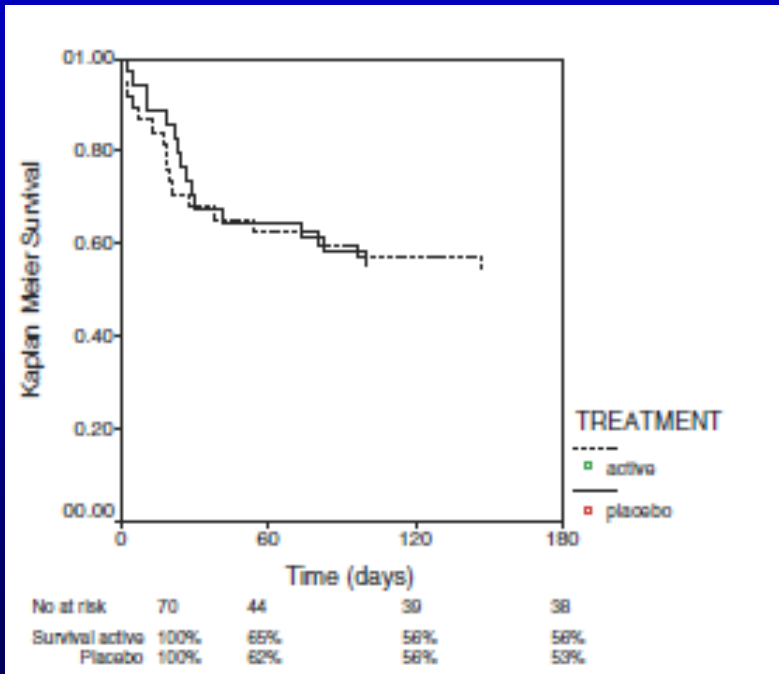
Infection dans l'HAA sévère: la réponse thérapeutique est primordiale

Multivariate analysis

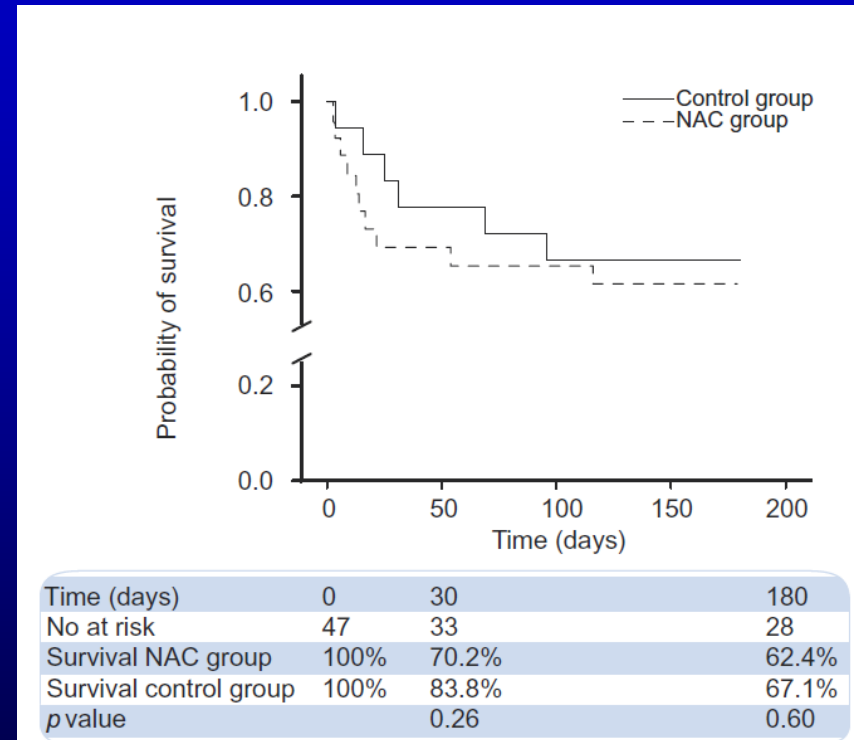
Prognostic factor	OR	(95% CI)	p value
Ascites	1.75	(0.78-3.9)	0.2
Encephalopathy	1.2	(0.6-2.2)	0.6
Maddrey	1.9	(0.99-1.01)	0.6
Infection	1.2	(0.6-2.3)	0.5
MELD	1.1	(1.02-1.22)	0.006
Lille model	17.3	(5.4-54.9)	<0.00001

PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

N-acétylcystéine



Stewart et al. J Hepatol 2007



Moreno et al. J Hepatol 2010

N-acétylcystéine + Corticoïdes

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

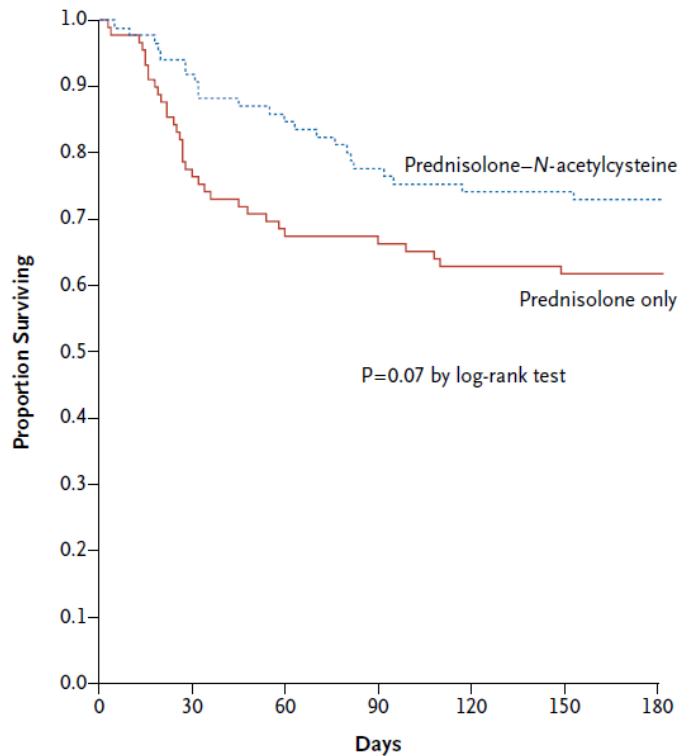
Characteristic	Reference Range	Prednisolone Only (N = 89)	Prednisolone–N-Acetylcysteine (N = 85)	P Value
Age — yr		52.2±8.5	52.8±8.7	0.66
Male sex — no. (%)		50 (56)	55 (65)	0.25
Time between hospital admission and start of treatment in trial — days		7.9±6.7	7.2±6.6	0.45
Alcohol intake — g/day		108.8±55.3	107.2±58.0	0.86
AUDIT score†		22.6±7.4	22.5±7.4	0.91
CAGE score‡		3.2±0.9	3.3±0.9	0.28
Child–Pugh score§		11.3±1.3	11.0±1.5	0.35
Maddrey's discriminant function¶		58.2±20.0	54.0±18.2	0.11
Hepatic encephalopathy — no. (%)		39 (44)	38 (45)	0.46
Ascites — no. (%)		62 (70)	59 (69)	1.00
Prothrombin time — % of normal	70–100	37.5±9.9	39.9±10.9	0.12
Bilirubin — μmol/liter	0–19	260.1±171.0	238.1±136.0	0.35
Albumin — g/liter	37–45	24.9±5.4	24.3±5.9	0.42
Aspartate aminotransferase — U/liter	<35–45	109.9±49.1	127.5±83.9	0.10
γ-Glutamyltransferase — U/liter	0–85	223.0±240.0	308.9±289.0	0.05
Alkaline phosphatase — U/liter	0–240	176.8±161.5	174.8±83.8	0.90
Creatinine — μmol/liter	45–120	73.1±21.0	73.3±29.9	0.96
White-cell count — per mm ³	4000–10,000	10,901±5640	10,528±6534	0.69
Polymorphonuclear-neutrophil count — per mm ³	1400–7500	8179±5205	7530±6254	0.48

Groupe NAC (5 jours):
« Protocole paracétamol »:
150 mg/kg sur 30 mn
50 mg/kg sur 4h
100 mg/kg sur 16h
Puis 100 mg/kg/j

Groupe placebo (5 jours):
1l/j de SG5%

Dans les deux groupes:
Prednisolone 40mg/j (28jours)

N-acétylcystéine + Corticoïdes



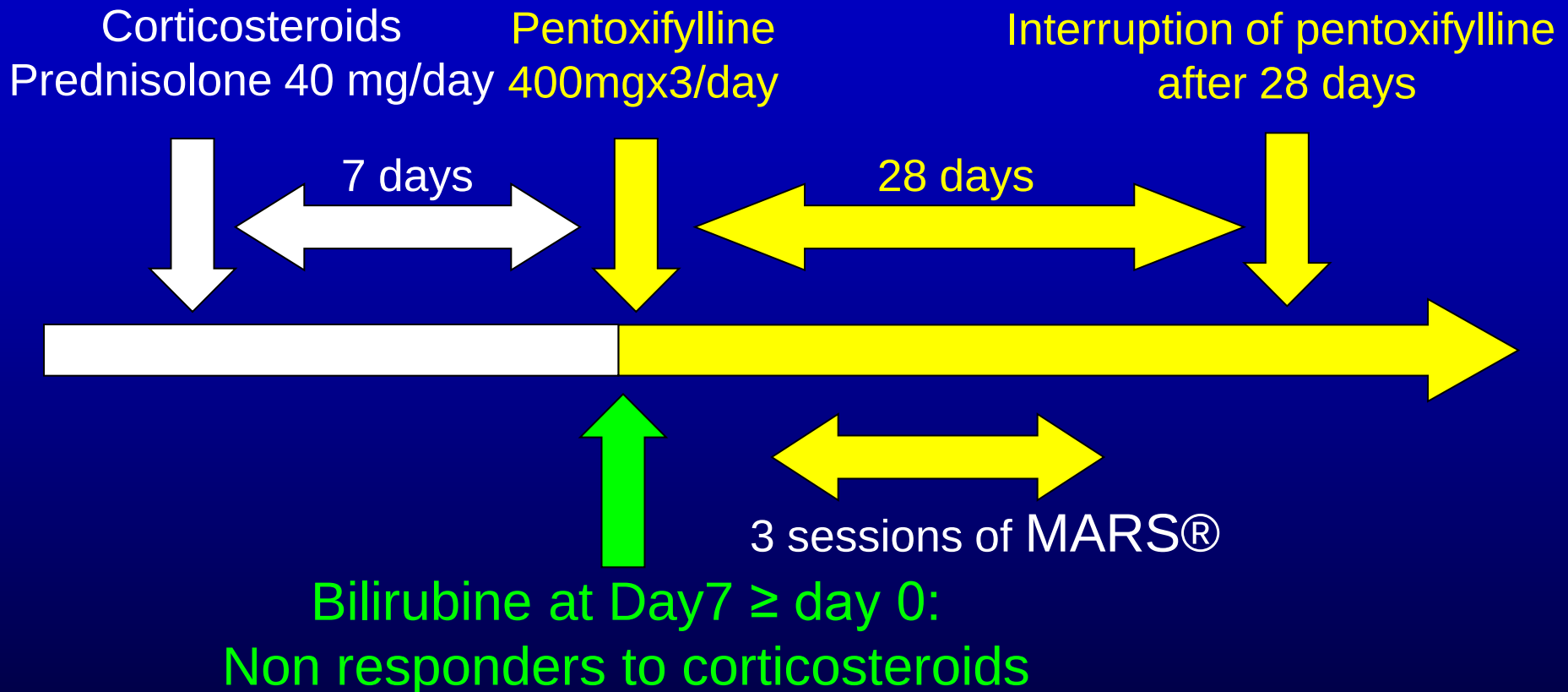
No. at Risk							
Prednisolone only	89	69	61	60	56	55	46
Prednisolone–N-acetylcysteine	85	78	73	66	63	63	48

Table 3. Factors Associated with Mortality at 6 Months (Univariate Analysis).*

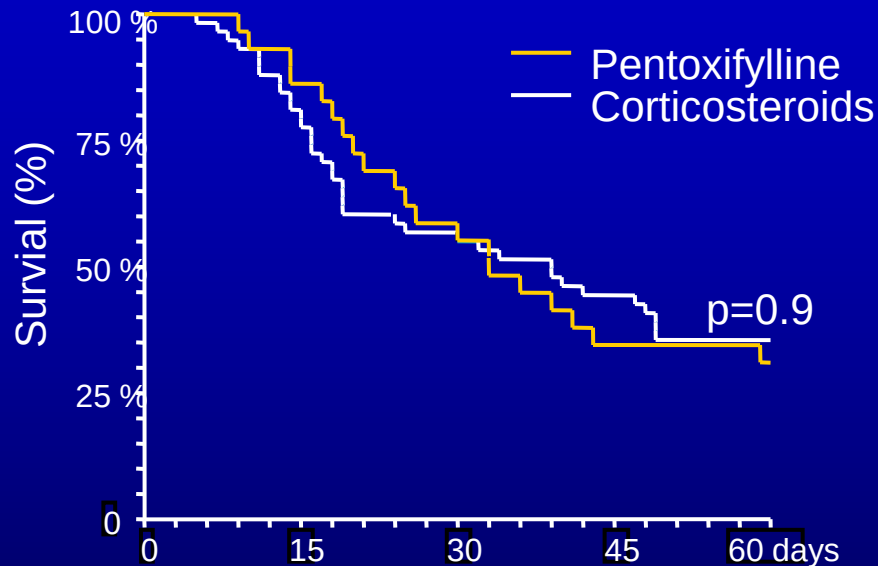
Factor	Status at 6 Mo		P Value
	Dead	Alive	
Age — yr	55.6±6.9	50.9±8.9	<0.001
Prothrombin time — % of normal	35.2±10.5	40.3±10.1	0.003
Bilirubin — $\mu\text{mol/liter}$	330.4±182.1	209.9±122.8	<0.001
Creatinine — $\mu\text{mol/liter}$	80.8±24.6	69.4±25.4	0.005
Hepatic encephalopathy — no./total no. (%)	18/57 (32)	19/116 (16)	0.03
Maddrey's discriminant function	66.3±17.8	51.2±17.9	<0.001
Child–Pugh score	11.5±1.3	10.9±1.4	0.01
Bilirubin decrease on day 7 — no./total no. (%)	31/51 (61)	97/108 (90)	<0.001
Bilirubin decrease on day 14 — no./total no. (%)	29/46 (63)	86/97 (89)	0.001

NON-RÉPONSE AUX CORTICOÏDES

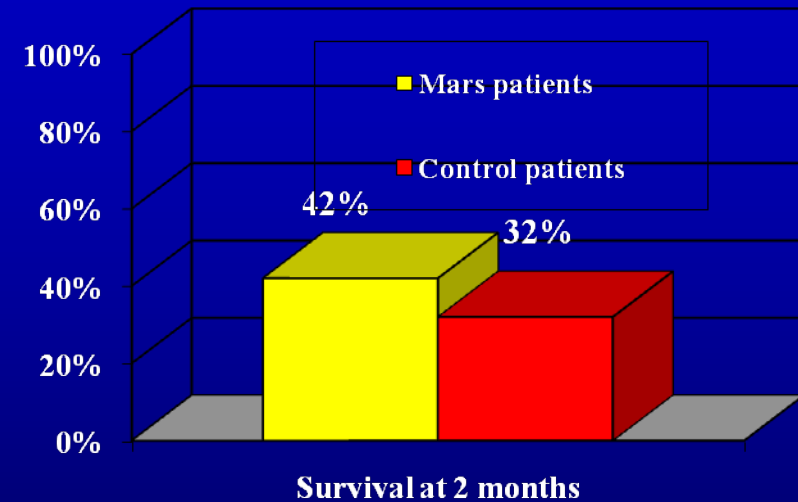
Evaluation de la Pentoxifylline ou du MARS® chez les non-répondeurs



Evaluation de la Pentoxifylline ou du MARS® chez les non-répondeurs



Louvet et al J Hepatol 2008



Boitard J et al ASLD 2007

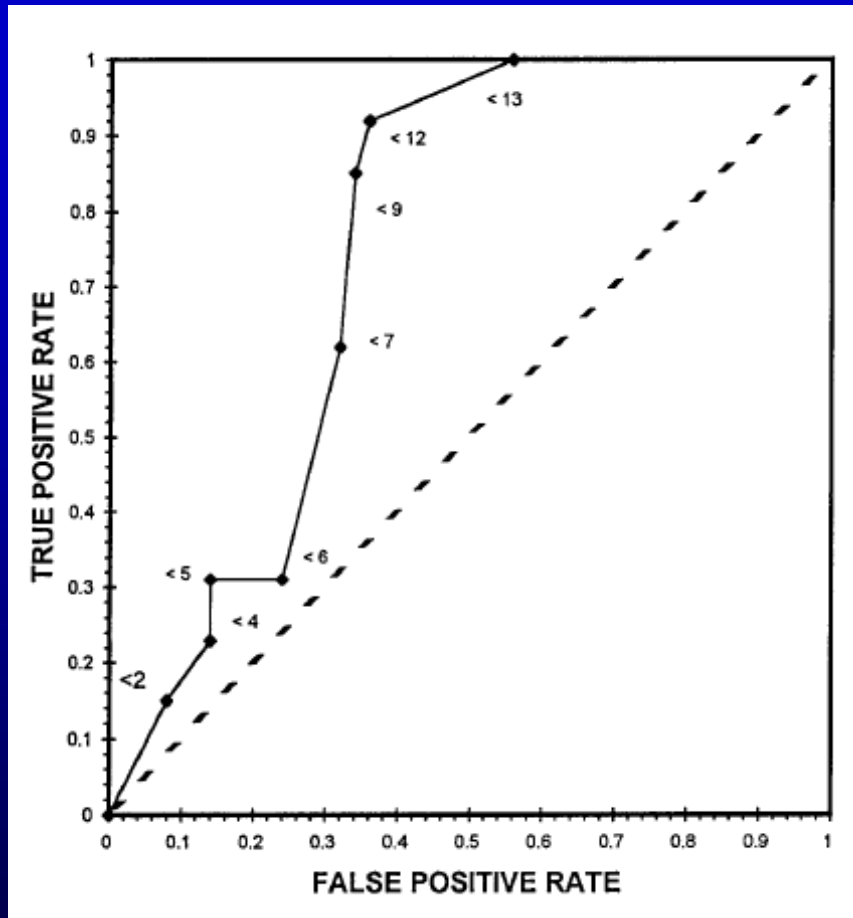
La transplantation hépatique en procédure accélérée améliore la survie en cas d'hépatite alcoolique aiguë sévère non répondeuse à la corticothérapie

Philippe Mathurin¹, Christophe Moreno², Didier Samuel³, Jérôme Dumortier⁴, Julia Salleron⁵, François Durand⁶, Hélène Castel¹, Alain Duhamel⁵, Georges-Philippe Pageaux⁷, Vincent Leroy⁸, Sébastien Dharancy¹, Alexandre Louvet¹, Emmanuel Boleslawski¹, Valerio Lucidi², Thierry Gustot², Claire Francoz⁶, Christian Letoublon⁸, Denis Castaing³, Jacques Belghiti⁶, Vincent Donckier², François-René Pruvot¹, Jean-Charles Duclos-Vallée³

**Bruxelles, Lille, Grenoble, Lyon, Montpellier, Beaujon
Villejuif**

Mathurin et al. N Engl J Med 2011

La validité du critère des 6 mois d'abstinence est débattue



Foster PF, Hepatology 1997

Liver transplantation for alcoholic liver disease: bias, beliefs, 6-month rule, and relapse- but where are the data.

Beresford TP, Everson GT Liver Transpl 2000

Le critère de 6 mois:
un critère discutable dans le cadre de l'hépatite
alcoolique sévère

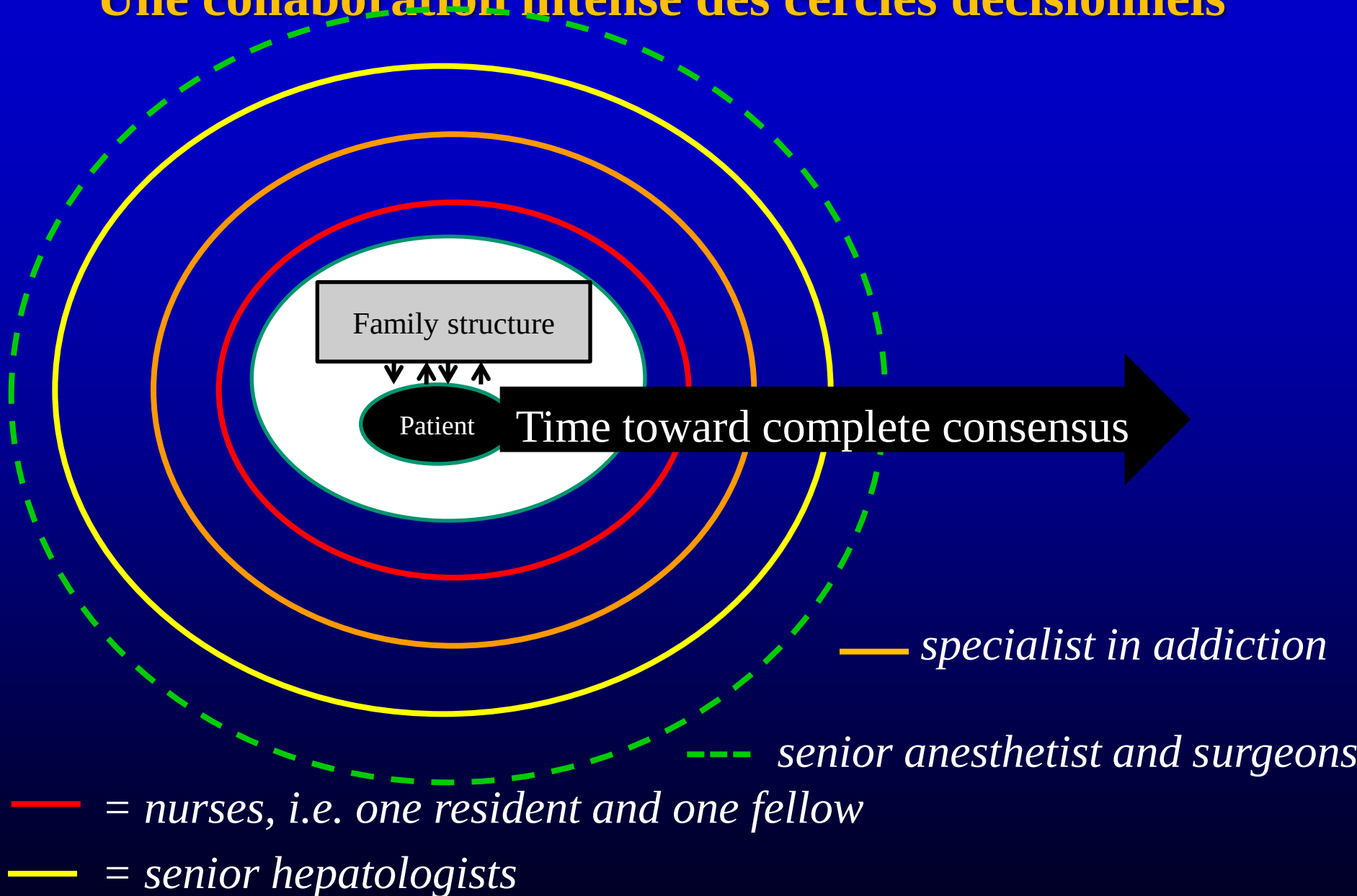
- Le critère de 6 mois d'abstinence est supposé :
 - éviter la transplantation chez certains patients qui améliorent leur fonction hépatique après le sevrage

La conférence de consensus française sur la transplantation hépatique en 2005 :

- a souligné que l'application stricte de la règle de 6 mois revient à écarter d'un projet de survie les patients dont la maladie alcoolique du foie se révèle d'emblée sous une forme réfractaire au traitement médical
- a recommandé la réalisation d'études prospectives évaluant la transplantation hépatique dans l'HAA sévère cortico-résistante

Processus de sélection

Une collaboration intense des cercles décisionnels



Caractéristiques des patients

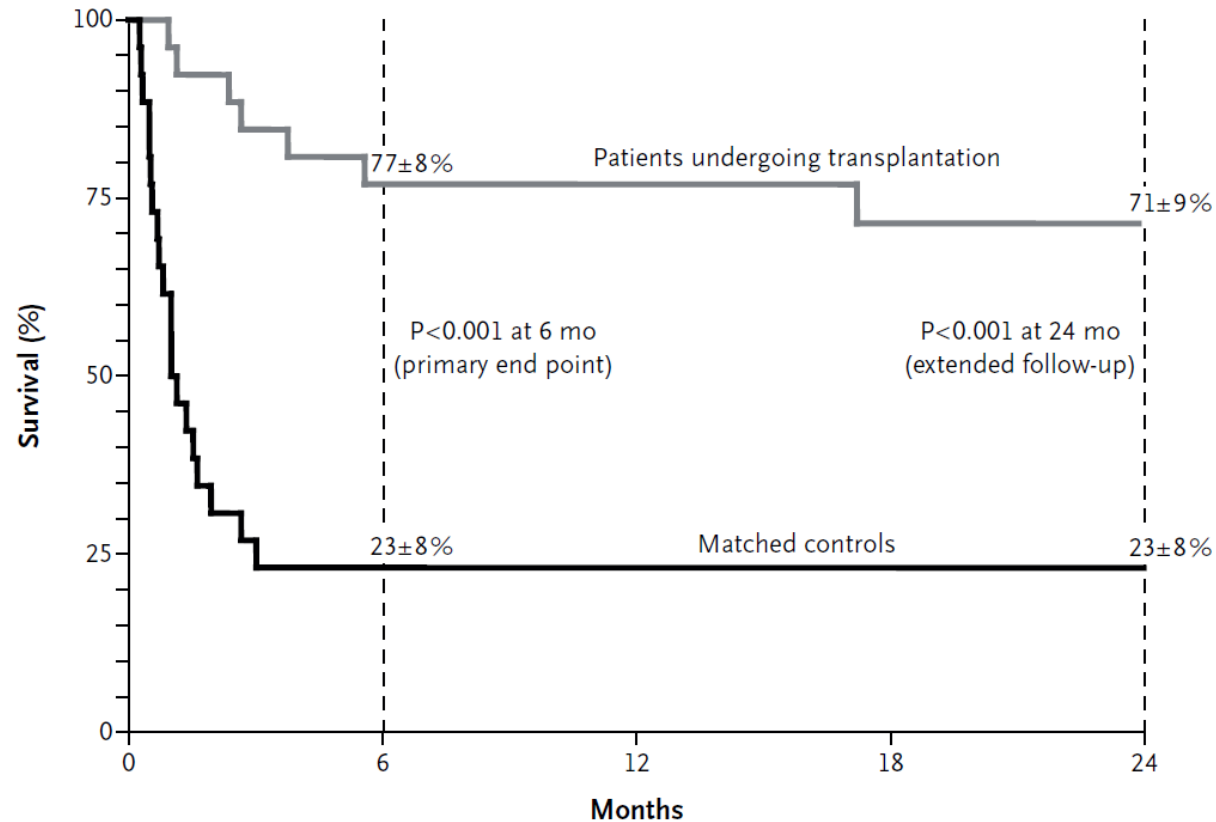
Early LT in Alcoholic hepatitis

	Median [95%CI]
Lille score	0.88 [0.76 – 0.95]
MELD on first day of therapy	30.1 [27.7 - 33.4]
MELD day 7	28.5 [26.2 – 33.7]
MELD at listing	34.2 [29 – 37]
MELD day 0 - MELD Listing	- 5.44 [-7.3 – 2]
MELD day 7 - MELD Listing	- 1.9[-6 – 0]
Time (days) from end of therapy to listing	13 [6 – 17]
Time (days) from listing to LT	8.5 [3 – 11]

*

* Maximum of Lille score is 1

La transplantation précoce : une stratégie efficace



No. at Risk

Patients undergoing transplantation	26	20	15	14	13
Matched controls	26	6	6	5	4

Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of Survival in the 26 Study Patients and the 26 Best-Fit Matched Controls.

La transplantation précoce :

le passage vers la survie de la non-réponse à la réponse

- Base de données de 651 patients. L'appariement a été réalisée de à l'aide d'un algorithme global
- Pour l'appariement les bornes d'appariement étaient : âge (± 10 ans), sexe, score de Maddrey (<60 ; $60-90$ and >90) et le score de Lille (± 0.15)
- L'algorithme global a été capable de sélectionner 3 contrôles non répondeurs pour 20 transplantés, 2 contrôles non répondeurs pour 3 transplantés et 1 seul contrôle non répondeur chez un transplanté
- L'algorithme global a été capable de sélectionner 3 contrôles répondeurs pour 21 transplantés, 2 3 contrôles répondeurs pour 3 transplantés et 1 seul contrôle répondeur pour 1 2 transplantés

La transplantation précoce : le passage vers la survie de la non-réponse à la réponse

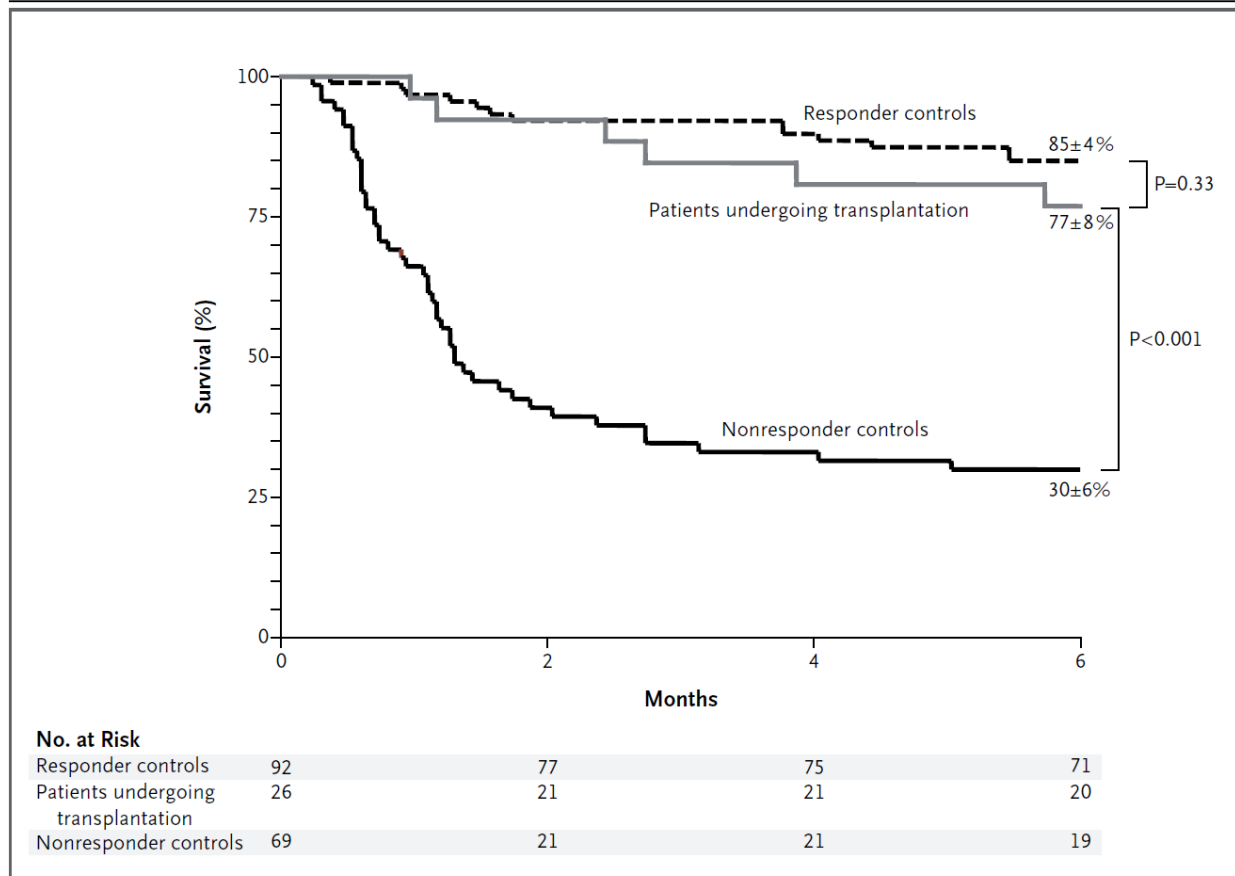


Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of Survival among the 26 Study Patients and Randomly Selected Matched Controls.

La transplantation précoce

un processus très sélectif

- 2 centres avaient des bases de données prospectives d'hépatite alcoolique
 - 14 des 18 transplantés ont été envoyés par des centres hospitaliers régionaux
 - tandis que seulement 4 patients (1.83%) ont été sélectionnés à partir du recrutement interne de ces 2 centres
- Le pourcentage de greffons utilisés dans le pool total et dans le pool dédié aux candidats ayant une cirrhose étaient 26/891 [2.92%]) et 26/315, [8.25%]

La transplantation précoce

Rechute d'alcoolisation

- Pas de rechute d'alcoolisation pendant les 6 mois précédant la période des 6 mois post-transplantation
- 3 rechutes tardives pendant l'enregistrement des données
 - à 720, 740 and 1140 jours
 - en dépit d'une prise en charge addictologique, 2 patients restaient consommateurs quotidiens (30 g/jour et > 50 g/jour, respectivement) et 1 patient était consommateur occasionnel (approximativement 10g/semaine)

Atterbury CE. The alcoholic in the lifeboat. Should drinkers be candidates for liver transplantation? J Clin Gastroenterol 1986:

“When doctors or lay committees play God, sometimes they should at least adopt God’s criteria: He makes the sun rise upon the good and evil and sends rain upon the just and unjust (Matthew 5: 45)”



The Absinthe Drinker by Manet

Conclusion

- La corticothérapie améliore la survie à court-terme
- La réponse à la corticothérapie devrait être analysée dès le septième jour à l'aide du score de Lille
- La recherche d'une infection devrait être systématique avant l'initiation du traitement et devrait être répétée en cas de suspicion clinique ou biologique

Conclusion

- L'association N acetyl cystéine est une alternative thérapeutique attrayante
- La transplantation en procédure accélérée pourrait être discutée chez les non répondeurs hautement sélectionnés

Remerciements

Service des maladies de l'appareil digestif, Lille

A. Louvet, S. Dharancy, V. Canva-Delcambre, P. Deltenre,
M. Colin, G. Lassailly, F. Artru, A. Gozdziasek

Unité de biostatistiques, Lille

A. Duhamel, J. Salleron

Centres participants

C.H. de Caen:	T. Dao
C.H. de Bondy:	P. Nahon
C.H. de Béthune:	E. Diaz
C.H. Saint-Antoine:	N. Carbonell
C.H. d'Angers:	J. Boursier
C.H. de Nice:	R. Anty
C.H. Beaujon:	D. Lebrech
C.H. de Rennes:	R. Moirand
C.H. Pitié-Salpêtrière:	D. Thabut
C.H. Erasme:	C. Moreno
C.H. de Tourcoing:	N. Talbodec
C.H. de Dunkerque:	T. Paupard

Centres participants

C.H. Béziers:	S. Naveau
C.H. de Poitiers:	C. Silvain
C.H. de Montpellier:	G.P. Pageaux
C.H. Paul Brousse:	R. Sobesky
C.H. de Valenciennes:	A.B. Marks
C.H. de Nancy:	J.P. Bronowicki
C.H. de Créteil:	C. Duvoux
C.H. de Lens:	T. Davion
C.H. de Roubaix:	F. Guillemot
C.H. Cochin:	P. Sogni
C.H. de Creil:	J.F. Cadranel

Remerciements

Investigateurs français

MJ Ramond
T Poynard
S Naveau
M Abdelnour
P Bedossa
B Rueff
L Fartoux
N Carbonell
D Valla
JC Chaput
L Serfaty
R Poupon

Investigateurs Internationalux

J O'Grady
M Phillips
C Mendenhall
M Lucey
WC Maddrey
RL Carithers
T Morgan

Remerciements

Groupe Bruxelles

Moreno C
Donckier V
Clumeck N
Lucidi V

Groupe de Paul Brousse

Antonioni T
Duclos-Vallée JC
Benyamina A
Samuel D

Groupe de Lyon

Dumortier J
Boillot O

Groupe de Lille

Castel H
Dharancy S
Cottencin O
Canva V
Wartel F
Deltenre P
Louvet A
Declerck N
Boleslawski E
Pruvot FR
*CirrTrans Network**

Groupe de Grenoble

Leroy V
Zarski JP
Letoublon C

Groupe Montpellier

Pageaux GP
Larrey D
Fabre JM
Navarro F

Groupe de Beaujon

Durand F
Francoz C
Belghitti J