

HEPATITE ALCOOLIQUE : LES POINTS ESSENTIELS

Dr N Carbonell

Epidémiologie :

La consommation excessive d'alcool est un facteur majeur de morbidité et mortalité en France. Une enquête téléphonique française -sur un échantillon représentatif de la population- a révélé que 80 % des adultes de 18 à 77 ans consommaient de l'alcool ; 25% de manière occasionnelle (< 3 verres/mois), 25% de manière régulière (> 1 verre /semaine) et 30% plusieurs fois /semaine. La cirrhose alcoolique serait responsable de 9000 décès en France en 1998.

Le risque de développer des complications augmente avec la quantité d'alcool ingérée. Au delà de 30g/j le risque de voir apparaître une cirrhose est significativement plus important que chez les sujets abstinentes ou ayant une consommation inférieure à 30g/j (2,2% versus 0.08%). Les sujets avec une consommation de plus de 120 g/j présentaient la prévalence la plus élevée de cirrhose (13.5%). (1) D'autres facteurs interviennent dans cette morbi-mortalité lié à l'alcool : des facteurs génétiques, environnementaux, la présence de co-morbidités...

Diagnostic :

L'HAA est un syndrome clinique associant un ictère d'apparition récente et des signes d'insuffisance hépatique chez un buveur excessif depuis plusieurs années (>100g/j). L'intoxication a pu cesser depuis plusieurs jours lors de l'apparition des symptômes. L'âge de survenue se situe entre 40 et 60 ans. D'autres signes sont souvent présents : fièvre, ascite, astérisis, amyotrophie...

L'augmentation des transaminases est modérée, supérieure à 2N mais le plus souvent inférieure <10N, et prédomine sur les ASAT. Les globules blancs, les polynucléaires, la bilirubine totale, l'INR sont augmentés.

La biopsie hépatique, le plus souvent obtenue par voie transjugulaire, confirme le diagnostic. La ballonnisation hépatocytaire, les corps de Mallory, l'infiltrat à polynucléaires neutrophiles, la fibrose péri-sinusoidale, la stéatose sont caractéristiques de l'HAA mais non spécifique. (2) Ces lésions peuvent être présentes dans la NASH par exemple. Cependant en présence d'un tableau typique d'HAA, la biopsie n'est pas indispensable.

La gravité de l'HAA est évaluée par le score de Maddrey qui tient compte de la bilirubine totale et du temps de Quick suivant la formule : score de Maddrey= $4,6 \times (\text{TQ patient en secondes} - \text{TQ témoin en secondes}) + \text{Bili tot (micromol/l)} / 17$. Ce score, lorsqu'il est >32, identifie les formes sévères associées à un risque de décès à court terme.

En l'absence de traitement, 50% des patients avec une HAA et un score de Maddrey > 32, décèdent à 2 mois.

Traitement :

Mesures générales :

Traitement de l'ascite (régime sans sel, diurétiques), dépistage et traitement d'une infection, prévention de l'encéphalopathie hépatique, nutrition, vitaminothérapie, prévention du syndrome de sevrage en alcool.

Mesures spécifiques :

L'arrêt complet et définitif de l'alcool est un point majeur de la prise en charge. Une prise en charge psycho-sociale doit être proposée à ces patients. Le Baclofen a montré récemment son efficacité dans le traitement du sevrage et le maintien de l'abstinence chez des patients cirrhotiques alcooliques même décompensés et avec une bonne tolérance.

Il existe un consensus international pour l'utilisation de la corticothérapie dans les formes sévères d'HAA. La métaanalyse récente des 5 essais publiés, avec reprise de toutes les données individuelles, confirme le bénéfice de la corticothérapie sur la survie à 28j : 80% pour le groupe corticoïdes versus 65% dans le groupe non corticoïdes (3). La pentoxifilline a été testée versus placebo dans une étude sur 49 patients. Les résultats sont en faveur d'une réduction de la mortalité hospitalière dans le groupe traités par pentoxifilline (400mg x 3/j) versus placebo, respectivement 24% et 46% (4).

L'association de la N acetyl cysteine à la corticothérapie a été comparée à la corticothérapie seule dans une étude française multicentrique non encore publiée. (5) Il semble exister un bénéfice de l'association en terme de survie à 6 mois. L'association pentoxifilline corticoïdes a été également comparée aux corticoïdes seuls. L'étude est terminée et les résultats sont attendus pour début 2011.

Pronostic

Les travaux de l'équipe de Lille ont permis de mieux comprendre l'évolution naturelle mais aussi sous traitement par corticoïdes des patients présentant une HAA. Dans un premier temps Mathurin et coll. ont montré que l'évolution de la bilirubine entre J0 et J7 était associée à un meilleur pronostic.(6) Ce résultat manquant de sensibilité, cette même équipe a ensuite proposé un score (dit « score de Lille ») qui combine 5 variables pronostiques indépendantes. Ce score intègre la réponse biologique précoce évalué par l'évolution de la bilirubine associé à d'autres critères liés à la maladie du foie. Il est disponible sur un site internet gratuit (www.lillemodel.com) qui donne un résultat en temps réel. Un score > 0.45 permet de prédire 80% des décès. Ces travaux ont permis de définir des profil de patients : répondeurs, répondeurs partiels ou non répondeurs au traitement corticoïdes, et ce dès le 7^{ème} jour de traitement. (7)

Chez les patients répondeurs (traités ou non) les courbes de survie montrent un meilleur pronostic des patients traités par corticoïdes que placebo. Ceci est faveur d'un traitement par corticoïdes même chez les patients qui s'améliorent spontanément mais qui gardent un score de Maddrey > 32.

Par contre les courbes de survies des patients non répondeurs traités ou non sont superposables et l'on observe > de 50% de décès à 28j. C'est en particulier pour ces patients qu'il faut trouver des alternatives thérapeutiques.

Que faire chez les non répondeurs à la corticothérapie ?

Différentes stratégies ont été essayées chez ces patients à très mauvais pronostic à court terme. L'ajout de la pentoxifilline ne semble pas améliorer le pronostic, l'utilisation du MARS est aussi décevante. (8) La question de la transplantation hépatique est maintenant d'actualité. Un protocole de recherche sera bientôt en place pour évaluer cette procédure chez des patients très sélectionnés.

Quel risque infectieux dans l'HAA ?

Le dépistage d'une infection chez ces patients doit être rigoureux et systématique. Environ 25% des patients sont infectés à l'admission, principalement des infections d'ascite, des bactériémies, infections urinaires ou pulmonaires. La présence d'une infection ne contre indique pas la mise en route d'une corticothérapie dès lors que l'infection est efficacement traitée. De plus l'infection « pré-corticoïdes » n'est ni un facteur de mauvaise réponse aux corticoïdes ni un facteur de risque d'infection sous corticoïdes. Sous corticoïdes, 25% des patients vont présenter une infection le plus souvent pulmonaire, généralement vers J14 et le plus souvent fatale. Dans une étude récente, l'équipe de Lille montre que la survenue d'une infection sous corticoïdes est associée à un moins bon pronostic, mais les patients infectés étaient principalement les non répondeurs aux corticoïdes. Ainsi en analyse multivariée le pronostic était lié à la réponse biologique (le score de Lille) et non à l'infection. (9) L'analyse de sous groupe est intéressante puisque de manière schématique elle montre que les patients non répondeurs, meurent infectés ou non !, par contre les patients répondeurs ne meurent pas sauf s'ils s'infectent ! Ainsi dans ce sous groupe de patients répondeurs le dépistage des infections est une vraie préoccupation car elles impactent le pronostic.

Perspectives

La stratégie thérapeutique peut désormais être adaptée à la réponse au traitement. Le traitement pivot reste à ce jour la corticothérapie, mais d'autres traitements, visant la régénération hépatique ou l'inflammation par exemple sont attendus. La place de la transplantation est à définir.

Le pronostic à 6 mois est plus lié à la gravité de la cirrhose qu'à la reprise de l'alcool qui est un événement finalement peu fréquent à court terme. Par contre à 5 ans, la rechute alcoolique est un facteur associé à une très forte surmortalité (65% chez les

rechuteurs versus 20% chez les abstinents). Le maintien de l'abstinence est donc un point crucial de la prise en charge de ces patients.

Bibliographie :

1. Mathurin P. Alcohol and the liver *Gastroenterol Clin Biol*. 2009 Aug-Sep;33(8-9):840-9.
2. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2009 Jun 25;360(26):2758-69.
3. 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*. 2010 Oct 12. Epub
4. 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 Dec;119(6):1637-48.
5. Nguyen-Khac E. AASLD 2009 , Abstract 91
6. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonell N, Fartoux L, Serfaty L, Valla D, Poupon R, Chaput JC, Naveau S. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology*. 2003 Dec;38(6):1363-9..
7. 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 Jun;45(6):1348-54
8. 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 Mar;48(3):465-70.
9. Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, Deltenre P, Mathurin P. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology*. 2009 Aug;137(2):541-8.