



# L'hépatite alcoolique aiguë

Journée SMHP 2010

Dr Jean-Baptiste TRABUT

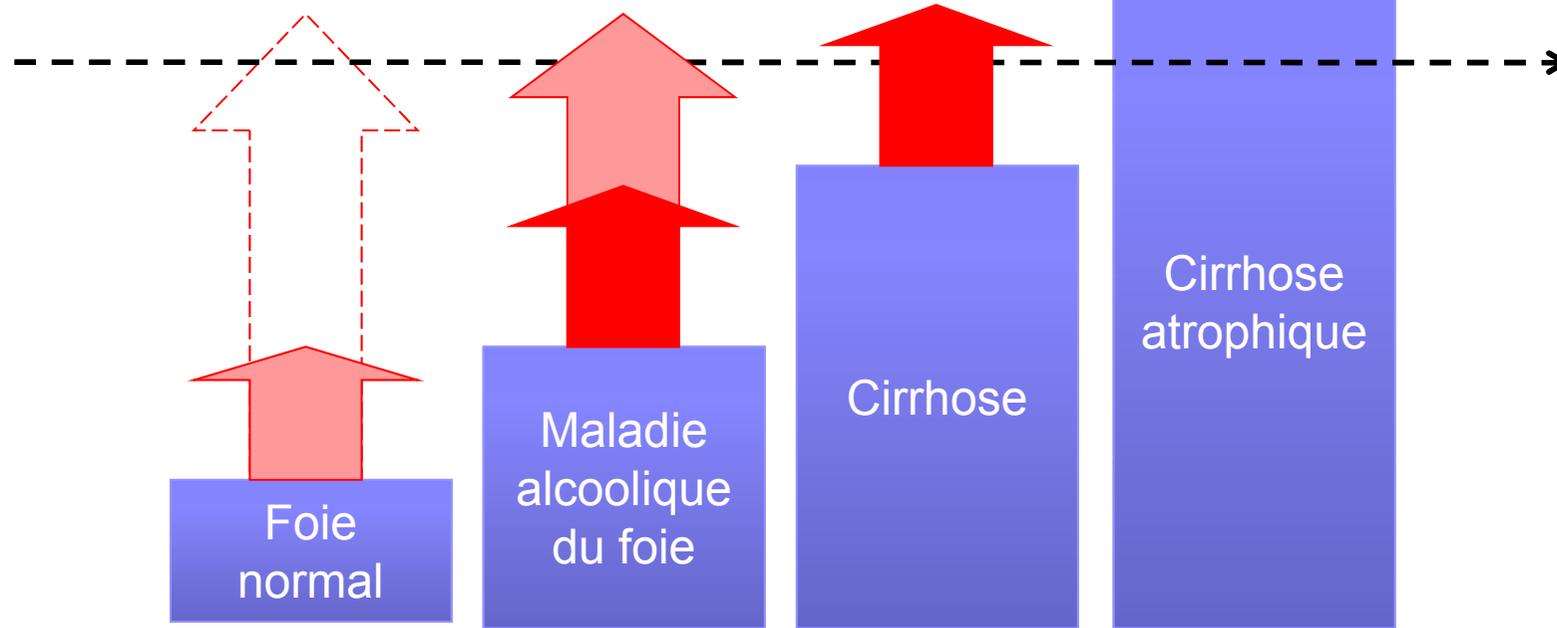
Unités d'Hépatologie et d'Addictologie

Hôpital Cochin



# Histoire naturelle

Maladie symptomatique



Temps



# Quand évoquer le diagnostic?

## *Quelques pièges*

- Ictère d'apparition récente
  - Rarement absent dans les formes symptomatiques
  - *Fièvre et douleurs de l'hypocondre droit possibles*
- Consommation d'alcool
  - En moyenne: 100 g/j
  - Depuis plusieurs années (âge typique : 40-60 ans)
  - *Parfois interrompue depuis 1 ou 2 semaines*
- Cirrhose le plus souvent présente
- Biologie:
  - ASAT 2-5 N (*pas plus*), ALAT < ASAT
  - *Parfois hyperleucocytose, augmentation CRP*



# Abstinence

- Suffisante à court et long termes chez la majorité des patients
- Favorisée par une relation médecin-malade basée sur:
  - L'information du patient
  - L'empathie
  - L'absence de jugement
- Intervention d'une équipe multidisciplinaire spécialisée en cas de:
  - Dépendance manifeste
  - Co-morbidité psychiatrique
  - Situation sociale difficile



# Abstinence

## Traitements médicamenteux

### ■ Benzodiazépines:

- Parfois nécessaires (sevrage symptomatique)
- Maniement délicat
- Privilégier molécules à demi-vie courte (ex: Oxazepam, Seresta®)

### ■ Prévention rechute:

- Naltrexone (Révia®), Disulfirame (Esperal®): potentiellement hépatotoxiques...
- Acamprosate (Aotal®): pas de données dans ce contexte
- Baclofène (Lioresal®): une étude mais pas d'AMM...

# Baclofène et maladies hépatiques sévères

- Etude randomisée baclofène (30 mg/j) vs. placebo
- 88 patients cirrhotique
- Child C: 40%

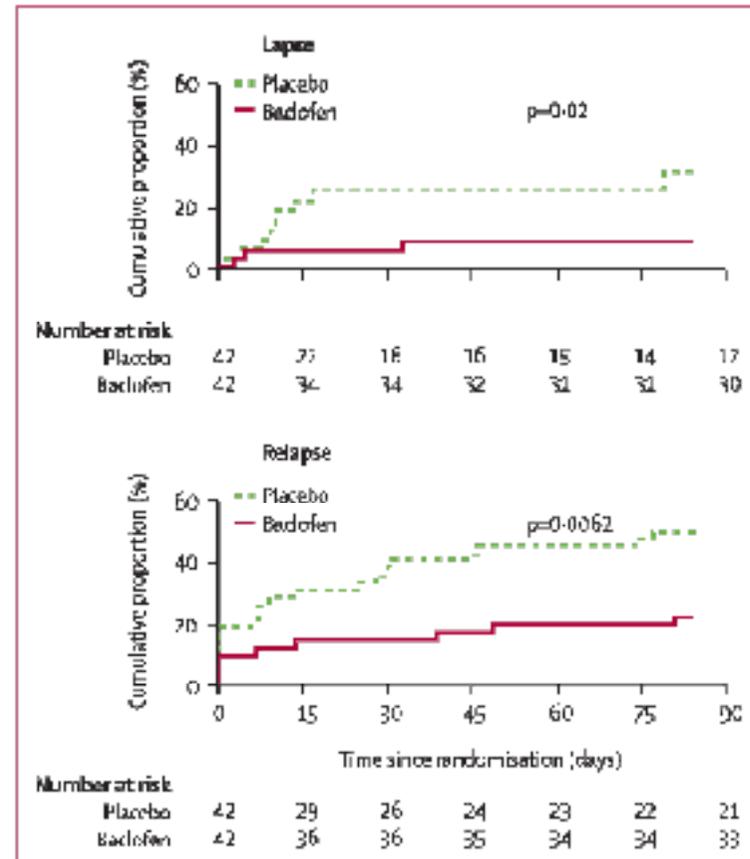
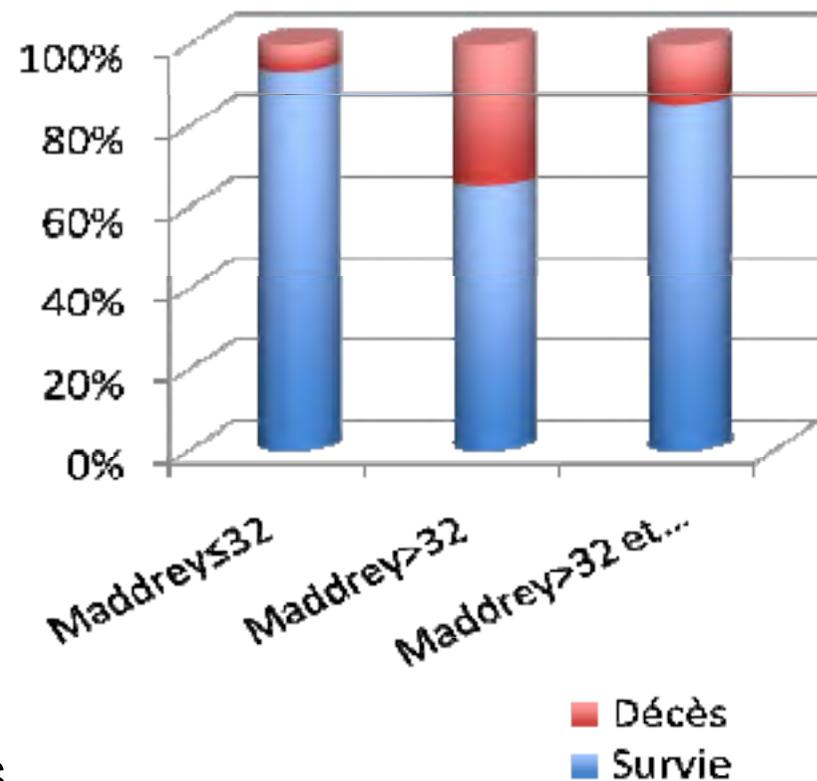


Figure 2: Kaplan-Meier survival analysis of proportion of lapse and relapse. Number at risk refers to proportion remaining free of lapse and relapse.

# Le traitement par corticoïdes

- Le score de Maddrey :
  - $4,6 \times (\text{Quick (sec.) malade} - \text{témoin}) + (\text{bilirubine } (\mu\text{mol})/17)$
- Si  $> 32$ , predniso(lo)ne 40mg/j, 28 jours
- Sur 100 patients
  - 14 traitements utiles
  - 20 traitements inefficaces
  - 66 traitement « inutiles »



P=0,0005

# Peut-on encore douter de l'efficacité des corticoïdes?

Alimentary Pharmacology & Therapeutics

Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis – a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analysis of randomised clinical trials  
A. RAMBALDI

Controversies in hepatology

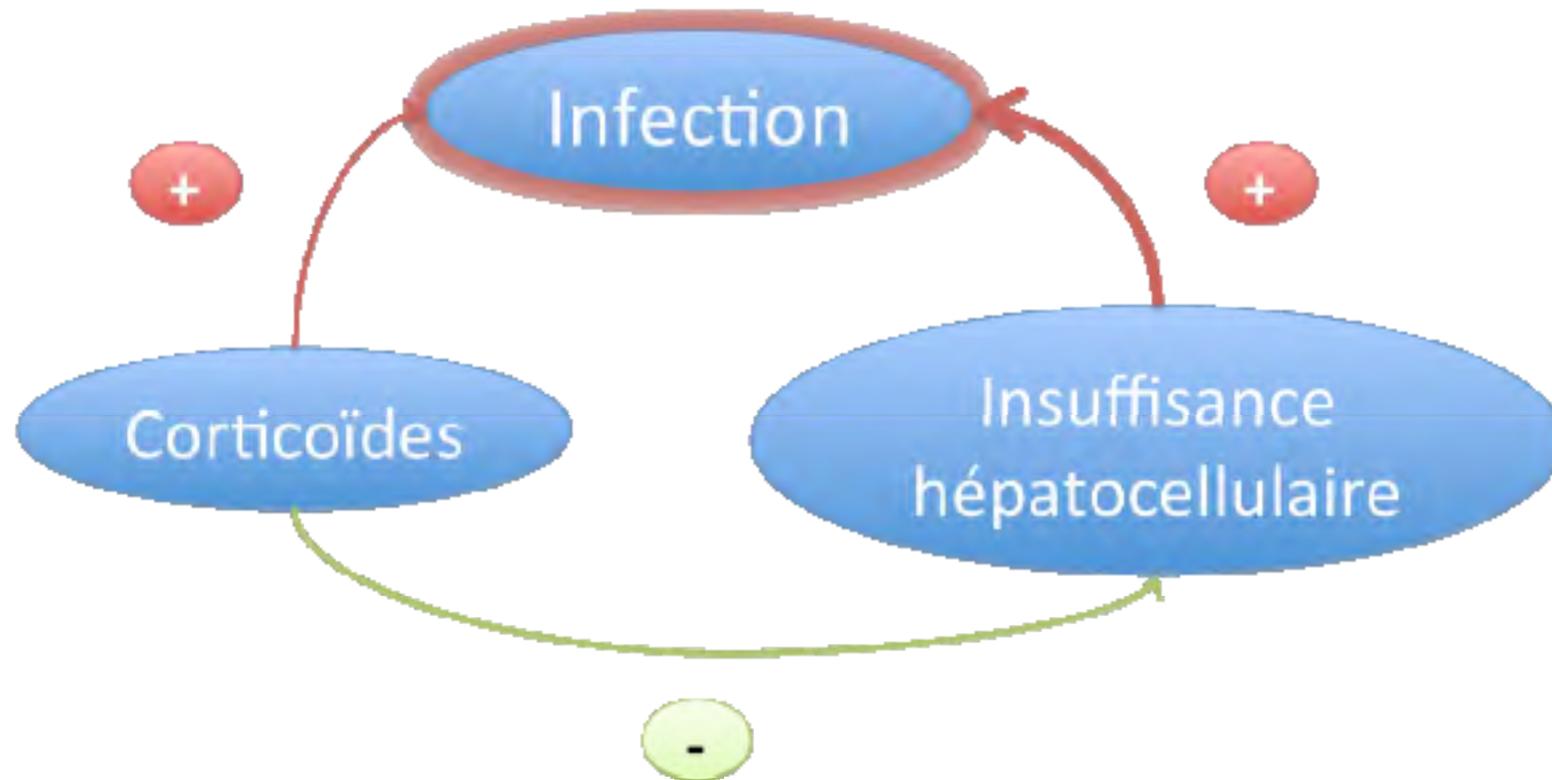
EASL | JOURNAL OF HEPATOLOGY

**Glucocorticosteroids in acute alcoholic hepatitis: The evidence of a beneficial effect is getting even weaker**

Erk Christensen

« *Glucocorticosteroids significantly reduced mortality in the subgroup of trials with patients with Maddrey's score of at least 32 or hepatic encephalopathy and with low-bias risk.* »

# HAA, corticoïdes et infections

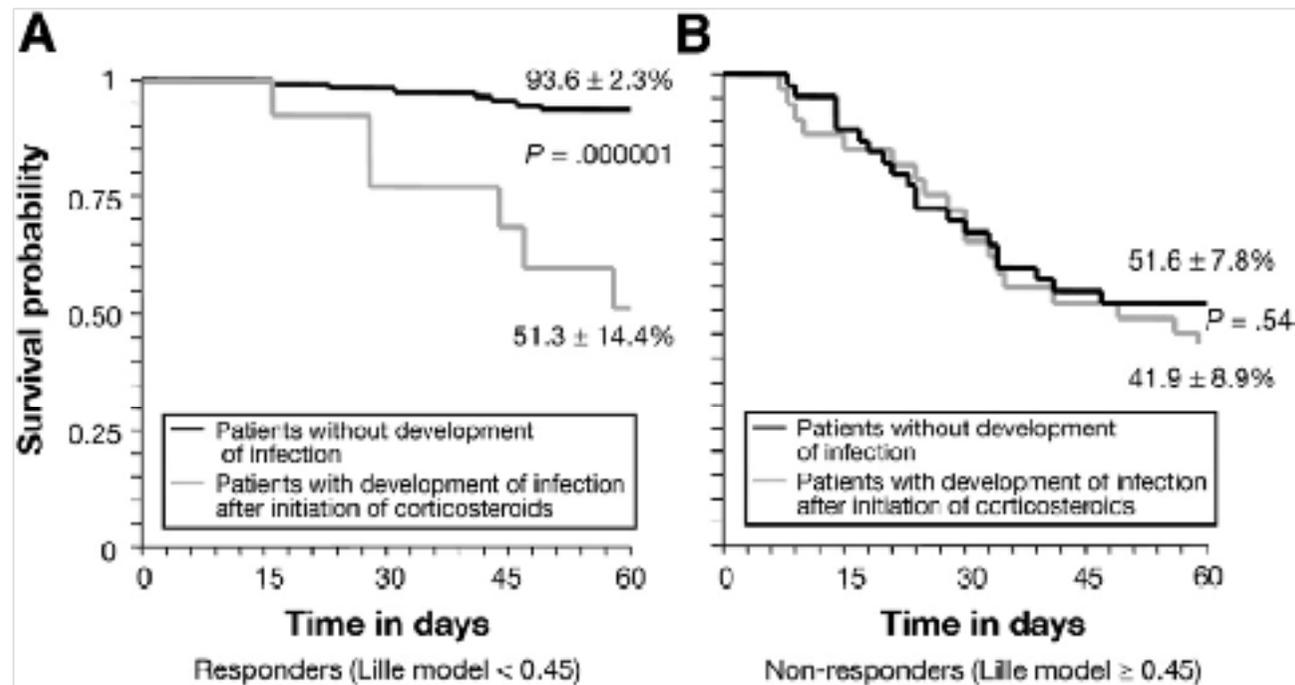




# HAA, corticoïdes et infections

- 25,6 % des patients avec une HAA grave (mDF>32) sont infectés à l'arrivée à l'hôpital
- 23,7 % développeront une infection sous corticoïdes
- Pas de lien entre mortalité et infection en analyse multivariée

# Les corticoïdes vraiment sans danger?





# Bien sélectionner les patients

- Diagnostic positif d'HAA:
  - Le score de Maddrey est un très mauvais score... diagnostique
  - En l'absence d'ictère d'apparition récente, remettre en cause le diagnostic



# Faut-il faire une biopsie avant le traitement?

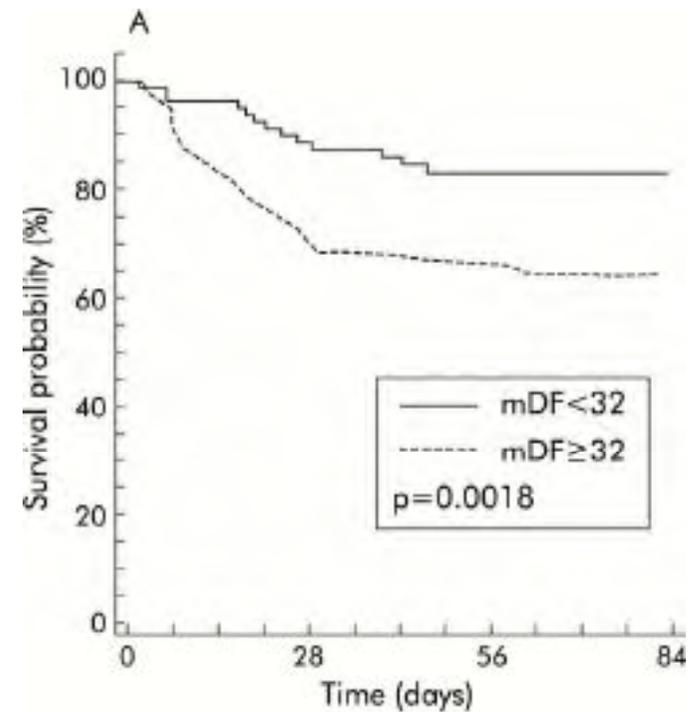
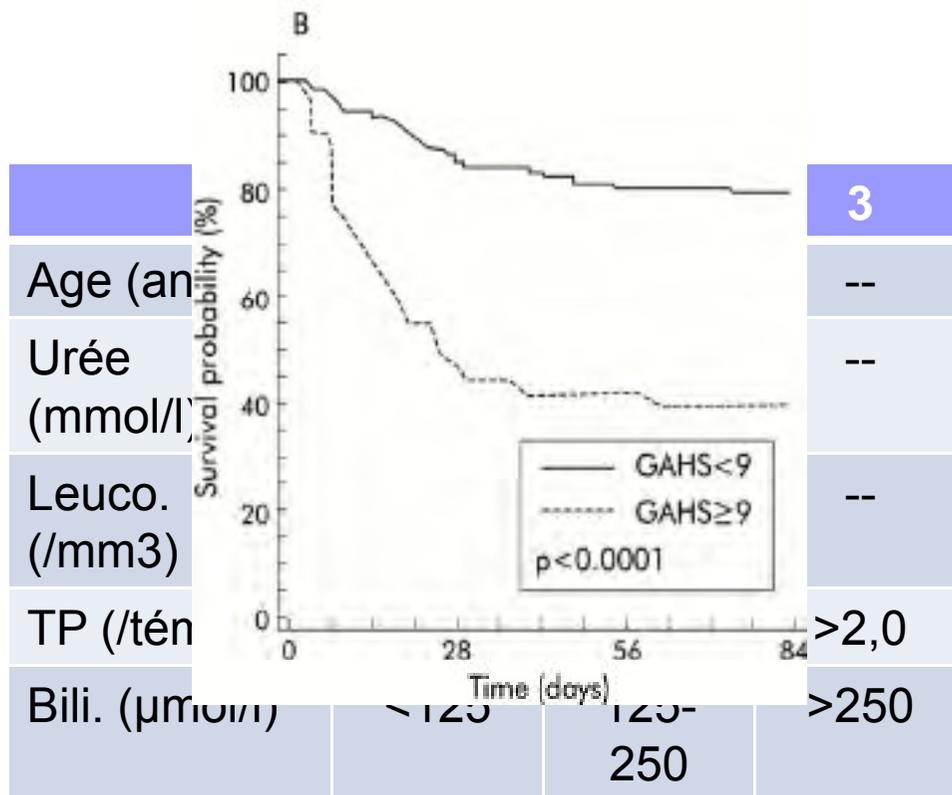
## ■ Pour

- Confirmation formelle du diagnostic
- Diagnostics différentiels (corticoïdes inutiles voire délétères)
  - Cirrhose alcoolique atrophique « bout de course »
  - Autres: virus, médicaments...

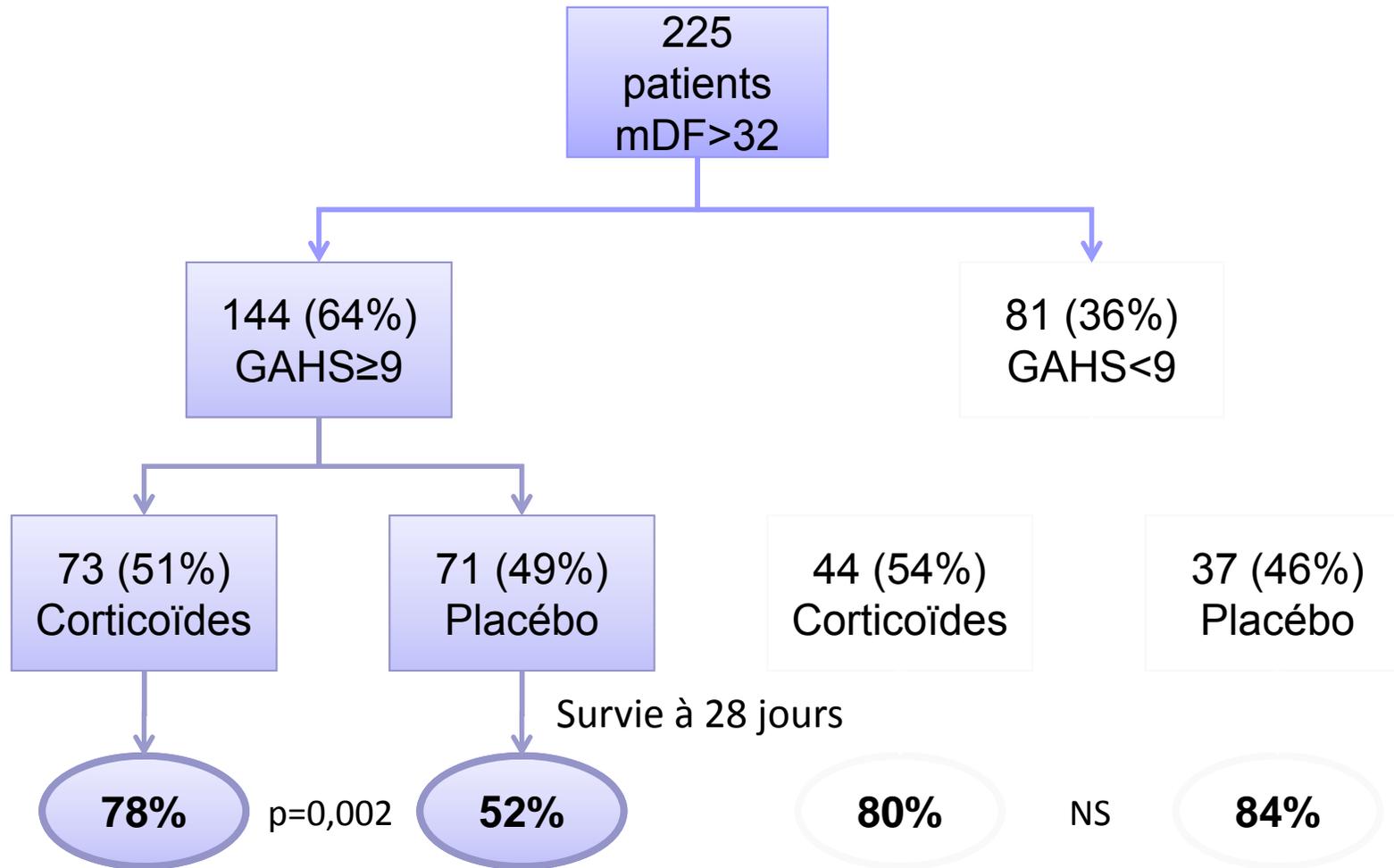
## ■ Contre

- Difficultés d'organisation (voie transjugulaire)
- Biais d'échantillonnage
- Retard à la mise en route du traitement
- Mieux vaut traiter par excès que par défaut?

# Mieux sélectionner les patients?



# Mieux sélectionner les patients pour le traitement





# Faire mieux que les corticoïdes?

## La pentoxifylline (Torental®)

- Pourrait agir par le biais d'une inhibition du TNF- $\alpha$
- Une étude vs. placebo publiée ([Akriviadis, 2000](#)):
  - 101 patients mDF $\geq$ 32
  - Mortalité au cours de l'hospitalisation
    - Groupe PTX: 12/49 (24,5%)
    - Groupe placebo: 24/52 (46,2%) p=0,03
  - Diminution du risque de syndrome hépato-rénal (RR=0,29; p=0,009)
- Une étude vs. corticoïdes ([De, 2009](#)):
  - mortalité plus faible à 3 mois dans le groupe pentoxifylline (35,3 vs. 14,7%; p=0,04)
  - Diminution de l'incidence de syndrome hépato-rénal dans le groupe PTX



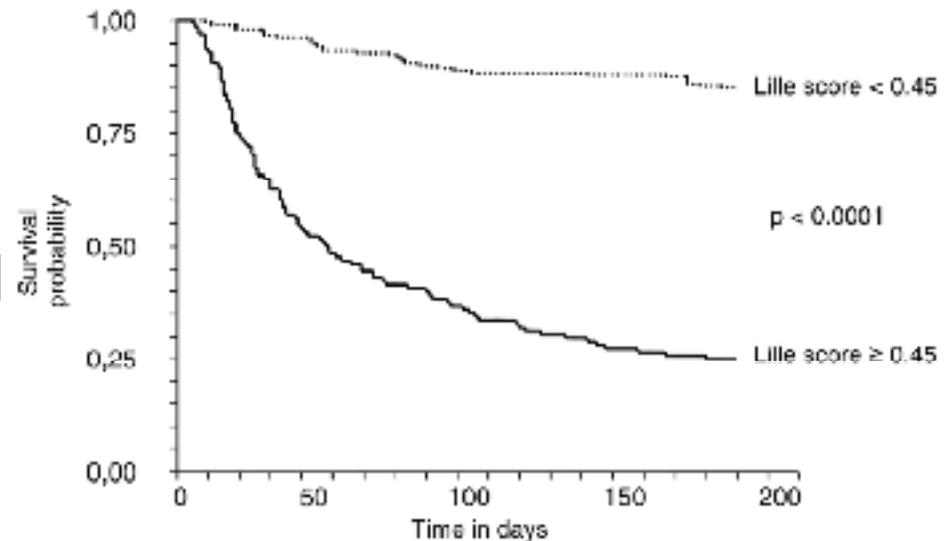
# Faire mieux que les corticoïdes?

- Inhibiteurs du TNF- $\alpha$ 
  - Infliximab : interruption prématurée de l'étude du fait d'un excès d'infection sévère dans le groupe anti-TNF $\alpha$  (Naveau, 2004)
  - Etarnecept: augmentation de la mortalité à 6 mois (Boetticher, 2008)
- Nutrition entérale
  - La dénutrition est un facteur de mauvais pronostic
  - Pas de différence avec les corticoïdes (Cabré 2000)
  - Plus compliquée à mettre en œuvre
- Autres: inefficacité des androgènes, des anti-oxydants (vitamine E, silymarine), N-acetyl-cystéine...
- Association?

# Diagnostic précoce de la non réponse

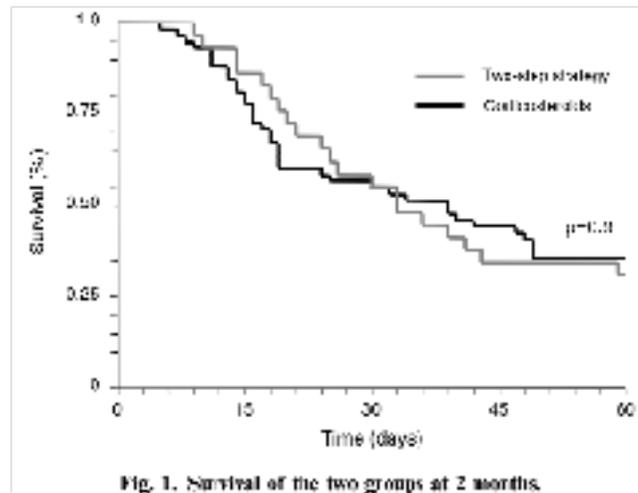
## □ Le score de Lille (Louvet, 2007)

- Evolution bilirubine J0-J7
- TP
- Albumine
- Age
- Créatinine > 115  $\mu\text{mol/l}$



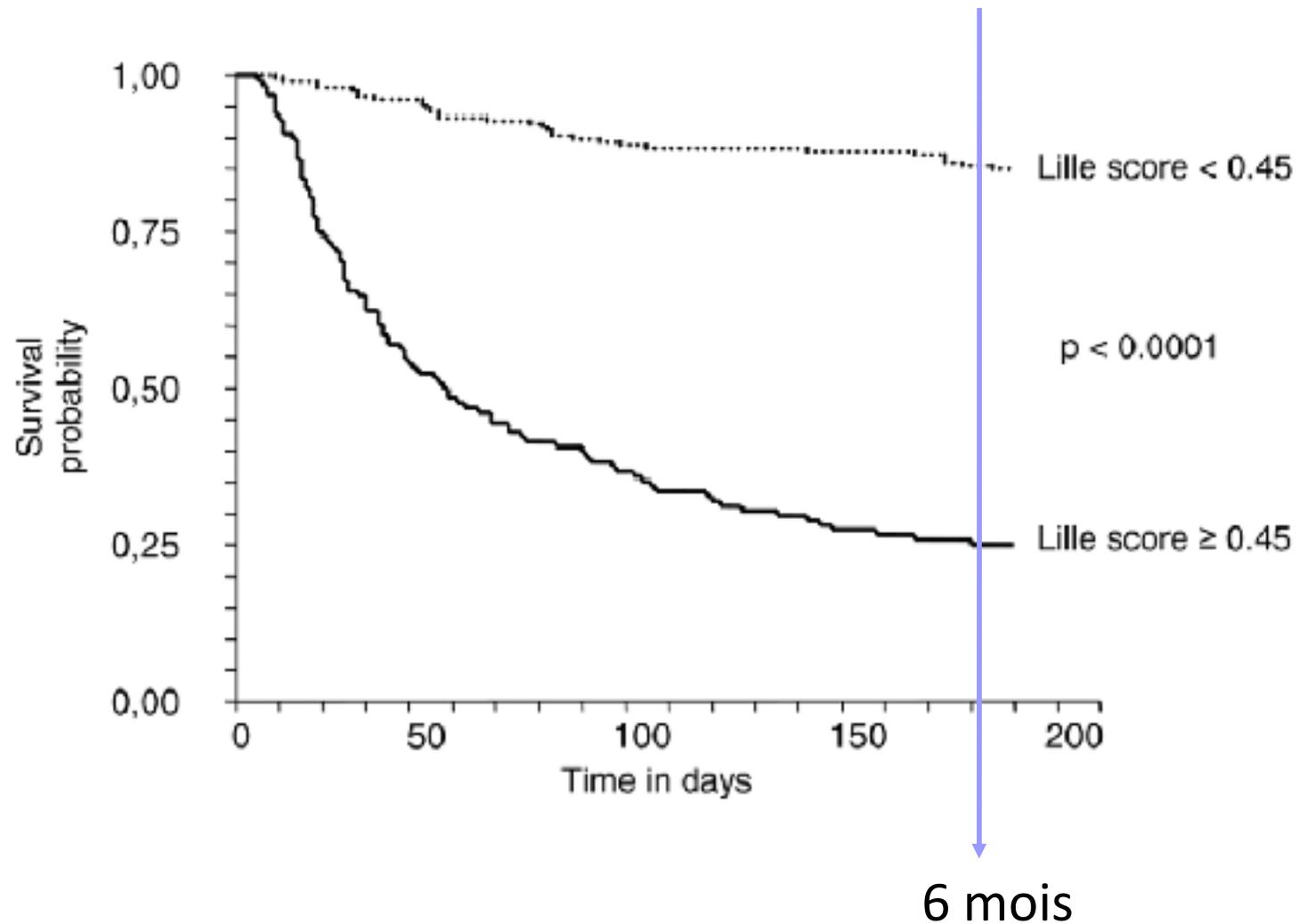
# Quelles solutions en cas de non réponse?

- Switch vers la pentoxifylline (Louvvet, 2008) inefficace
  - Essai ouvert, 29 patients non-répondeurs



➔ Transplantation?

# HAA et transplantation





# HAA et transplantation

*Efficacité dans ce contexte?*

- *Absence de données prospectives de bonne qualité*

Les résultats de la TH dans la cirrhose alcoolique sont bons

- Même en présence de signe d'HAA sur l'explant



# HAA et transplantation



*Risque  
d'incompréhension  
de l'opinion publique,  
maladie autoinfligée*



Ces arguments,  
éthiquement  
discutables, ne sont  
pas spécifiques de  
l'HAA



# HAA et transplantation



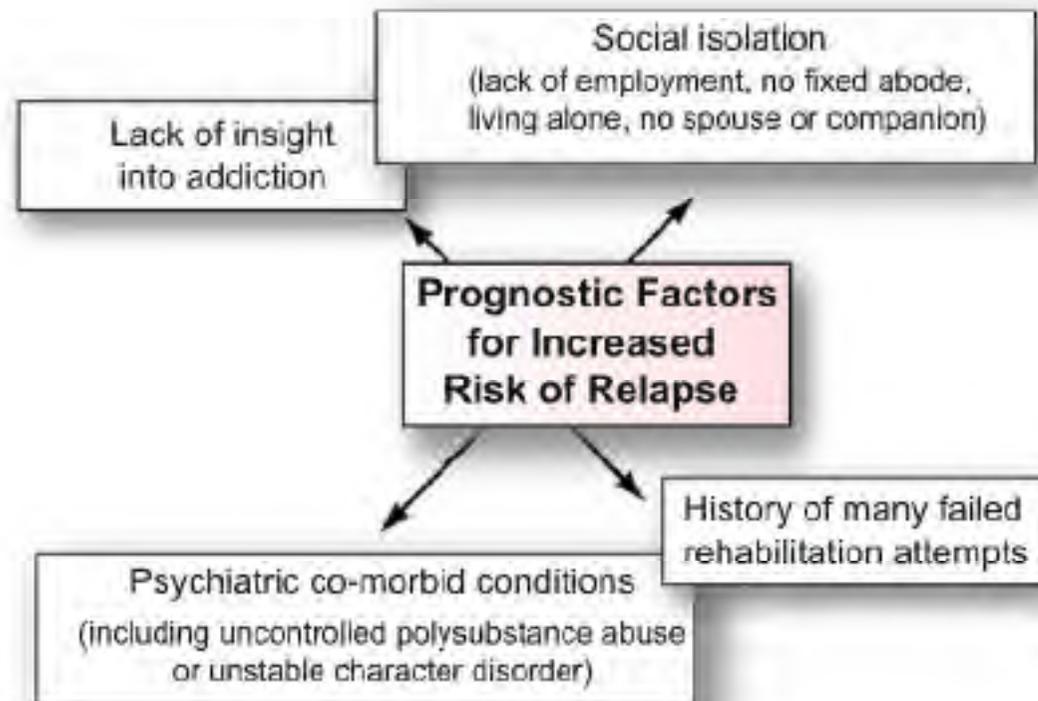
*Le non respect de la règle des 6 mois peut augmenter le risque de rechute alcoolique après la TH*



Il y a d'autres critères prédictifs de rechute que la règle des 6 mois

# Prédire la rechute sans la règle des 6 mois

**Table 2. Prognostic factors for increased risk of relapse.**





# HAA et transplantation

## L'expérience lilloise

### ■ Sélection des 18 patients

- Découverte de la maladie du foie à l'occasion de l'épisode d'HAA
- Non réponse aux corticoïdes (score de Lille)
- Patient et entourage du patient motivés
- Consensus de l'équipe soignante

### ■ Résultats

- Survie de 83% à 6 mois (vs. 44% dans le groupe contrôle)
- Une seule rechute de la consommation d'alcool rapportée après 3 ans (30 g/semaine)



# Conclusion

- L'hépatite alcoolique aiguë symptomatique est une présentation grave de la maladie alcoolique du foie
- Dans les formes sévères, les corticoïdes permettent de diminuer la mortalité de 10 à 20%
- La place des autres traitements médicamenteux et notamment de la pentoxifylline reste à définir
- Les patients résistants aux corticoïdes ont un pronostic particulièrement sombre
- La transplantation doit être envisagée chez certains patients sélectionnés