



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Survie à long terme dans l'hépatite alcoolique sévère : impact de la
rechute d'alcoolisation**

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre à 18 heures

Au Pôle Recherche

Par Alexis Bouthors

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe Mathurin

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Sébastien Dharancy

Monsieur le Docteur Benjamin Rolland

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Alexandre Louvet

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Résumé	1
Introduction	3
Matériel et méthodes	14
Résultats	17
Discussion	31
Conclusion.....	34
Références bibliographiques	35

RESUME

Contexte : Le pronostic à court terme de l'hépatite alcoolique sévère dont le principal déterminant est la réponse à la corticothérapie est bien connu avec une survie à 6 mois aux alentours de 60%. A l'inverse peu de données sont disponibles sur la survie à long terme et la rechute d'alcoolisation.

Matériel et méthodes : Tous les patients hospitalisés de 2002 à 2014 pour hépatite alcoolique sévère, définis par un score de Maddrey supérieur à 32, ont été inclus prospectivement. Une biopsie hépatique était réalisée pour confirmation histologique du diagnostic. Un suivi régulier en consultation était réalisé au cours duquel la consommation d'alcool était évaluée. La survie a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier et les comparaisons entre les différents groupes ont été effectuées par le test du log-rank. L'analyse de l'impact de la rechute d'alcoolisation était menée chez les patients vivants à 6 mois.

Résultats : 422 patients ont été inclus avec 58,7% d'hommes, un âge médian de 50,1 ans et un score de Maddrey médian de 60,8. 95% des patients recevaient des corticoïdes. La survie globale à 6 mois était de $60 \pm 2,5\%$ avec une survie meilleure chez les répondeurs (score de Lille $< 0,45$) par rapport aux non-répondeurs aux corticoïdes (score de Lille $\geq 0,45$) : $80,3 \pm 2,7$ contre $28,8 \pm 4\%$ respectivement ($p < 0.0001$). Chez les patients vivants à 6 mois une rechute d'alcoolisation survenait chez 59% des patients avec dans la majorité des cas (88%) la reprise d'une consommation définie comme excessive. La survie globale à 5 ans était de $32,6 \pm 2,7\%$. La rechute d'une consommation d'alcool excessive était associée à une diminution de la survie à 5 ans : $38,1 \pm 5,2\%$ contre $77,4 \pm 5,3\%$ chez les abstinents

($p < 0,0001$). Cette diminution de la survie à 5 ans en cas de rechute d'alcoolisation était aussi observée chez les répondeurs ($41,4 \pm 5,8\%$ contre $82,8 \pm 5,4\%$; $p < 0,0001$) mais pas de manière significative chez les non-répondeurs à la corticothérapie ($17 \pm 11\%$ contre $57,9 \pm 14,7\%$; $p = 0,15$).

Conclusion : La survie à 5 ans après un épisode d'hépatite alcoolique sévère était de $32,6 \pm 2,7\%$. La rechute d'alcoolisation survenait chez environ 60% des patients vivants à 6 mois et était associée à une réduction importante de la survie à 5 ans. La prise en charge médicale des patients atteints d'hépatite alcoolique sévère doit absolument intégrer le maintien de l'abstinence qui un déterminant majeur de la survie à long terme.

INTRODUCTION

.I. Données épidémiologiques

La consommation excessive d'alcool est un problème de santé publique. Aux Etats-Unis on dénombre environ 10 millions de buveurs excessifs et la cirrhose alcoolique est la douzième cause de décès.¹ La mortalité liée à l'alcool serait responsable d'environ 2,3 millions d'années potentielles de vie perdue aux Etats-Unis en 2001.² En Europe de l'Ouest, on constate au cours du dernier quart du XX^e siècle une réduction du taux de mortalité par cirrhose dans la plupart des pays à l'exception des pays du nord de l'Europe où elle augmente.³

L'association entre la consommation d'alcool et la survenue d'une maladie alcoolique du foie a été bien documenté. Seule une minorité de personnes qui consomment de l'alcool de manière excessive développeront une cirrhose. Le risque de développer une maladie alcoolique du foie chez les buveurs excessifs augmente proportionnellement avec la consommation d'alcool avec un seuil au-delà de 30 grammes par jour. Une méta-analyse retrouvait ainsi que le risque relatif de cirrhose augmentait de 1,5 à 3,6 au-delà de 25 grammes d'alcool par jour.⁴

Ce seuil a été validé dans l'étude italienne Dionysos qui évaluait la prévalence de la cirrhose au sein d'une cohorte prospective de 6917 patients issus de la population générale. Le taux de cirrhose était significativement plus élevé chez les sujets buveurs excessifs (plus de 30 grammes d'alcool par jour) chez qui on diagnostiquait 2,2 % de cirrhose contre 0,08 % chez les contrôles abstinents ou ayant une consommation inférieure à 30 grammes par jour.⁵

L'hépatite alcoolique survient chez environ 20 % des buveurs excessifs.⁸ Elle est le plus souvent diagnostiquée entre 40 et 60 ans, avec une prédominance masculine, après plusieurs années d'une consommation d'alcool abusive. Une étude monocentrique française incluant 3346 patients consommateurs excessifs d'alcool (plus de 50 grammes d'alcool par jour) s'est ainsi intéressée aux caractéristiques épidémiologiques de ces buveurs excessifs. Parmi les 2108 malades (63%) qui ont eu une biopsie hépatique et qui avaient des anomalies du bilan hépatique, 15 % présentaient une cirrhose avec hépatite alcoolique aiguë et 8,4 % une hépatite alcoolique aiguë sans cirrhose. La consommation quotidienne d'alcool durant les 5 dernières années était en moyenne de 118 ± 81 grammes par jour et la durée d'alcoolisation était de 22 ± 13 ans. L'âge moyen était de 51 ± 13 ans avec une large prédominance masculine.⁶ L'épidémiologie spécifique de l'hépatite alcoolique, notamment la prévalence, reste mal connue du fait du caractère invasif du diagnostic.

Les études longitudinales reposant sur la réalisation répétée de biopsies hépatiques chez des patients consommateurs excessifs permettent de mieux comprendre l'histoire naturelle. Il a été démontré ainsi dans une série rétrospective de 193 patients que le fait de présenter des lésions d'hépatite alcoolique sur une première biopsie était associé à la présence de ces mêmes lésions, dans 58% des cas, sur une seconde biopsie effectuée 3 à 4 ans plus tard avec dans ce cas le développement plus fréquent d'une cirrhose sur la seconde biopsie (40%).⁷ Ceci suggère, chez certains patients, la possibilité d'épisodes répétés d'hépatite alcoolique avec un risque nettement majoré de progression vers la cirrhose.

.II. Diagnostic

Le diagnostic d'hépatite alcoolique repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et histologiques.

Le point d'appel clinique est l'apparition récente, inférieure à 3 mois, d'un ictère associé à une insuffisance hépatocellulaire aiguë chez un patient consommateur excessif d'alcool. La consommation chronique d'alcool évolue habituellement depuis plus de 10 ans. A l'ictère peuvent s'associer des hépatalgies, une décompensation oedémato-ascitique, une encéphalopathie hépatique.²

Le plus souvent une cirrhose est associée et il faut donc s'assurer de l'absence d'autres facteurs pouvant être à l'origine d'un ictère chez un patient cirrhotique. L'hémorragie digestive sévère, notamment en cas de transfusions itératives, peut être ainsi à l'origine d'un ictère chez un patient cirrhotique. Il en est de même pour les infections sévères, notamment l'infection du liquide d'ascite. Les diagnostics différentiels de l'hépatite alcoolique sévère sont la décompensation d'une cirrhose qu'elle qu'en soit l'étiologie, une hépatite virale aiguë, une hépatite médicamenteuse, une hépatite auto immune, une forme fulminante de maladie de Wilson, une angiocholite, des abcès hépatiques à pyogènes, une atteinte néoplasique infiltrante du foie de révélation aiguë (carcinome hépatocellulaire infiltrant, lymphome hépatique).²

Au niveau biologique, les éléments évocateurs du diagnostic d'hépatite alcoolique sévère sont une cytolysse modérée, généralement inférieure à 300 UI/L, et prédominant sur les ASAT. On retrouve des signes biologiques d'insuffisance hépatocellulaire : la bilirubine totale est élevée avec une prédominance de bilirubine conjuguée, le taux de prothrombine et l'INR sont perturbés. Il existe également souvent une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles de même qu'un

syndrome inflammatoire avec une élévation de la CRP.²

Compte tenu de l'absence de spécificité de ces critères diagnostiques, la réalisation d'une biopsie hépatique pour confirmation anatomopathologique du diagnostic est recommandée notamment dans les formes sévères qui nécessiteront un traitement spécifique. Les experts européens recommandent formellement la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique pour les travaux de recherche.⁸ D'un point de vue pratique la ponction-biopsie hépatique est très souvent réalisée par voie transjugulaire compte tenu des troubles de l'hémostase et de l'ascite fréquents dans cette situation contre-indiquant sa réalisation par voie transpariétale.

L'atteinte histologique caractéristique de l'hépatite alcoolique sévère comporte des lésions hépatocytaires sous forme de clarification et de ballonnisation (œdème cellulaire lié aux atteintes membranaires) et de corps de Mallory (inclusions cellulaires éosinophiles correspondant à des désorganisations du cytosquelette induites par l'alcool), qui précèdent la mort cellulaire. Un infiltrat à polynucléaires neutrophiles d'intensité variable est associé de manière constante aux précédentes lésions, l'ensemble étant très évocateur du diagnostic. Une stéatose, surtout macrovacuolaire, est volontiers présente. Une cholestase intracaniculaire est décrite. Enfin une fibrose hépatique évoluée, périsinusoïdale, périportale est observée de façon quasi systématique. Au stade d'hépatite alcoolique sévère, définie par un score de Maddrey supérieur à 32, la cirrhose est quasiment constante.^{2, 9}

.III. Pronostic

Les données sur la survie à court terme sont bien connues. Le risque de mortalité à 6 mois est de l'ordre de 40 %. Il existe plusieurs scores permettant d'évaluer la sévérité et le pronostic de l'hépatite alcoolique. Le score de Maddrey, dont la formule

est $4,6 \times (\text{temps de Quick du malade} - \text{temps de Quick du témoin}) + ((\text{bilirubine totale en } \mu\text{mol/L})/17)^{10}$ définit l'hépatite alcoolique sévère qui est associée à un risque élevé de décès à un mois (survie aux alentours de 65% sans traitement). A l'inverse, dans les formes non sévères avec un score de Maddrey inférieur à 32, le risque de décès à court terme est faible avec une survie spontanée en l'absence de traitement à un mois aux alentours de 90%.^{17, 18}

Il existe d'autres scores pronostiques spécifiques de l'hépatite alcoolique : le score de Glasgow, le score ABIC et le score de Lille avec des seuils proposés de sévérité respectivement à 9, 6,71 et 0,45^{11, 12, 13,14}. Les scores ABIC et de Glasgow évaluent la sévérité de la maladie à l'admission alors que le score de Lille estime la réponse au traitement. Bien qu'ils diffèrent, ces scores utilisent à des degrés divers certains paramètres biologiques communs comme la bilirubine totale, le TP/INR et la créatinine (ce qui souligne l'importance pronostique d'une insuffisance rénale en cas d'hépatite alcoolique). Le score MELD, non spécifique de l'hépatite alcoolique, utilisé en pratique courante en transplantation hépatique, peut également être utilisé pour évaluer le pronostic de l'hépatite alcoolique avec un seuil de 21.¹⁵

.IV. Traitement

Une fois le caractère sévère de l'hépatite alcoolique confirmé, l'indication de traitement est validée. De nombreux traitements ont été évalués. Actuellement la corticothérapie est considérée comme le traitement de référence par les équipes françaises et anglo-saxonnes^{8, 16}.

Corticoïdes

Les résultats des études concernant l'efficacité de la corticothérapie sont à première vue discordants. Ces résultats contradictoires s'expliquent par l'hétérogénéité de sévérité des patients entre ces études dont certaines ont inclus des patients avec hépatite alcoolique sévère ou non sévère. La survie sans traitement à 28 jours des patients avec un score de Maddrey inférieur à 32 se situant aux alentours de 90 %, il est difficile de mettre en évidence un effet sur la survie à court terme du traitement dans ce groupe.¹⁷

Quand on s'intéresse au groupe de patients ayant un score de Maddrey supérieur ou égal à 32, plusieurs méta-analyses de données individuelles ont démontré l'amélioration de la survie à 28 jours par les corticoïdes en comparaison au placebo : 80 à 85% contre 65 % sous placebo^{18,19}. La prednisolone à la posologie de 40 mg pendant 28 jours est de ce fait le traitement de référence préconisé par les recommandations européennes et américaines.^{8, 16}

Le score de Lille, qui prend en compte la variation du taux de bilirubine entre le premier et le septième jour de corticothérapie, détermine la réponse thérapeutique après une semaine de traitement. Il intègre plusieurs paramètres au premier jour de traitement : l'âge, les taux de bilirubine, d'albumine, de prothrombine et la présence d'une éventuelle insuffisance rénale et un paramètre dynamique : la différence de bilirubine entre les premier et septième jours de traitement. Après une transformation exponentielle on obtient un résultat chiffré entre 0 et 1. Le modèle de Lille permet ainsi d'apprécier la réponse à la corticothérapie et classe les patients en deux groupes : les patients répondeurs aux corticoïdes définis par un score de Lille inférieur à 0,45 et les non-répondeurs aux corticoïdes caractérisés par un score de Lille supérieur ou égal à 0,45. Les patients non répondeurs à la corticothérapie ont une survie à 6 mois largement réduite par rapport aux répondeurs : 25 % contre

85%¹⁴. Pour affiner la prédiction de la mortalité, deux autres seuils du score de Lille ont été développés selon la distribution de la population aux 35ème et 70ème percentiles. Ces seuils de 0,16 et 0,56 permettent de distinguer trois groupes : les répondeurs complets à risque bas de décès (score de Lille < 0,16), les répondeurs partiels à risque intermédiaire (score de Lille entre 0,16 et 0,56) et les non-répondeurs à risque élevé de décès à 1 mois (score de Lille \geq 0,56). Quand on s'intéresse au sous-groupe de patients avec un score de Lille supérieur ou égal à 0,56, la dernière méta-analyse des données individuelles a observé que la survie était la même que les patients soient traités par corticoïdes ou par placebo et on propose donc d'arrêter la corticothérapie au septième jour en cas de score de Lille supérieur ou égal à 0,56¹⁹.

Pentoxifylline

La pentoxifylline a été testée dans une étude randomisée américaine dans laquelle la mortalité à 6 mois était significativement réduite chez les patients traités par pentoxifylline comparativement aux patients traités par placebo : 24% contre 46,1 %.²⁰ L'amélioration de la survie semblait liée à un effet néphroprotecteur avec une diminution de survenue du syndrome hépatorénal. Néanmoins, une étude d'association de la pentoxifylline à la prednisolone (traitement de référence) n'a cependant pas observé d'amélioration de la survie à 6 mois par rapport à la prednisolone seule.²¹

Autres traitements

D'autres traitements parmi lesquels la N-acétylcystéine²², la nutrition entérale²³ et les anticorps anti-TNF- α ^{24,25}, ont été testés et n'ont pas démontré leur efficacité dans le traitement de l'hépatite alcoolique en termes d'amélioration de survie.

En ce qui concerne la N-acétylcystéine, un essai multicentrique comparant l'association N-acétylcystéine + corticothérapie à la corticothérapie seule, rapportait une amélioration de la survie à un mois non retrouvée à 6 mois (critère principal de jugement).²⁶ La N-acétylcystéine pourrait peut-être améliorer la survie en association à la corticothérapie, d'autres études sont nécessaires pour confirmer un éventuel bénéfice de cette association.

Transplantation hépatique

En l'absence de réponse à la corticothérapie, définie par un score de Lille \geq à 0,45, la probabilité de survie à 6 mois est faible (de l'ordre de 30%).² Dans cette situation aucun traitement médical ne s'est avéré efficace à ce jour. Chez ce groupe de patients en impasse thérapeutique se pose la question de la possibilité d'une transplantation hépatique en procédure accélérée sans attendre 6 mois de sevrage, la majorité d'entre eux décédant avant la fin de cette période d'abstinence. Une étude franco-belge a ainsi évalué la transplantation hépatique dans ce cadre chez des patients rigoureusement sélectionnés et retrouvait une amélioration significative de la survie à 6 mois chez les patients transplantés par rapport aux patients appariés non transplantés : respectivement 77 % et 23 %. Parmi les 26 patients transplantés, seuls trois ont repris une consommation d'alcool après 6 mois.²⁷

Ces résultats sont encourageants mais il faut souligner la difficulté de prédire le risque de rechute de la consommation d'alcool au décours. L'impact sur la survie d'une rechute d'alcoolisation après une hépatite alcoolique sévère doit donc être déterminé car peu de données sont disponibles.

.V. Rechute de consommation d'alcool

Rechute de la consommation d'alcool après transplantation

Les données de la littérature observent d'importantes variations sur les taux de rechute après transplantation hépatique : de 10 à 90%.²⁸ Ces données très variables s'expliquent par le fait qu'elles proviennent principalement d'études rétrospectives définissant la rechute comme toute consommation d'alcool quelle qu'elle soit, sans différencier un épisode isolé de rechute modérée d'une consommation occasionnelle modérée ou chronique excessive. La rechute après transplantation, pour toute consommation d'alcool, est estimée entre 20 et 50 % dans les cinq premières années alors que 10 à 15 % des patients reprendront une consommation excessive d'alcool.²⁸ Dans une étude prospective sur une cohorte de 208 patients transplantés pour maladie alcoolique du foie, Di Martini et al ont précisé les données sur la rechute de consommation d'alcool en distinguant 5 groupes différents. Environ 80 % des patients ne consommaient plus du tout d'alcool (groupe 1) ou consommaient de faibles quantités de manière occasionnelle (groupe 2). Parmi les 20 % de patients restants qui ont repris une consommation excessive d'alcool, on distinguait 3 profils de buveurs excessifs en fonction du délai de rechute et de l'évolution de la consommation dans le temps.²⁹

Conséquences de la rechute

La rechute d'une consommation excessive d'alcool est associée à une diminution de la survie après transplantation hépatique^{30, 31}. Les causes de décès chez les patients qui reprennent une consommation excessive d'alcool sont principalement d'origine

hépatique par une atteinte du greffon et constitution d'une cirrhose *de novo*, tandis que les patients abstinents décèdent plutôt de maladies cardiovasculaires ou de cancers.³⁰ Ainsi, dans une étude rétrospective portant sur 54 patients transplantés pour maladie alcoolique du foie on retrouvait une diminution de la survie chez les patients reprenant une consommation excessive d'alcool (plus de 30 grammes par jour) avec une survie à 5 et 10 ans de 92,9 % et 45,1 % respectivement contre une survie de 92,4 % et 85,5 % chez les patients abstinents.³¹

Parallèlement à la survie, la rechute d'alcoolisation entraîne également une augmentation du risque de perte du greffon chez les buveurs excessifs par rapport aux patients abstinents.³²

Au niveau histologique, la rechute d'une consommation excessive d'alcool est associée de manière significative au développement d'une stéatose, d'une stéatohépatite et d'une fibrose avancée. Une étude rétrospective portant sur 300 patients transplantés pour maladie alcoolique du foie retrouvait chez les patients reprenant une consommation excessive d'alcool le développement d'une stéatose, d'une stéatohépatite et d'une fibrose avancée dans 58%, 42% et 62% des cas respectivement contre 25%, 8% et 19% chez les patients abstinents³²

Facteurs pronostiques du risque de rechute

La majorité des données concernant la récurrence de la consommation d'alcool dans le cadre de la maladie alcoolique du foie provient de patients engagés dans une procédure de transplantation hépatique. Les facteurs de risque de rechute identifiés dans la plupart des études sont une durée d'abstinence courte avant transplantation, un mauvais support social, une histoire familiale d'alcoolisme et un diagnostic de dépendance.^{29, 30, 33, 34} La règle des 6 mois, définie par un prérequis de 6 mois de sevrage avant d'accéder à la liste de transplantation, a été proposée comme critère

de sélection. Ce critère a une bonne spécificité mais manque de sensibilité et a été très largement remis en question.^{35, 36}

Dans le cadre de l'hépatite alcoolique sévère, il y a peu de données sur la survie à long terme et la rechute d'alcoolisation. Une seule étude rétrospective, portant sur 109 patients présentant une hépatite alcoolique sévère, s'est intéressée aux données à long terme et retrouvait une rechute d'alcoolisation à 5 ans chez 65 % des patients vivants après une première hospitalisation. La rechute de la consommation d'alcool était associée à une diminution de la survie à 5 ans (21 % et 75,3 % respectivement chez les buveurs comparativement aux patients abstinents).³⁷

On manque donc d'études prospectives évaluant la rechute de consommation d'alcool après un épisode d'hépatite alcoolique sévère et les déterminants de la mortalité à long terme.

Les buts de ce travail prospectif étaient d'estimer les caractéristiques de la rechute de consommation d'alcool après un épisode d'hépatite alcoolique sévère et son impact sur la survie à long terme.

MATERIEL ET METHODES

.I. Population

De janvier 2002 à mars 2014, tous les patients hospitalisés dans le service d'hépatogastroentérologie du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille pour hépatite alcoolique sévère ont été inclus prospectivement.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Le diagnostic d'hépatite alcoolique était évoqué sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques dont l'apparition d'un ictère datant de moins de 3 mois chez un buveur excessif. Tous les patients avec un score de Maddrey supérieur ou égal à 32 étaient traités par corticoïdes et inclus s'ils remplissaient les critères suivants : une histoire d'alcoolisme chronique ; des perturbations du bilan biologique hépatique évoquant une hépatite alcoolique ; l'absence d'infection non contrôlée ou d'hémorragie digestive récente ; la réalisation d'une ponction-biopsie qui était effectuée pour tous les patients. Le diagnostic anatomopathologique était basé sur la présence de lésions de nécrose hépatocytaire et d'un infiltrat à polynucléaires neutrophiles. Un bilan infectieux systématique était réalisé avant de débiter un traitement par corticoïdes comprenant hémocultures, radiographie thoracique, examen cytobactériologique des urines, ponction d'ascite exploratrice. Si une infection était mise en évidence, le traitement antibiotique était débuté jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée. Les patients recevaient alors un traitement par prednisolone à la posologie de 40 mg en une seule prise quotidienne par voie orale. Le score de Lille, calculé au

septième jour de traitement, permettait de déterminer la réponse à la corticothérapie.¹⁴ Chez les patients répondeurs complets ou partiels définis par un score de Lille inférieur à 0,56, la corticothérapie était poursuivie pendant 28 jours tandis qu'elle était interrompue au septième jour chez les non-répondeurs avec un score de Lille supérieur ou égal à 0,56.

Les critères d'exclusion comprenaient la présence d'un cancer évolutif, d'une infection virale B (antigène HBs positif) et d'une sérologie VIH positive.

.II. Suivi

Après l'hospitalisation initiale et la période thérapeutique de 28 jours, un suivi régulier en consultation était mis en place, tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois. Ce suivi permettait de recueillir les données cliniques, la consommation d'alcool, la survenue d'une éventuelle décompensation de l'hépatopathie. Un bilan biologique était réalisé à chaque consultation et comprenait une numération formule sanguine, un bilan hépatique, un dosage du TP, de l'INR, de l'albumine, de la CRP et de la créatinine. Pour les patients ne se présentant pas aux consultations, les données étaient recueillies en contactant le médecin traitant avec réalisation des bilans biologiques en ville et si nécessaire en contactant les patients par voie téléphonique.

Rechute d'alcoolisation

L'évaluation de la consommation d'alcool était réalisée lors de chaque consultation. La consommation déclarée était quantifiée en grammes d'alcool par jour. On distinguait différents profils de consommation d'alcool : les abstinents complets, les patients présentant une rechute isolée objectivée lors d'une consultation du suivi

avec une consommation inférieure à 30 grammes par jour (groupe 1), rechute isolée lors d'une consultation avec une consommation supérieure à 30 grammes par jour (groupe 2), rechute chronique avec une consommation inférieure à 30 grammes par jour constatée au minimum lors de 2 consultations (groupe 3) et rechute excessive chronique avec une consommation supérieure à 30 grammes par jour constatée au minimum lors de 2 consultations (groupe 4).

.III. Analyses statistiques

Les données sont présentées sous forme de médianes avec intervalle de confiance à 95%. Les variables qualitatives et quantitatives ont été comparées par des tests paramétriques et non paramétriques (analyse de variance, test du χ^2 , test t de Student...) avec des tests bilatéraux et un risque de première espèce de 5%. La survie à 6 mois et 5 ans a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier et les comparaisons entre les différents groupes ont été effectuées par le test du log-rank. Les données de survie des patients perdus de vue à la date de point définie (6 mois ou 5 ans) ont été censurées à droite à la date de dernières nouvelles. Les patients transplantés ont été considérés comme exclus vivants à la date de transplantation.

Dans le cadre de l'analyse de l'impact de la rechute d'alcoolisation sur la survie à long terme, les patients transplantés (N=16) ont été exclus de l'analyse, considérant que la transplantation hépatique modifiait le risque de rechute d'alcoolisation par rapport à la population de patients non transplantés.

L'ensemble de l'analyse statistique a utilisé le logiciel statistique NCSS 9.

RESULTATS

.I. Population

Au total, 422 patients ont été inclus dans la cohorte qui constitue la population de cette étude. Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont précisées dans le tableau 1. Il s'agissait majoritairement d'hommes (58,7%), dont l'âge médian était de 50,1 ans avec une consommation d'alcool de 100 grammes par jour en médiane. Le score de Maddrey médian était de 60,8 à l'admission.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population à l'inclusion

	Population à l'inclusion (N = 422)
Age	50.1 (49-51.1)
Homme %	58.7
Ascite clinique %	72.6
Encéphalopathie %	24.76
Consommation alcool (g/jour)	100
Leucocytes / L	10165 (9600-10800)
TP %	38 (37-40)
ASAT (UI/L)	135 (127-141)
Bilirubine (mg/L)	176 (160.8-193)
Albumine (g/L)	26.4 (26-27)
CRP (mg/L)	40.5 (35.6-44)
Créatinine (mg/L)	8.2 (8-9)
Maddrey	60.8 (58.7-64.1)

21 patients (5%) sont décédés avant toute corticothérapie. Les causes de décès étaient le plus souvent liées à une infection pour 15 patients soit environ 71 % des cas et à un syndrome hépatorénal dans 4 cas, à une hémorragie digestive dans 1 cas et une insuffisance hépatocellulaire terminale dans 1 cas. Ainsi parmi les 422 patients inclus, 401 ont bénéficié d'une corticothérapie. Les caractéristiques de la population au premier jour de traitement sont détaillées dans le tableau 2.

Il n'y avait pas de différence d'âge entre les patients décédés avant corticothérapie et ceux vivants. En revanche, les patients décédés avant corticothérapie avaient un score de Maddrey et un taux de créatinine à l'admission significativement plus élevés que les patients vivants qui bénéficiaient de la corticothérapie : 80,9 contre 60,2 ($p=0,024$) et 21 mg/l contre 8 mg/l ($p=0,0003$) respectivement. Les patients décédés avant corticothérapie présentaient donc à l'admission une atteinte hépatique plus sévère.

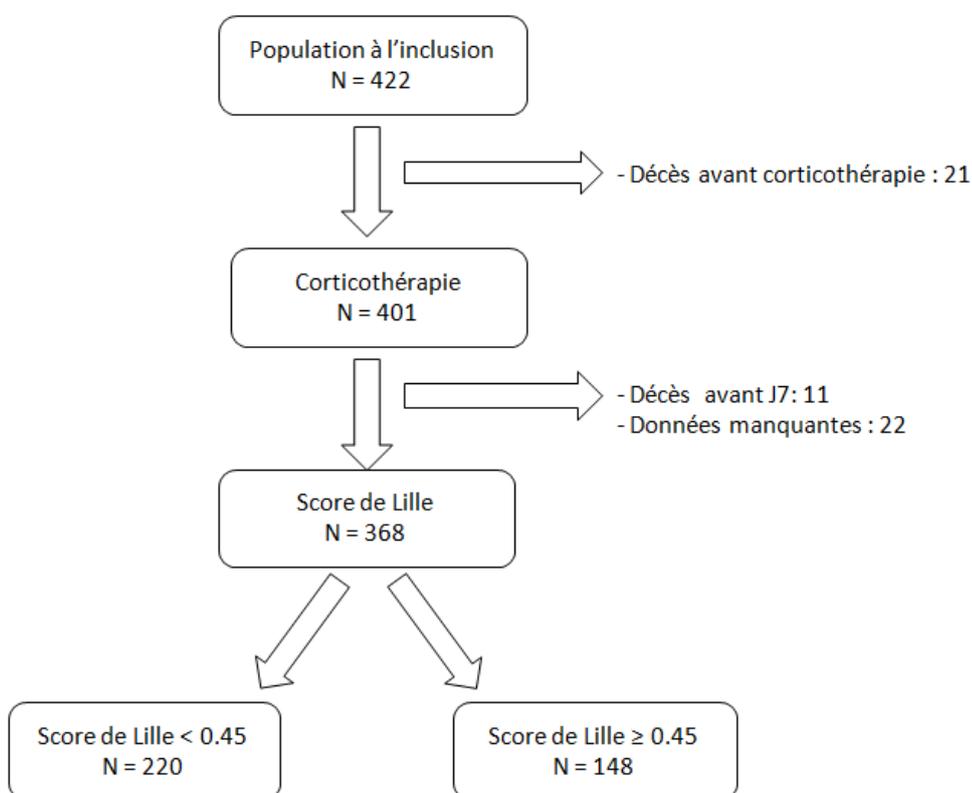
Tableau 2 : Caractéristiques de la population au premier jour de corticoïdes

	Population à J0 (N = 401)
Leucocytes / L	10600 (9900 - 11000)
TP %	39 (37 - 40)
INR	1.9 (1.8 - 1.93)
ASAT (UI/L)	110 (104 - 117)
Albumine (g/L)	26 (25-26)
Bilirubine (mg/L)	178.5 (162 - 195)
CRP (mg/L)	32 (28 - 34.2)
Créatinine (mg/L)	8.45 (8 - 9)
Maddrey	60.75 (58 - 64.9)

Chez ces patients traités par corticoïdes (N = 401), le score de Lille était disponible pour 368 d'entre eux. En effet, 11 patients sont décédés avant le 7ème jour de corticothérapie et des données biologiques manquantes chez 22 patients ne permettaient pas de calculer le score de Lille.

Le score de Lille médian était de 0,34 (IC 95% : 0,27 – 0,40). En ce qui concerne la réponse à la corticothérapie définie par le score de Lille, 220 patients soit 59,8% étaient répondeurs (score de Lille < à 0,45) et 148 patients soit 40,2% étaient non répondeurs à la corticothérapie (score de Lille \geq à 0,45). La répartition des patients est précisée dans le diagramme de flux (figure 1).

Figure 1 : Diagramme de flux de la population



.II. Survie à 6 mois

La survie globale de la population à 6 mois, représentée dans la figure 2, était de $60 \pm 2,5\%$. Comme attendu, les patients répondeurs à la corticothérapie définis par un score de Lille inférieur à 0,45 avaient une survie à 6 mois nettement supérieure par rapport aux patients non répondeurs (score de Lille $\geq 0,45$) : $80,3 \pm 2,7\%$ contre $28,8 \pm 4\%$ respectivement ($p < 0,0001$; figure 3).

Figure 2 : Survie globale de la population à 6 mois

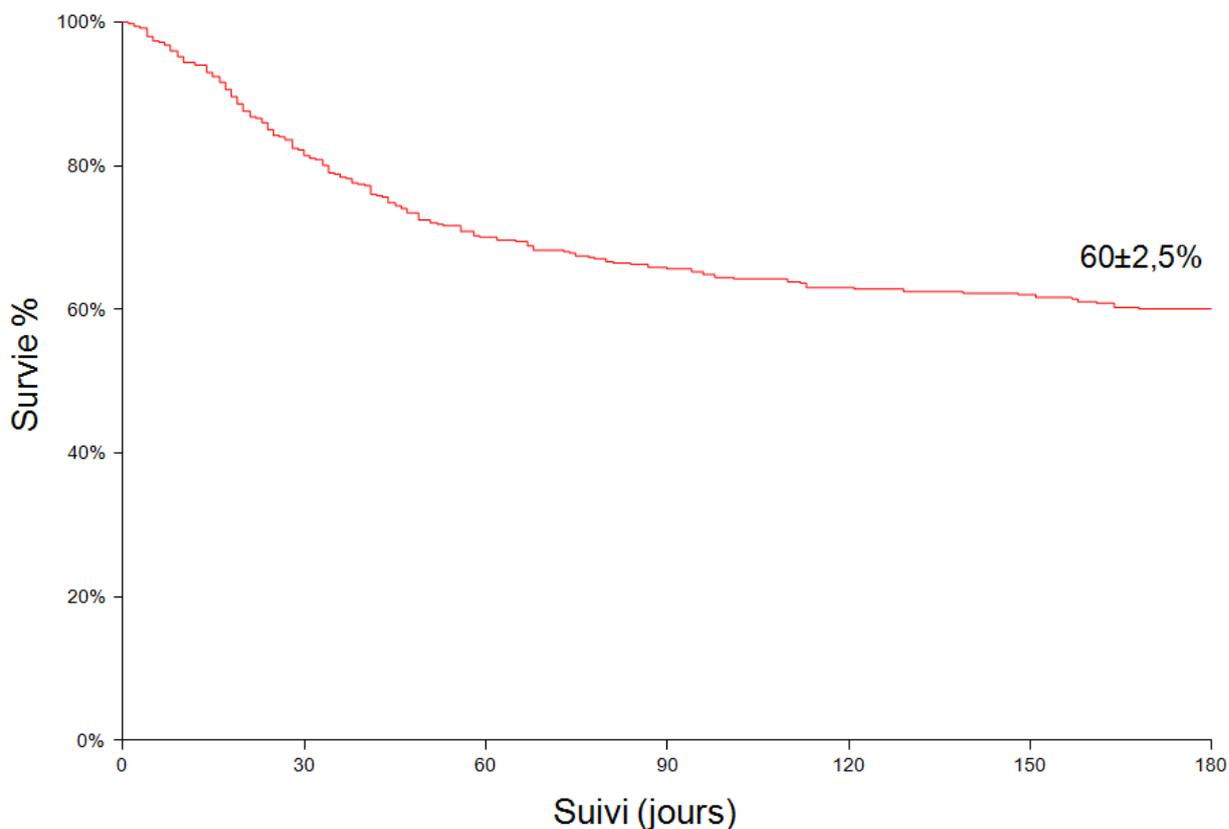
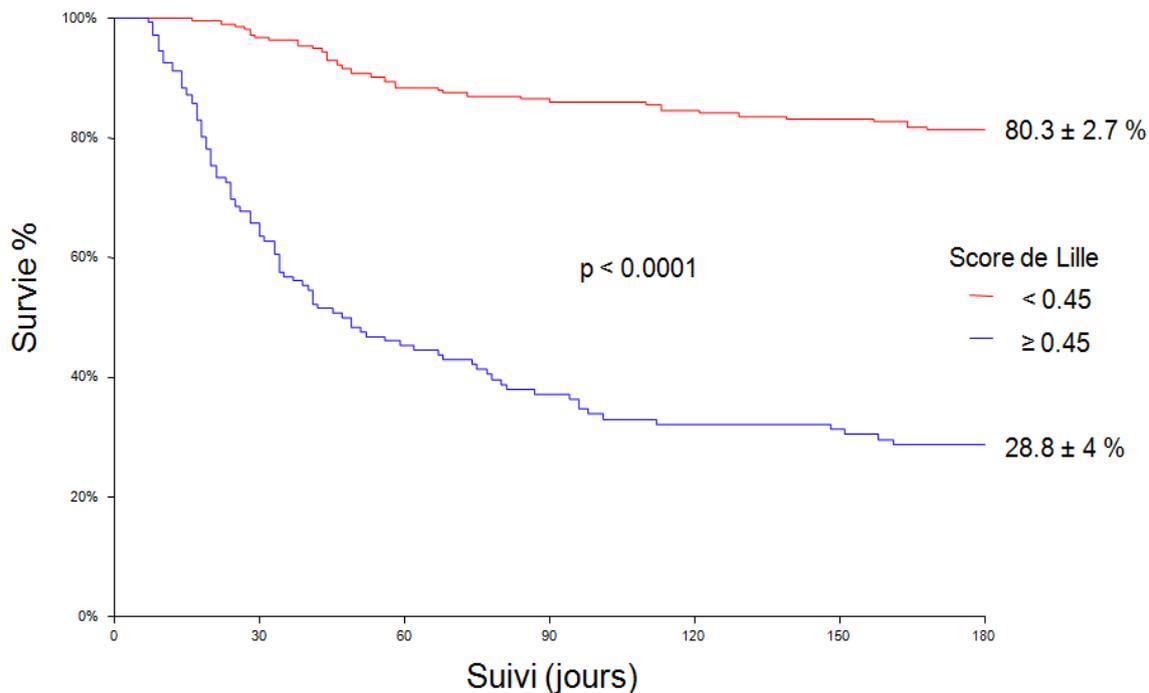


Figure 3 : Survie à 6 mois en fonction du score de Lille



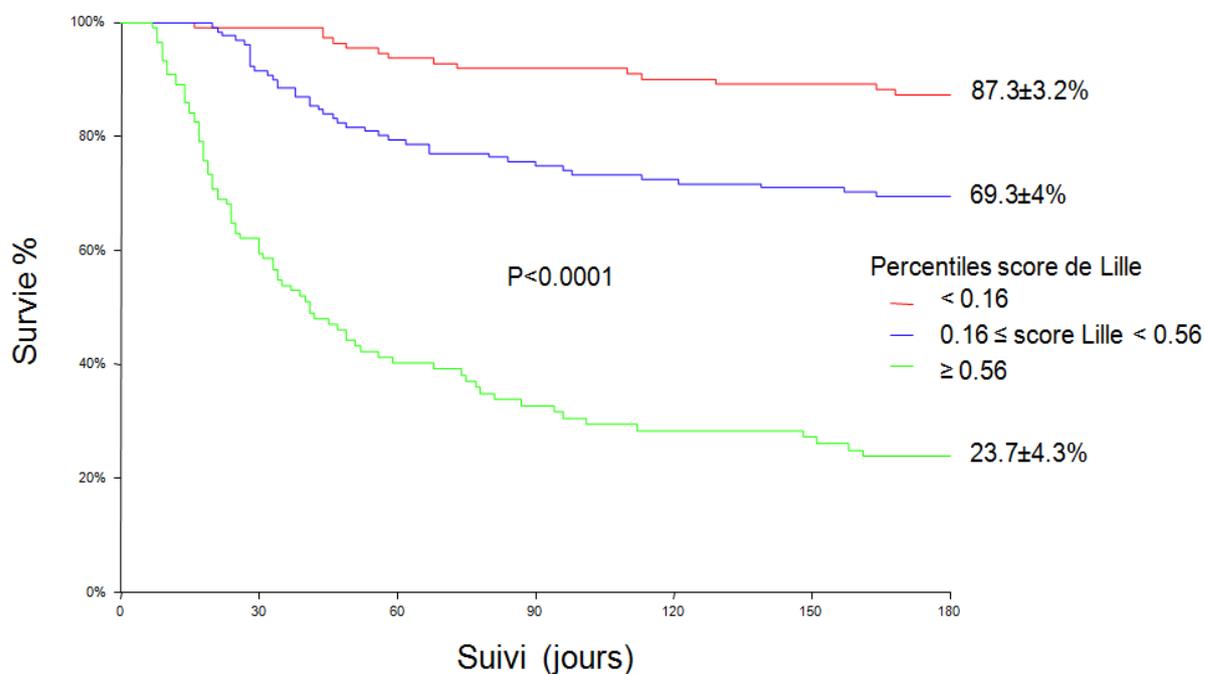
La répartition de la population en fonction des deux autres seuils de 0,16 et 0,56 du score de Lille est détaillée dans le tableau 3. Cette répartition était équilibrée entre les trois groupes (respectivement 30,98%, 36,14% et 32,88%).

Comme attendu, l'étude de la survie à 6 mois en fonction de ces tertiles du score de Lille confirme des profils de survie significativement différents entre les 3 groupes : 87,3 ± 3,2% contre 69,3 ± 4% et 23,7 ± 4,3% pour un score de Lille inférieur à 0,16, compris entre 0,16 et 0,56 et un score de Lille supérieur ou égal à 0,56 respectivement (p<0.0001 ; figure 4).

Tableau 3 : Répartition de la population en fonction des tertiles du score de Lille

Score de Lille	Répartition de la population
< 0,16	114 (30,98%)
0,16 ≤ Score de Lille < 0,56	133 (36,14%)
≥ 0,56	121 (32,88%)

Figure 4 : Survie à 6 mois en fonction des tertiles du score de Lille



Cause des décès

Au cours des 6 premiers mois, 152 patients sont décédés. Le temps médian au décès était de 32,5 jours (IC 95 % : 25-38). Les décès étaient majoritairement d'origine hépatique (89 % des cas). Les causes des décès sont détaillées dans le tableau 4.

Le score de Lille était disponible chez 137 des 152 patients décédés au cours des 6 premiers mois (11 décès sont survenus avant le 7ème jour de corticothérapie et des données manquaient chez 4 patients). Parmi les patients décédés, 70,8 % étaient non répondeurs à la corticothérapie et 29,2% étaient répondeurs.

Tableau 4 : Cause des décès au cours des six premiers mois

Cause décès	Nombre patients
Hémorragie digestive	15 (9.87%)
Insuffisance hépatique	34 (22.37%)
Syndrome hépatorénal (SHR)	48 (31.57%)
Infections	39 (25.65%)
Cancer	1 (0.66%)
Insuffisance rénale (hors SHR)	3 (1.97%)
Cardiovasculaire	2 (1.32%)
Inconnu	10 (6.58%)

.III. Rechute d'alcoolisation

L'analyse de la rechute de consommation d'alcool portait sur les 228 patients vivants au sixième mois et non transplantés.

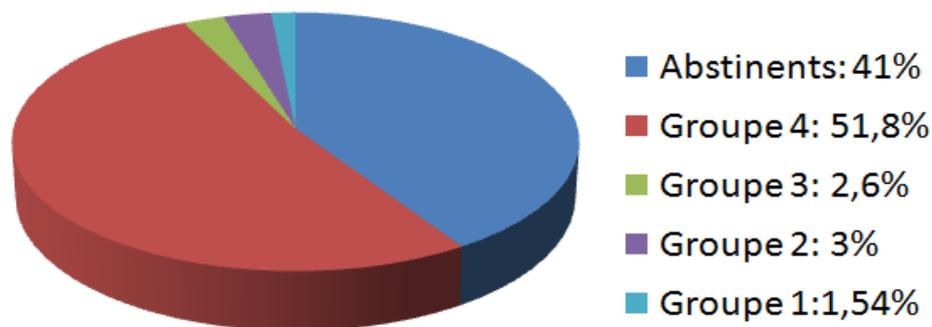
Les données sur la rechute d'alcoolisation au cours des 6 premiers mois étaient disponibles chez 212 des 228 patients : 67,4 % étaient abstinents (N = 143), 29,7% (N = 63) présentaient une récurrence supérieure à 30 grammes par jour et 2,8 % (N = 6) reprenaient une consommation d'alcool inférieure à 30 grammes par jour.

Concernant la rechute d'alcoolisation au-delà de 6 mois, les données étaient disponibles chez 195 des 228 patients : 41 % (N=80) étaient abstinents, 51,8% (N=101) reprenaient une consommation chronique excessive (groupe 4), 3% (N=6) présentaient une rechute isolée supérieure à 30 grammes (groupe 2), 1,54 % (N=3) présentaient une rechute isolée inférieure à 30 grammes (groupe 1) et 2,6% (N=5) rechutaient à moins de 30 grammes par jour de façon chronique (groupe 3).

Ainsi, parmi les patients qui présentaient une rechute d'alcoolisation (N=115), 88% reprenaient une consommation chronique excessive (groupe 4).

Par ailleurs, chez ces rechuteurs excessifs chroniques (groupe 4), on retrouvait une récurrence précoce d'alcoolisation au cours des 6 premiers mois chez 60% des patients (supérieure à 30 grammes par jour chez 56.4% (N=57) et inférieure à 30 grammes chez 4% (N=4) des patients). Ceci souligne que la majorité des patients qui rechutent de manière excessive reprennent une consommation d'alcool précocement.

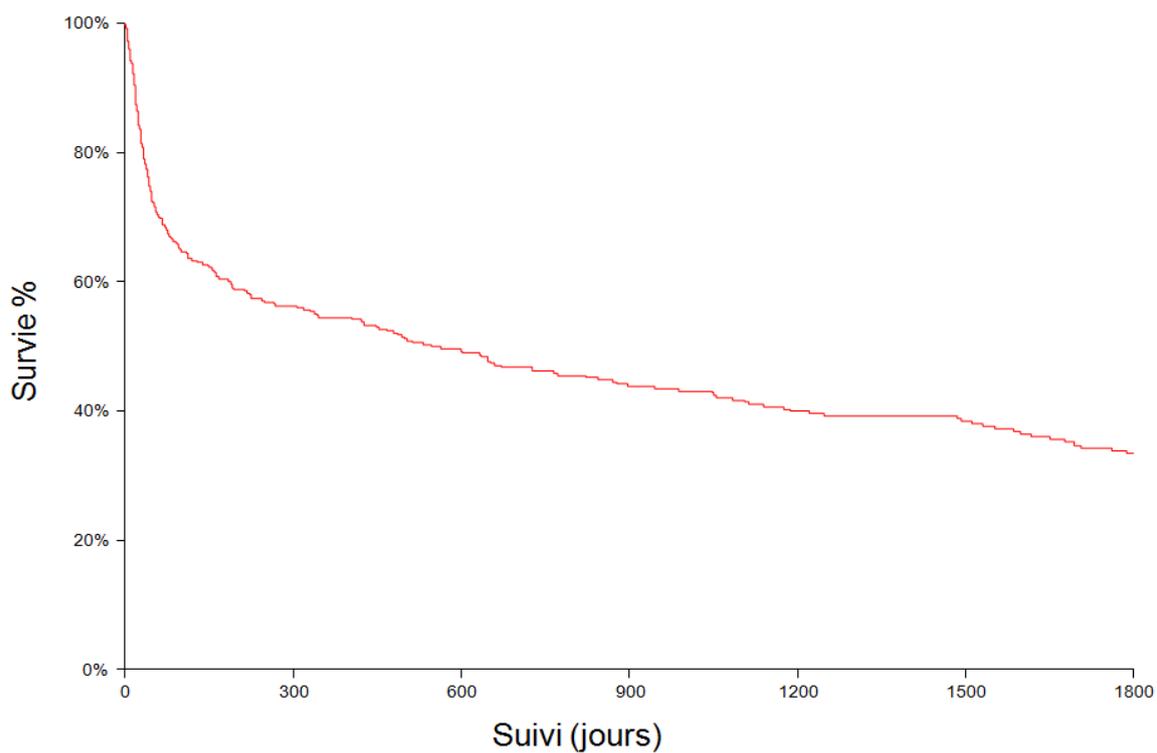
Figure 5 : Profils de consommation d'alcool au-delà de 6 mois en pourcentage



.IV. Survie à long terme et impact de la rechute d'alcoolisation

La survie globale à 5 ans était de 32,6 ±2,7% (figure 6).

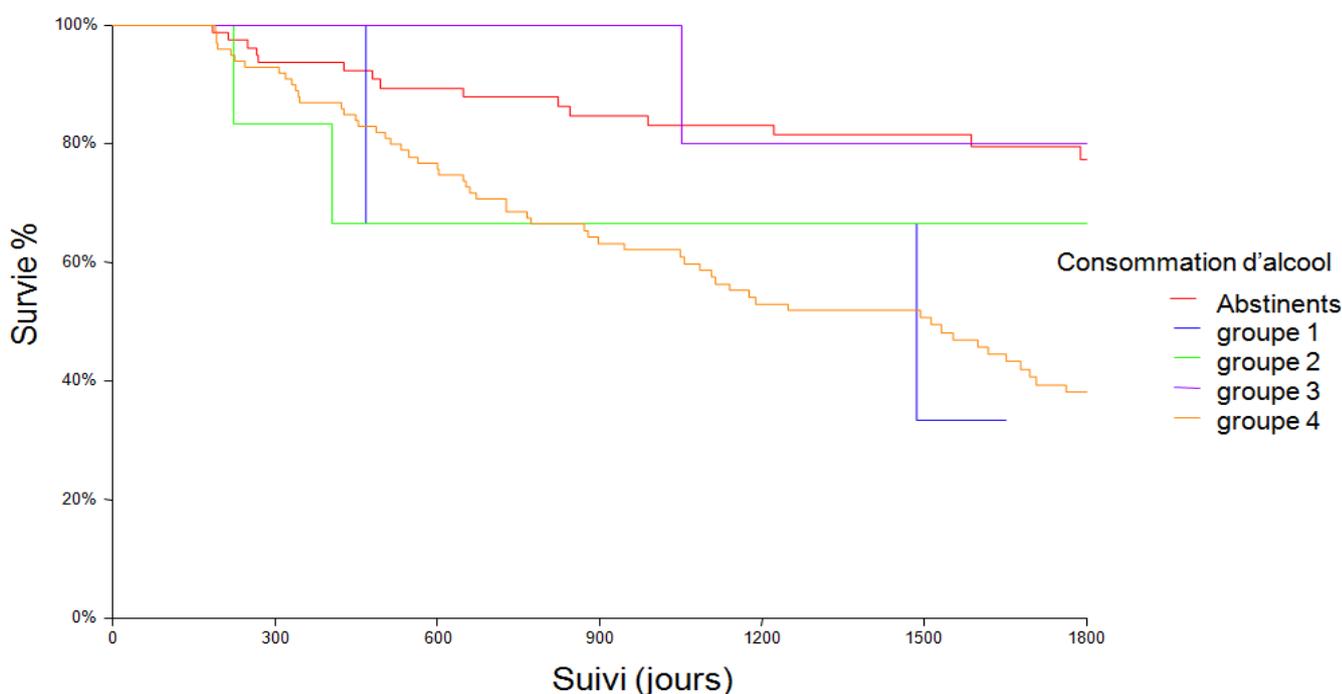
Figure 6 : Survie globale de la population à 5 ans



La survie à 5 ans en fonction de la récurrence de la consommation d'alcool (figure 7) était respectivement de 77,4±5,3% chez les patients abstinents, 38,1±5,2% dans le groupe 4 de rechuteurs excessifs chroniques, 33,3 ±27% dans le groupe 1, 66,7 ± 19 % dans le groupe 2 et 80 ± 17,9 % dans le groupe 3 (p = 0,0002).

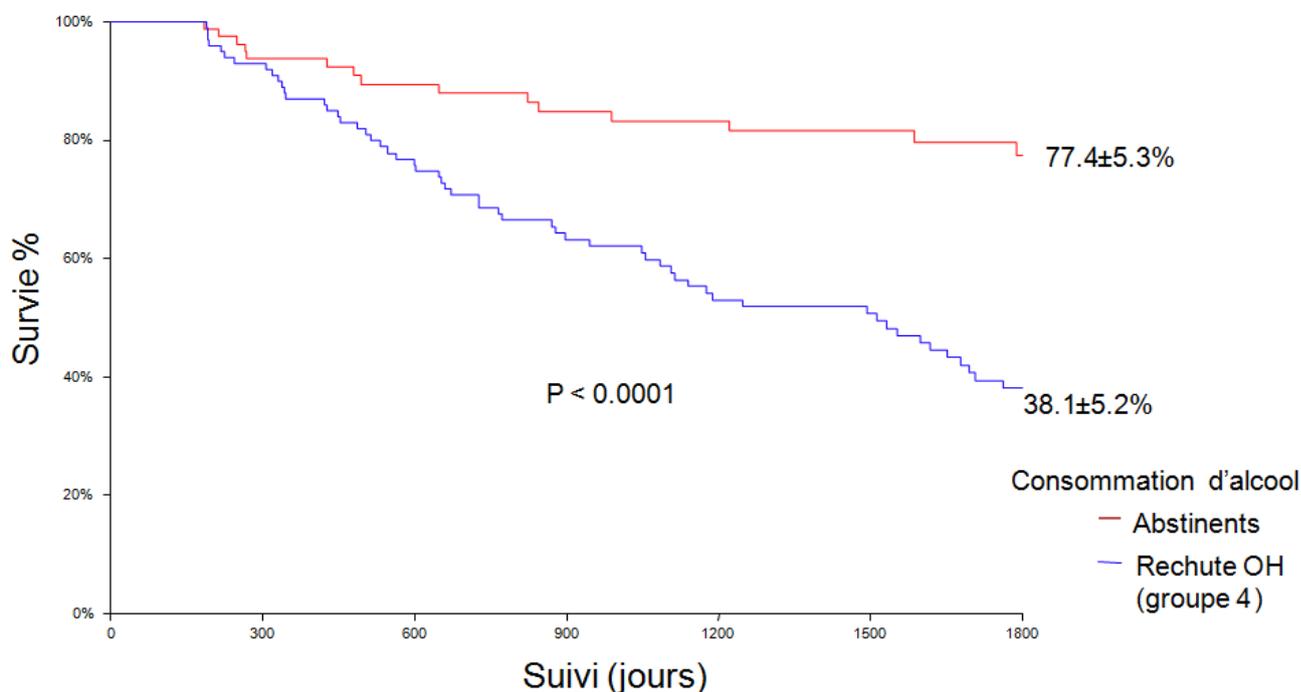
La majorité des patients rechutant (88%) reprenaient une consommation chronique excessive (groupe 4). Les effectifs des autres groupes (1, 2 et 3) de rechute d'alcoolisation étaient de ce fait très restreints. Nous nous sommes donc concentrés sur les rechuteurs excessifs chroniques (groupe 4) pour étudier l'impact de la rechute d'alcoolisation sur la survie à long terme.

Figure 7 : Survie à 5 ans en fonction de la consommation d'alcool



La survie des patients reprenant une consommation d'alcool chronique excessive (groupe 4) était nettement réduite par rapport aux patients abstinents : 38,1±5,2% contre 77,4±5,3% (figure 8 ; p<0,0001).

Figure 8 : Survie à 5 ans en fonction de la consommation d'alcool : abstinentes et rechuteurs chroniques excessifs



Chez les patients répondeurs à la corticothérapie (score de Lille $< 0,45$) les données sur la rechute d'alcoolisation étaient disponibles chez 146 patients : 64 patients (43,8%) étaient abstinentes et 82 (56,2%) reprenaient une consommation d'alcool excessive. La survie à 5 ans chez ces patients répondeurs à la corticothérapie était significativement réduite chez les patients avec rechute d'alcoolisation comparativement aux patients abstinentes : $41,4 \pm 5,8\%$ contre $82,8 \pm 5,4\%$ respectivement ($p < 0,0001$; figure 9).

Chez les patients non répondeurs à la corticothérapie, les données sur la rechute d'alcoolisation étaient disponibles chez 29 patients : 14 (48,3%) étaient abstinentes et 15 (51,7%) présentaient une rechute d'alcoolisation. La reprise d'une consommation d'alcool excessive chez les non répondeurs était également associée à une diminution de la survie à 5 ans avec un pronostic sombre : $17 \pm 11\%$ contre $57,9 \pm 14,7\%$ chez les patients abstinentes ($p = 0,15$; figure 10).

Figure 9 : Survie à 5 ans en fonction de la consommation d'alcool chez les répondeurs (score de Lille < 0,45)

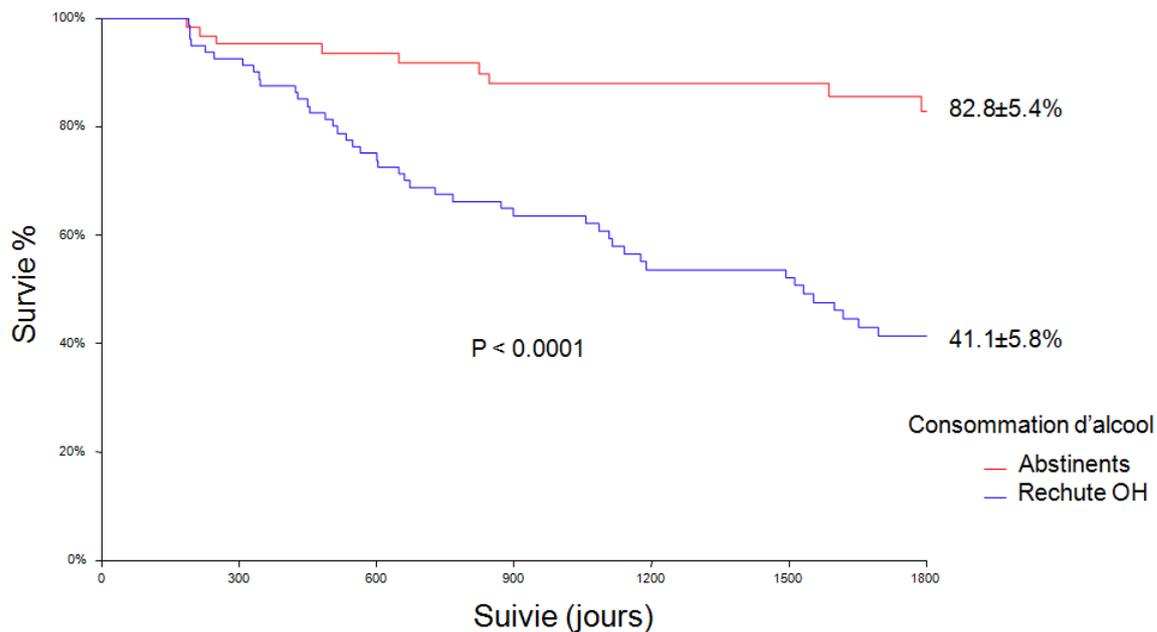
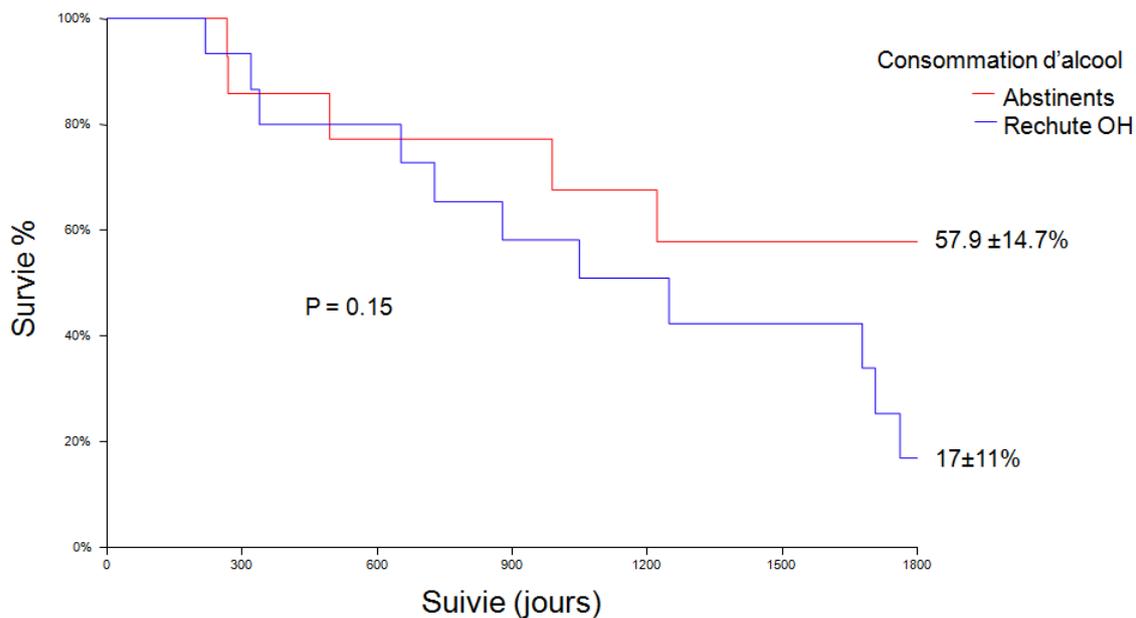


Figure 10 : Survie à 5 ans en fonction de la consommation d'alcool chez les non répondeurs (score de Lille ≥ 0,45)



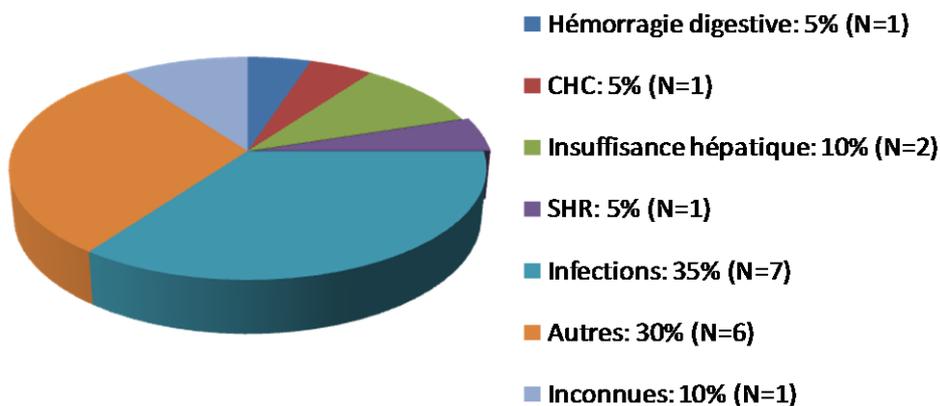
Cause des décès au-delà de 6 mois

Parmi les patients vivants à 6 mois (N=228), 100 décès sont survenus au cours des 5 ans. Les causes de décès, représentées dans la figure 11, étaient d'origine hépatique dans 45% (N=9) et 66,6% (N= 46) des cas respectivement chez les patients abstinents et chez ceux qui reprenaient une consommation d'alcool excessive ($p=0,08$). Les causes de décès considérées comme d'origine hépatique regroupaient : l'insuffisance hépatocellulaire, l'hémorragie digestive, le syndrome hépatorénal, le carcinome hépatocellulaire et les infections liées à l'hépatopathie (infection du liquide d'ascite, translocation bactérienne digestive et pneumopathie). Les autres causes de décès comprenaient les cancers (hors carcinome hépatocellulaire) et les décès d'origine cardiovasculaire.

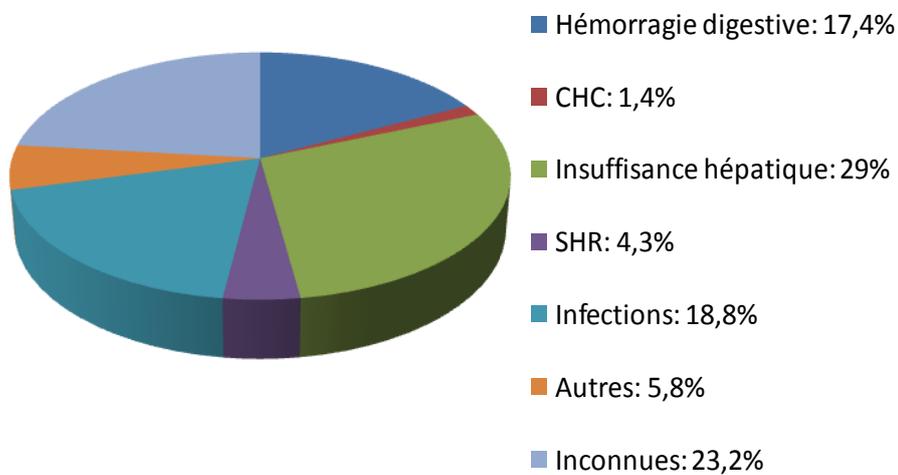
On notait une tendance chez les patients présentant une rechute d'alcoolisation à décéder d'une insuffisance hépatocellulaire plus fréquemment que les patients abstinents : 29% (N=20) contre 10 % (N=2) $p=0,08$.

Figure 11 : Causes des décès chez les patients abstinentes et en rechute d'alcoolisation

Causes décès patients abstinentes



Causes décès rechute OH



DISCUSSION

En l'absence d'études prospectives sur le sujet, le but de ce travail était donc d'évaluer prospectivement l'impact de la rechute d'alcoolisation sur la survie à long terme dans l'hépatite alcoolique sévère.

La survie à 6 mois de la cohorte était de $60 \pm 2,5\%$ ce qui est concordant avec les données de la littérature.^{2, 17}

La valeur pronostique du score de Lille est confirmée dans ce travail avec des données sur la survie à 6 mois comparables à celles déjà publiées.¹⁴ Ainsi les patients répondeurs à la corticothérapie (score de Lille $< 0,45$) avaient une survie à 6 mois nettement supérieure par rapport aux patients non répondeurs (score de Lille $\geq 0,45$) : $80,3 \pm 2,7\%$ contre $28,8 \pm 4\%$ respectivement ($p < 0,0001$).

La rechute d'alcoolisation était évaluée chez les patients vivants au sixième mois et non transplantés. On estime en effet que les patients décédés au cours des 6 premiers mois décèdent rapidement et sont trop graves pour pouvoir reprendre une consommation d'alcool. Il est vraisemblable que ces patients décèdent rapidement en raison de la sévérité de l'atteinte hépatique et ce indépendamment d'une reprise ou non de la consommation d'alcool.

Dans notre étude, la rechute d'alcoolisation quelle qu'elle soit après un épisode d'hépatite alcoolique sévère concernait 59% des patients. La prévalence de la rechute d'alcoolisation est donc élevée, du même ordre que dans l'étude rétrospective de Potts (65% de rechute), seule étude retrouvée dans la littérature sur ce sujet, dans laquelle la rechute d'alcoolisation était évaluée chez les patients vivants à l'issue de l'hospitalisation initiale³⁷.

Les données sur la consommation d'alcool au cours des 6 premiers mois étaient disponibles chez 212 des 228 patients vivants à 6 mois (93%) et chez 196 des 228 patients concernant la consommation au long cours au-delà de 6 mois (86%). Le nombre de perdus de vue est donc raisonnable dans cette population dont le suivi est difficile.

Différents groupes de rechute d'alcoolisation avaient été établis au préalable en fonction du profil de consommation d'alcool (durée et quantité quotidienne de la consommation) afin d'affiner les données sur la rechute. Il s'avère dans notre travail que la grande majorité des patients présentant une rechute d'alcoolisation reprenaient une consommation d'alcool excessive chronique dans 90% des cas. Les autres profils de consommation d'alcool semblent donc minoritaires voire anecdotiques en pratique clinique.

Par ailleurs, on constatait chez les rechuteurs excessifs une reprise d'alcoolisation précoce avant 6 mois dans 60% des cas. Ces données incitent à un suivi renforcé dans les mois suivants un épisode d'hépatite alcoolique et soulignent l'importance d'une prise en charge addictologique afin de diminuer le taux de rechute.

Au cours des dernières décennies, plusieurs médicaments ont été évalués dans le but de réduire la consommation d'alcool afin d'obtenir et de maintenir l'abstinence. Bien qu'ils aient démontré leur efficacité, la plupart de ces traitements (disulfiram³⁸⁻³⁹, naltrexone⁴⁰⁻⁴¹, acamprosate⁴²) ont été évalués uniquement chez des patients non cirrhotiques en raison de leur potentielle hépatotoxicité et ne peuvent donc pas être utilisés en cas de cirrhose. Le baclofène quant à lui a démontré son efficacité dans l'obtention et le maintien de l'abstinence chez des patients cirrhotiques (y compris décompensés) avec un excellent profil de tolérance et semble donc intéressant chez ces patients⁴³.

Pour étudier l'impact sur la survie de la rechute d'alcoolisation nous nous sommes concentrés sur les rechuteurs excessifs chroniques (groupe 4) qui représentaient le mode majoritaire de rechute d'alcoolisation. En effet le faible effectif, inférieur à 10, des autres groupes de consommation d'alcool (groupe 1, 2 et 3) rend les données de survie dans ces groupes difficilement interprétables.

La rechute vers une consommation d'alcool excessive chronique était associée à une réduction significative de la survie à 5 ans par rapport aux patients abstinents : $38,1 \pm 5,2\%$ contre $77,4 \pm 5,3\%$ ($p < 0,0001$). Les patients non répondeurs à la corticothérapie qui reprenaient une consommation excessive d'alcool avaient un pronostic sombre. Ces résultats sont concordants avec ceux publiés par Potts qui retrouvait une survie à 5 ans de 75,3% chez les patients abstinents et de 26,8% chez les patients qui reprenaient une consommation d'alcool. Il faut noter que seulement 43% des patients de cette étude recevaient un traitement par corticoïdes et que la réponse au traitement n'était pas évaluée.

La fréquence de la rechute d'alcoolisation et son impact négatif sur la survie confirme l'importance de l'obtention d'une abstinence totale et de la nécessité d'une prise en charge addictologique associée au traitement médical pour diminuer les taux de rechute au décours d'une hépatite alcoolique sévère.

CONCLUSION

La prévalence de la rechute d'alcoolisation après un épisode d'hépatite alcoolique sévère est élevée avec dans la grande majorité des cas le retour à une consommation excessive.

La reprise d'une consommation d'alcool a un impact négatif sur la survie à long terme avec une réduction importante de la survie à 5 ans en cas de rechute.

Il paraît donc important de développer de nouvelles stratégies de prise en charge pour diminuer le taux de rechute d'alcool après une hépatite alcoolique sévère afin d'améliorer la survie à long terme.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Mathurin P. Alcohol and the liver. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33: 840-849.
2. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2009; 360: 2758-2769.
3. Leon AL, Mc Cambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *Lancet* 2006; 367: 52-56.
4. Corrao G, Bagnardi V, Zambon APT. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. *Alcohol Alcohol* 1998; 33: 381-92.
5. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. *Gut* 1997; 41: 845-50.
6. Naveau S, Borotto E, Giraud V, et al. Descriptive epidemiology of patients with alcoholic liver diseases hospitalized in a Hepatogastroenterology Department. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: 644-651.
7. Mathurin P, Beuzin F, Louvet A, et al. Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1047-54.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *Journal of Hepatology* 2012; 57: 399–420.
9. Mathurin P, Lucey MR. Management of alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2012; 56: 39-45.
10. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 193-9.

11. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005; 54: 1174-9.
12. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut* 2007; 56: 1743-6.
13. Dominguez M, Rincon D, Abraldes JG, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2747-56.
14. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007; 45: 1348-54.
15. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005; 41: 353-8.
16. O'Shea RS, Dasarathy S, and Mc Cullough AJ. AASLD Practice guidelines: Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 307-328.
17. Mathurin P. Corticosteroids for alcoholic hepatitis—what's next? *J Hepatol* 2005; 43: 526-533.
18. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis : individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2002; 36: 480-7.
19. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, et al. Corticosteroids improve short term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011; 60: 255-260.

20. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, et al. Pentoxifylline improves short term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1637-48.
21. Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, et al. Prednisolone with vs without Pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1033-41.
22. Moreno C, Langlet P, Hittellet A, et al. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial. *J Hepatol* 2010 ; 53 : 1117-22.
23. Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000; 32: 36–42.
24. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, et al. A double blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 1390-7.
25. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1953-60.
26. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1781-9.
27. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1790-1800.
28. Tome S, Lucey MR. Timing of liver transplantation in alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2003; 39: 302-307.
29. Di Martini A, Dew MA, Day N, et al. Trajectories of alcohol consumption following liver transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10: 2305-2312.

30. Pfitzmann R, Schwenzer J, Rayes N, et al. Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2007; 13: 197-205.
31. Cuadrado A, Fabrega E, Casafont F, Pons-Romero F. Alcohol recidivism impairs long-term patient survival after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2005; 11: 420-426.
32. Rice JP. et al. Abusive drinking post-liver transplant is associated with allograft loss and advanced allograft fibrosis. *Liver Transpl.* 10, 1132–1141 (2013)
33. Dew MA, DiMartini AF, Steel J, et al. Meta-analysis of risk for relapse to substance use after transplantation of the liver or other solid organs. *Liver Transpl* 2008; 14: 159-172.
34. Di Martini A, Day N, Dew MA, et al. Alcohol consumption patterns and predictors of use following liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2006; 12: 813-820.
35. Conférence de consensus: Indications de la transplantation hépatique; 2005; Lyon-Palais des Congrès.
36. Foster PF, Fabrega F, Karademir S, et al. Prediction of abstinence from ethanol in alcoholic recipients following liver transplantation. *Hepatology* 1997; 25: 1469-77.
37. Potts JR, Goubet S, Heneghan MA, et al. Determinants of long-term outcome in severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 584-595.
38. Krampe H, Ehrenreich H. Supervised disulfiram as adjunct to psychotherapy in alcoholism treatment. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 2076–2090.
39. Forns X, Caballería J, Bruguera M, et al. Disulfiram-induced hepatitis. Report of four cases and review of the literature. *J Hepatol* 1994; 21: 853–857.

40. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 2003–2017.
41. Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 1617–1625.
42. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, et al. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 9: CD004332.
43. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double blind controlled study. *Lancet* 2007; 370: 1915–1922.

AUTEUR : Nom : Bouthors

Prénom : Alexis

Date de Soutenance : 23 septembre 2014

Titre de la Thèse : Survie à long terme dans l'hépatite alcoolique sévère : impact de la rechute d'alcoolisation.

Thèse - Médecine - Lille 2014

DES + spécialité : Hépatogastroentérologie

Mots-clés : hépatite alcoolique, survie à long terme, rechute d'alcoolisation.

Résumé :

Contexte : Le pronostic à court terme de l'hépatite alcoolique sévère dont le principal déterminant est la réponse à la corticothérapie est bien connu avec une survie à 6 mois aux alentours de 60%. A l'inverse peu de données sont disponibles sur la survie à long terme et la rechute d'alcoolisation.

Méthode : Tous les patients hospitalisés de 2002 à 2014 pour hépatite alcoolique sévère, définis par un score de Maddrey supérieur à 32, ont été inclus prospectivement. Une biopsie hépatique était réalisée pour confirmation histologique du diagnostic. Un suivi régulier en consultation était réalisé au cours duquel la consommation d'alcool était évaluée. La survie a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier et les comparaisons entre les différents groupes ont été effectuées par le test du log-rank. L'analyse de l'impact de la rechute d'alcoolisation était menée chez les patients vivants à 6 mois.

Résultats : 422 patients ont été inclus avec 58,7% d'hommes, un âge médian de 50,1 ans et un score de Maddrey médian de 60,8. 95% des patients recevaient des corticoïdes. La survie globale à 6 mois était de $60 \pm 2,5$ % avec une survie meilleure chez les répondeurs (score de Lille $< 0,45$) par rapport aux non-répondeurs aux corticoïdes (score de Lille $\geq 0,45$) : $80,3 \pm 2,7\%$ contre $28,8 \pm 4\%$ respectivement ($p < 0,0001$). Chez les patients vivants à 6 mois, une rechute d'alcoolisation survenait chez 59 % des patients avec dans la majorité des cas (88%) la reprise d'une consommation définie comme excessive. La survie globale à 5 ans était de $32,6 \pm 2,7\%$. La rechute d'une consommation d'alcool excessive était associée à une diminution de la survie à 5 ans : $38,1 \pm 5,2\%$ contre $77,4 \pm 5,3\%$ chez les abstinents ($p < 0,0001$). Cette diminution de la survie à 5 ans en cas de rechute d'alcoolisation était aussi observée chez les répondeurs ($41,4 \pm 5,8\%$ contre $82,8 \pm 5,4\%$; $p < 0,0001$) mais pas de manière significative chez les non-répondeurs à la corticothérapie ($17 \pm 11\%$ contre $57,9 \pm 14,7\%$; $p = 0,15$).

Conclusion : La survie à 5 ans après un épisode d'hépatite alcoolique sévère était de $32,6 \pm 2,7\%$. La rechute d'alcoolisation survenait chez environ 60% des patients vivants à 6 mois et était associée à une réduction importante de la survie à 5 ans. La prise en charge médicale des patients atteints d'hépatite alcoolique sévère doit absolument intégrer le maintien de l'abstinence qui un déterminant majeur de la survie à long terme.

Composition du Jury :

Président : **Monsieur le Professeur Philippe Mathurin**

Assesseurs : **Monsieur le Professeur Sébastien Dharancy**

Monsieur le Docteur Benjamin Rolland

Directeur de thèse : **Monsieur le Professeur Alexandre Louvet**