

# HEPATITE ALCOOLIQUE : MODELES PRONOSTIQUES ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

Philippe Mathurin, Service d'Hépatologie,  
CHRU Lille,  
Email: p-mathurin@chru-lille.fr

## COMMENT AMELIORER LA SURVIE DES PATIENTS ATTEINTS D'HEPATITE ALCOOLIQUE SEVERE ?

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

L'hépatite alcoolique aiguë représente une des formes les plus graves des maladies alcooliques du foie. Le développement de l'indice de Maddrey a constitué un progrès majeur dans la prise en charge thérapeutique des malades atteints d'hépatite alcoolique 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 [1]. 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 [2].

Il est maintenant admis que les malades atteints d'HAA graves doivent être traités par corticoïdes [2-7]. 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 placebo :  $84.6 \pm 3.4\%$  vs  $65.1 \pm 4.8\%$ . Pendant la durée du traitement, les patients traités par corticoïdes présentaient une amélioration biologique plus importante que les patients placebo, amélioration qui était observée dès le septième jour du traitement ( $-79.1 \pm 116.9$  vs  $-31.7 \pm 95.4 \mu\text{mol/l}$ ) [8].

### **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 du 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 pentoxifylline et 20 patients 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 soumise à l'appel d'offre du PHRC 2006.

#### **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. 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, 2, 6, 12 et 24 mois :  $97\pm 1\%$  vs  $59\pm 7\%$ ,  $93\pm 2\%$  vs  $40\pm 7\%$ ,  $84\pm 3\%$  vs  $26\pm 6\%$ ,  $75\pm 4\%$  vs  $17\pm 7\%$  et  $67\pm 4\%$  vs  $17\pm 7\%$ ,  $p<0.001$ . En conséquence, la réponse biologique précoce est une variable simple pour prédire la résistance aux corticoïdes [8]. Cependant, ce critère très spécifique mais peu sensible ne permet pas de prédire la mortalité sur l'ensemble des patients traités. Il n'existe aucun modèle pronostique de l'hépatite alcoolique sévère traitée par corticoïdes. 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 Lille modèle 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 [10]. 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 0.87 et le taux de patients bien classés en terme de mortalité est de 82%. Pour la prédiction de la mortalité à 6 mois, au seuil de 0,5, on obtient une sensibilité de 81%, une spécificité de 83% et des valeurs prédictives

positive et négative respectivement de 76 % et 88%. En conclusion, chez les patients avec hépatite alcoolique sévère un score du Lille modèle supérieur à 0,5 prédit près de 80% des décès. Ce modèle puissant permet d'identifier les patients pour lesquels de nouvelles alternatives thérapeutiques sont requises.

**Les non répondeurs : un groupe prioritaire pour les études pilotes**

Quatre-vingt % 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.

## REFERENCES

1. 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: 507-512.
2. Mathurin P. Corticosteroids for alcoholic hepatitis- what's next ? . *J Hepatol* 2005; 43 526-533.
3. Imperiale TF, O'Connor J, McCullough AJ. Corticosteroids are effective in patients with severe alcoholic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3066-3067.
4. 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: 480-487.
5. 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: 1390-1397.
6. 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: 582-589.
7. 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: 448-455.
8. 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: 1363-1369.

9. 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: 1637-1648.
10. Louvet A, Texier F, Dharancy S, Boitard J, Deltenre P, Gonzalez F, V Canva, Paris JC, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonell N, Naveau S, Mathurin P. A prognostic model predicting the death at 6 months of patients with severe alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004; 40: 274A.