



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation prospective de l'infection dans l'hépatite alcoolique sévère :
Impact sur la survie avant et après corticothérapie**

Présentée et soutenue publiquement le 14 Juin 2016 à 16h00
au Pôle formation
Par Pierre SAFFERS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Madame le Docteur Tatiana GALPERINE

Monsieur le Docteur Florent ARTRU

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.

Liste des abréviations

ALAT	Alanine Amino Transferase
ASAT	Aspartate Amino Transferase
ECBU	Examen CytoBactériologique Urinaire
EH	Encéphalopathie Hépatique
HAA	Hépatite Alcoolique Aigue
IC	Intervalle de Confiance
INR	International Normalised Ratio
ISLA	Infection Spontanée du Liquide d'Ascite
OH	Alcool
OR	Odds Ratio
PNN	Polynucléaire Neutrophile
RR	Risque Relatif
TQ	Temps de Quick
TP	Taux de Prothrombine

Table des matières

Résumé	1
Introduction.....	2
Matériels et méthodes.....	5
I. Données recueillies	
II. Analyse statistique	
Résultats	8
I. Infection avant corticothérapie	
II. Infection après corticothérapie	
Discussion	22
Conclusion	24
Références bibliographiques	25

RESUME

Contexte : L'hépatite alcoolique sévère (HAA) est associée à une mortalité élevée, notamment en raison d'épisodes infectieux, liés à l'insuffisance hépatocellulaire et au rôle potentiel du traitement par corticoïdes.

Méthode : Un bilan infectieux systématique a été réalisé à l'admission chez tous les patients admis pour HAA de 2002 à 2016. Les infections étaient enregistrées avant et après (2 mois) la corticothérapie.

Résultats : Quatre-cent-soixante-neuf patients ont été inclus prospectivement. Cent-cinquante-quatre patients présentaient une infection avant le début des corticoïdes (32,84%). Les patients infectés à l'admission avaient une survie plus basse que les patients non infectés ($59,6\pm 4\%$ contre $71\pm 2,6\%$, $p=0,003$), en raison d'un risque de décès avant corticothérapie. Après instauration des corticoïdes, 119 patients (37,2%) ont présenté une infection et ces patients avaient une survie à 2 mois plus basse que les patients non infectés ($50,2\pm 4,6\%$ contre $77,1\pm 2,4\%$, $p<0,001$). Il existait un lien fort entre infection après corticoïdes et réponse selon le score de Lille. Chez les patients répondeurs aux corticoïdes (score de Lille $<0,45$), l'infection avait un impact indépendant sur la survie (survie à 2 mois de $67,8\pm 7,1\%$ contre $92,7\pm 1,9\%$ chez les patients non infectés, $p<0,0001$). Avant et après corticothérapie, la pneumopathie était fréquente (respectivement 31,17% et 40,34% des infections), souvent sans documentation microbiologique (62,5% et 64,58%), avec un taux important d'infections opportunistes (14,58% et 25%), notamment de pneumocystoses.

Conclusion : L'infection est fréquente et est un pourvoyeur de mortalité important dans l'HAA. Un bilan infectieux systématique et répété au cours du suivi est justifié chez ces patients.

INTRODUCTION

L'hépatite alcoolique (HAA) sévère est une pathologie marquée par un taux élevé de mortalité sans traitement, de l'ordre de 35% à 28 jours (1). Ce taux élevé est lié d'une part à l'insuffisance hépatique et d'autre part aux complications auxquelles cette dernière soumet les patients. Le traitement de référence de l'HAA sévère depuis le début des années 2000 est la corticothérapie (1-3). Bien que certains auteurs aient remis en cause l'intérêt de cette stratégie, plusieurs méta-analyses et essais randomisés récents ont confirmé sa supériorité par rapport au placebo en cas d'HAA sévère définie par un score de Maddrey supérieur ou égal à 32 (1,4,5). Pour certains auteurs, le bénéfice de la corticothérapie pourrait être contrebalancé par un risque infectieux augmenté, en l'absence toutefois de données solides disponibles. Le lien entre infection et corticothérapie dans l'HAA sévère est complexe. En effet, les malades atteints de cirrhose sont plus à risque de développer une infection que la population générale, avec des infections à germes multi-résistants plus fréquentes (6) et un taux de mortalité plus important (7). En cas d'HAA surajoutée, l'intensité de la dysfonction hépatique associée au contexte d'immunodéficience augmente potentiellement le risque infectieux de manière importante (8).

La physiopathologie de la dysfonction immunitaire chez les patients atteints d'une hépatopathie est complexe, associant une inflammation systémique avec une élévation des polynucléaires neutrophiles et des cytokines, une déficience immunitaire avec une altération des cellules immunitaires circulantes et un défaut de synthèse hépatique de protéines immunitaires (9). Récemment, il a été mis en évidence que les patients cirrhotiques présentent un défaut dans la signalisation intracellulaire conduisant à l'exocytose de la myéloperoxidase responsable d'une diminution de la capacité des polynucléaires neutrophiles à détruire les bactéries (10-11). La physiopathologie reste toutefois peu connue, avec de nombreuses pistes à explorer et de nombreuses thérapeutiques potentielles à mettre en place.

Peu d'études se sont intéressées aux infections dans l'hépatite alcoolique sévère. Dans un travail initial publié en 2009 (8), notre équipe a montré qu'un quart des patients hospitalisés pour une hépatite alcoolique présentaient une infection à l'admission, majoritairement une infection de liquide d'ascite, une pneumopathie ou une infection urinaire. Quand l'infection était traitée et évoluait favorablement, les patients soumis à une corticothérapie avaient la même survie à court terme que les patients ne présentant pas d'infection à l'admission. Inversement, dans ce travail initial, la mortalité des patients qui développaient une infection après instauration des corticoïdes (représentant 23,7% des cas) était importante (survie de 46,4% à 2 mois) et un lien direct était observé entre réponse au traitement et risque infectieux. En effet, la plupart des patients qui développaient une infection après instauration des corticoïdes étaient classés « non répondeurs » à la corticothérapie (score de Lille supérieur ou égal à 0,45). Etant donné le rôle majeur de la non-réponse au traitement dans la mortalité à court terme, la présence d'une infection n'était pas un facteur indépendant de décès en analyse multivariée.

Dans un autre travail, l'incidence de l'infection était de 308 infections dans une cohorte de 1093 patients issus d'un essai randomisé récent. Cent-vingt-sept patients étaient infectés à l'admission (11,64%) sans conséquence en termes de mortalité par rapport aux patients non infectés à l'admission. Les auteurs concluaient que le risque infectieux était plus élevé chez les patients ayant reçu une corticothérapie ($p = 0.023$, OR 1.92 [95%CI 1.10–3.35]) (4).

Au total, environ 50% atteints d'une HAA sévère présenteront une infection au cours de leur évolution.

Les patients atteints d'une cirrhose et en particulier les patients présentant une hépatite alcoolique aigüe sévère sont donc des patients à risque infectieux élevé.

Ce risque concerne les infections « banales » mais également les infections opportunistes, avec un risque de mortalité très élevé pour ces dernières. On note en particulier une série de 15 patients atteints d'HAA présentant une aspergillose invasive avec un taux de mortalité de 100% à 3 mois (12) et une série de 7 patients présentant une pneumopathie à *Pneumocystis jiroveci* (6 patients sur 7 ont développé la pneumopathie après corticothérapie) dont tous sont décédés malgré un traitement approprié (13).

Le but de ce travail était d'analyser l'évolution des patients suivis dans notre centre pour HAA sévère selon la survenue des épisodes infectieux et la réponse au traitement et de mettre en évidence les facteurs prédictifs de mortalité sur l'ensemble de la population d'étude.

MATERIELS ET METHODES

De janvier 2002 à janvier 2016, tous les patients hospitalisés dans le service des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition du CHRU de Lille pour prise en charge d'une hépatite alcoolique sévère ont été inclus de façon prospective.

Le diagnostic d'hépatite alcoolique était porté sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. L'ictère devait être apparu depuis moins de 3 mois en l'absence d'autre cause de décompensation, en contexte de consommation excessive d'alcool. Le diagnostic histologique était obtenu sur ponction biopsie hépatique par voie transpariétale ou transjugulaire selon les paramètres de coagulation.

Les critères d'exclusion étaient la présence d'une hépatite B ou C active, la présence d'un carcinome hépatocellulaire, une infection à VIH, une hémorragie digestive non contrôlée.

I. Données recueillies

A l'admission, un bilan biologique était réalisé avec dosage du taux de prothrombine (TP), du temps de Quick, de l'INR, de la bilirubine totale et conjuguée, des ASAT, de la créatininémie, de la CRP, de l'albumine.

Ce même bilan biologique était répété à J0 de la corticothérapie, puis J3, J7, J14, J21, M1, M2, M3, M6, M9, M12 puis tous les 6 mois jusque M120 (10 ans).

Lors de chaque visite de contrôle, la consommation d'alcool en grammes/jour, la présence ou non d'une ascite ou d'une encéphalopathie hépatique étaient également relevées.

Un bilan infectieux systématique composé d'hémocultures, d'un ECBU, d'une radiographie de thorax et d'une ponction d'ascite était réalisé à l'admission du patient

et renouvelé au cours de l'hospitalisation en cas de suspicion clinique ou biologique d'infection. Après bilan infectieux négatif ou après traitement efficace d'une infection à l'admission, la corticothérapie était débutée à la posologie de 40mg par jour de prednisolone (14). Le score de Lille était calculé à J7 pour définir la réponse au traitement. En cas de score de Lille $\geq 0,56$, la corticothérapie était arrêtée, étant donné que les patients non répondeurs complets ne tirent pas bénéfice de la poursuite du traitement corticoïde. En cas de score de Lille $< 0,56$, la corticothérapie était poursuivie pour une durée totale de 28 jours (15).

Toute infection survenant dans les 2 mois suivant le début de la corticothérapie était enregistrée. En cas d'infection documentée ou supposée, une antibiothérapie était administrée au patient selon les recommandations françaises et internationales (7, 16, 17). En cas d'infection survenant avant le début de la corticothérapie, les corticoïdes étaient débutés après obtention du contrôle de l'infection.

II. Analyse statistique

Les données sont présentées sous forme de médiane 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%.

Selon les analyses, les survies ont pris comme point d'origine l'admission dans l'unité ou le début de la corticothérapie (J0). La date de point a été définie comme le 60^e jour suivant soit l'admission soit la date J0. 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. Les données de survie des patients perdus de vue à la date de point ont été censurées à droite à la date de dernières nouvelles. Les patients transplantés ont été exclus vivants à la date de transplantation.

L'analyse des facteurs de mortalité a utilisé le modèle de Cox. Les variables associées à la mortalité en analyse bivariée au risque de première espèce de 10% ont été incluses dans l'analyse multivariée. Afin de ne pas introduire de biais dans l'analyse statistique, les variables composant les scores pronostiques n'ont pas été incluses dans l'analyse multivariée, en raison de la colinéarité entre les variables. La

même méthode statistique a été employée pour l'analyse des facteurs associés à l'infection en utilisant une régression logistique.

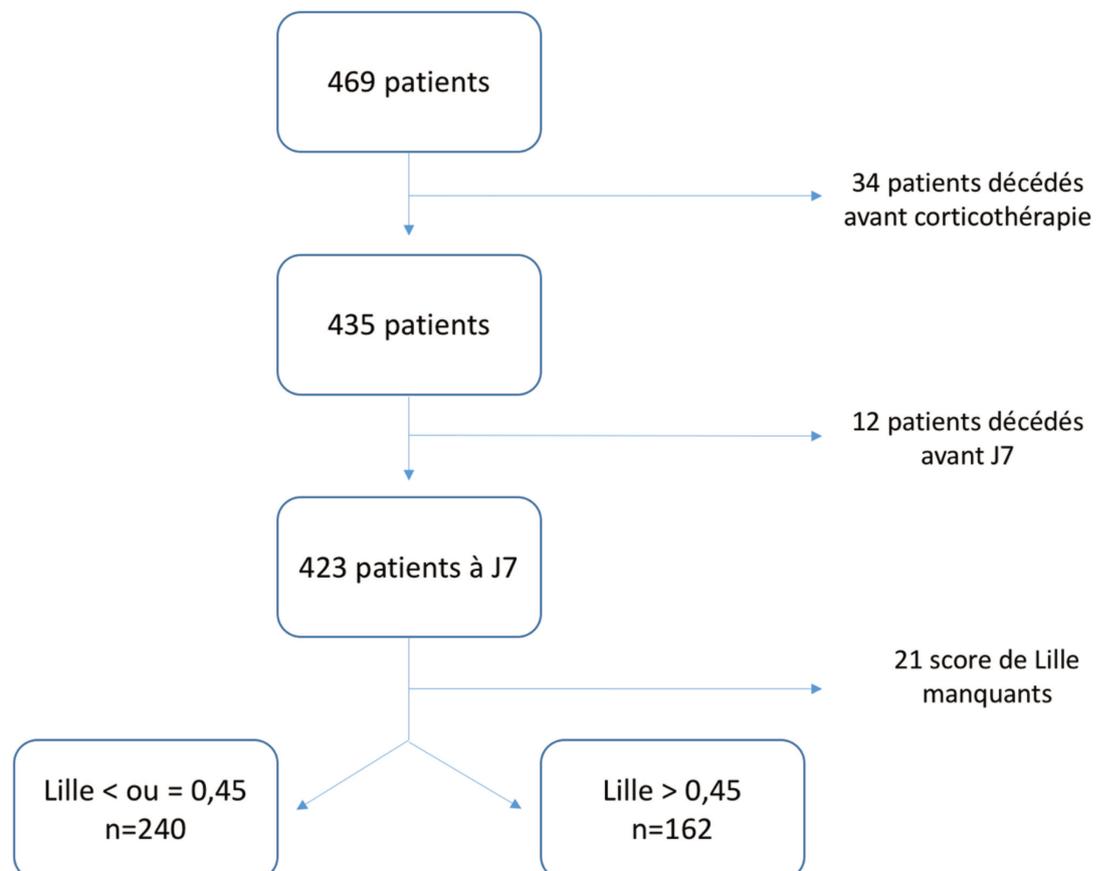
L'ensemble de l'analyse statistique a été effectué via le logiciel statistique NCSS 9.

RESULTATS

De Janvier 2002 à Janvier 2016, 469 patients présentant une hépatite alcoolique sévère ont été inclus de façon prospective. Au total, 435 patients ont reçu des corticoïdes en raison d'un décès précoce survenu chez 34 patients (cf. *infra*). Selon le score de 0,45 du modèle de Lille, 240 patients étaient classés cortico-sensibles et 162 cortico-résistants (*Figure 1*).

La survie médiane de la cohorte est de 59,5+/-2,4% à M6, de 80,3+/-2,6% pour les patients cortico-sensibles et de 29,1+/-3,9% pour les patients cortico-résistants ($p<0,001$).

Figure 1 : Diagramme de flux



Les caractéristiques des patients à l'admission sont présentées dans le *tableau 1*.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients à l'admission dans le service

Nombre de patients	469
Age, ans ; médiane (IC95%)	50,4 (49,2-51,5)
Sexe masculin (%)	58,64%
Consommation d'alcool ; g/jour (IC95%)	100 (100-100)
Présence d'ascite (%)	72,9%
Présence d'EH (%)	25,8%
Leucocytes ; Cellules/mm3 (IC95%)	10500 (9800-11000)
PNN ; Cellules/mm3 (IC95%)	7650 (7100-8300)
TQ ; s (IC95%)	21,1 (20,5-21,7)
INR	1,9 (1,82-1,95)
ASAT ; UI/L (IC95%)	135 (127-140)
Bilirubine totale ; mg/L (IC95%)	181 (164-196)
Albumine ; g/L (IC95%)	26,4 (26-27)
CRP ; mg/L (IC95%)	41 (37-44)
Créatinine ; mg/L (IC95%)	8,2 (8-9)
Score de Maddrey	62 (59,8-66,7)
Score MELD	23,3 (22,4-24,2)

I. Infection avant corticothérapie

- Description de la population

154 patients ont présenté une infection à l'admission, avant le début de la corticothérapie (32,84%). Le délai entre l'admission et le diagnostic de l'infection était de 1 jour (IC à 95% 0-1). Les caractéristiques des patients à l'admission selon la présence d'une infection sont détaillées dans le *tableau 2*.

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients infectés ou non infectés à l'admission.

	Patients non infectés	Patients infectés	P
	N=315	N=154	
Age (ans)	49,5	51,5	0,07
Sexe masculin (%)	59,7	56,5	0,51
Ascite (%)	71,7	75,3	0,41
Encéphalopathie (%)	21,2	35,1	0,001
Consommation d'alcool (g/j)	100	100	0,41
GB (/mm ³)	10320	10550	0,26
PNN (/mm ³)	7500	8000	0,39
TP (%)	39	35	0,005
Temps de Quick (s)	20,6	22,1	0,05
INR	1,85	2	0,01
ASAT (UI/L)	134,5	135,5	0,54
Bilirubine (mg/L)	171	195,5	0,44
Albumine (g/L)	26	27	0,10
CRP (mg/L)	40	42	0,09
Créatinine (mg/L)	8	9	0,04
Score de Maddrey	60,3	69,8	0,02
Score MELD	22,4	24,4	0,005

En analyse bivariée, les variables suivantes étaient associées à la présence d'une infection à l'admission avec un risque $\alpha < 10\%$: âge, présence d'une d'encéphalopathie hépatique, taux de prothrombine et ses autres expressions (temps de Quick et INR), albumine, CRP, créatinine, score de Maddrey et score MELD. En

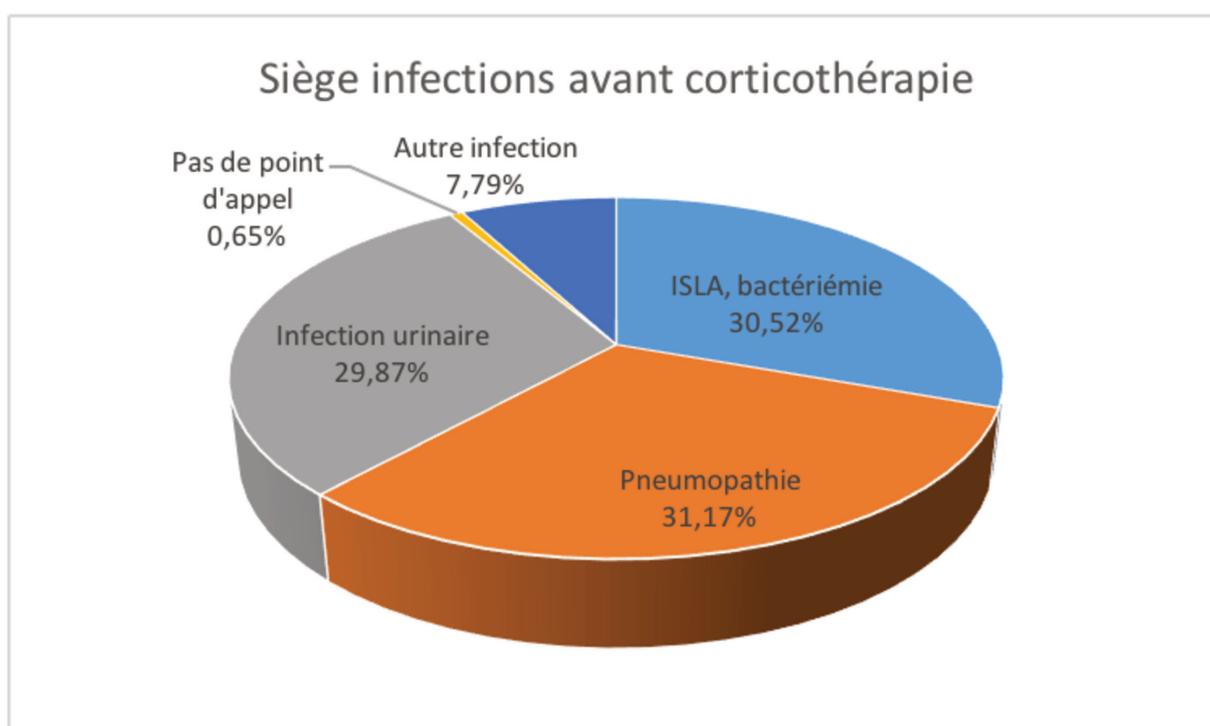
analyse multivariée sur 406 patients, seule l'encéphalopathie hépatique était associée de manière indépendante à l'infection, alors qu'il existait une tendance non significative pour le score MELD et le taux de CRP à l'admission (*Tableau 3*).

Tableau 3 : Analyse multivariée sur la présence d'une infection à l'admission.

Variable	OR	IC à 95%	p
Age	1,01	0,994-1,041	0,14
CRP	1,006	0,9997-1,013	0,06
Albumine	1,028	0,986-1,073	0,19
Score MELD	1,025	0,999-1,052	0,06
Encéphalopathie	1,69	1,04-2,75	0,04

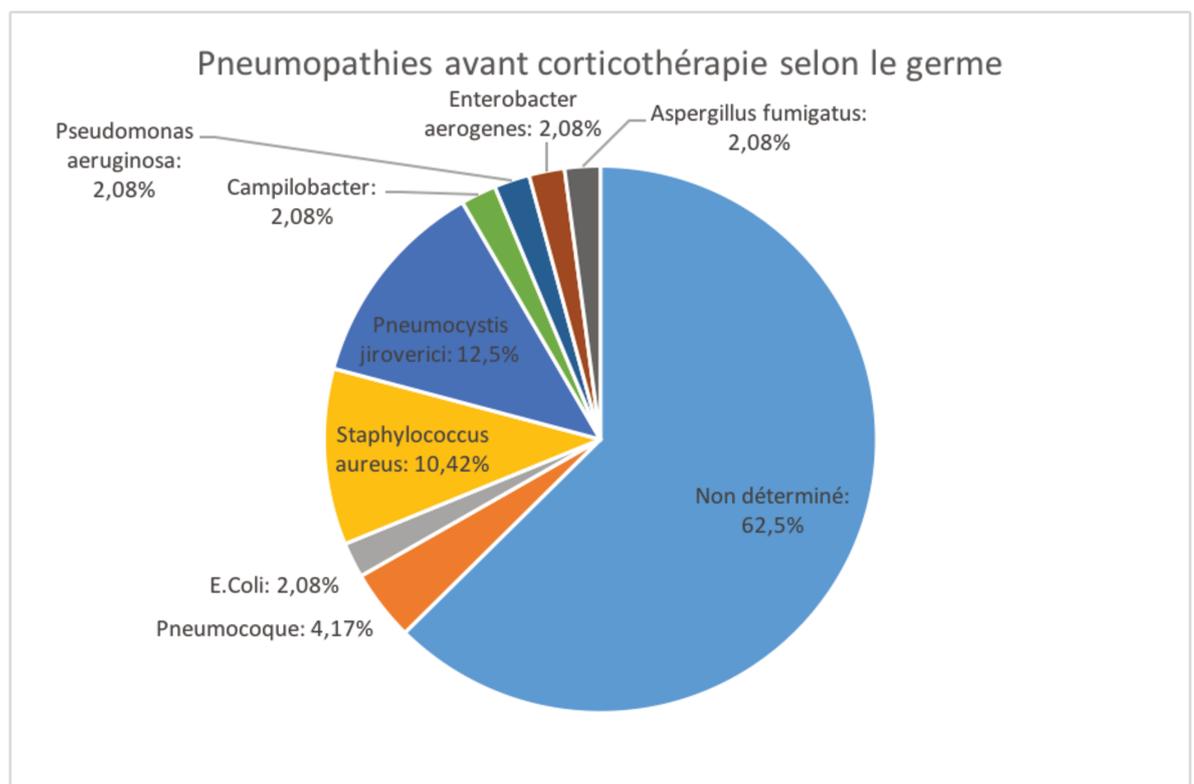
Sur les 154 patients présentant une infection avant le début de la corticothérapie, 48 patients présentaient une pneumopathie (31,17%), 24 (15,58%) une infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA), 23 une bactériémie (14,94%), 46 une infection urinaire (29,87%), 12 patients présentaient une infection avec un autre point de départ (7,79%) et 1 patient n'avait pas de point de départ retrouvé (0,65%). (*Figure 2*)

Figure 2 : Classification des infections avant corticothérapie selon le siège.



Sur les 48 pneumopathies, 30 n'avaient pas de germe documenté (62,5%), 5 étaient des pneumopathies à staphylocoque (10,42%), 6 pneumocystoses (12,5%), il existait une aspergillose pulmonaire. Le diagnostic de pneumocystose était retenu en cas de pneumocystose certaine (Identification microscopique de *Pneumocystis jiroveci* après lavage broncho-alvéolaire) ou probable (Immunofluorescence positive ou PCR positive et signes clinico-radiologiques compatibles et amélioration après traitement). (Figure 3)

Figure 3 : Classification des pneumopathies avant corticothérapie selon l'origine microbiologique



Sur les 46 infections urinaires, 37 étaient des infections à *Escherichia coli* (80,43%), 4 à *Enterococcus faecalis* (8,70%), 1 à *Enterococcus spp*, 2 à *Klebsiella pneumoniae* et 2 sans germe documenté.

Sur les 23 bactériémies, il existait 7 bactériémies à *Staphylococcus aureus* (30,43%), 4 à *Escherichia coli* (17,39%), 4 à *Staphylococcus epidermidis* (17,39%), 2 à *Pseudomonas aeruginosa*, 1 à *Campylobacter*, 1 à *Staphylococcus haemolyticus*,

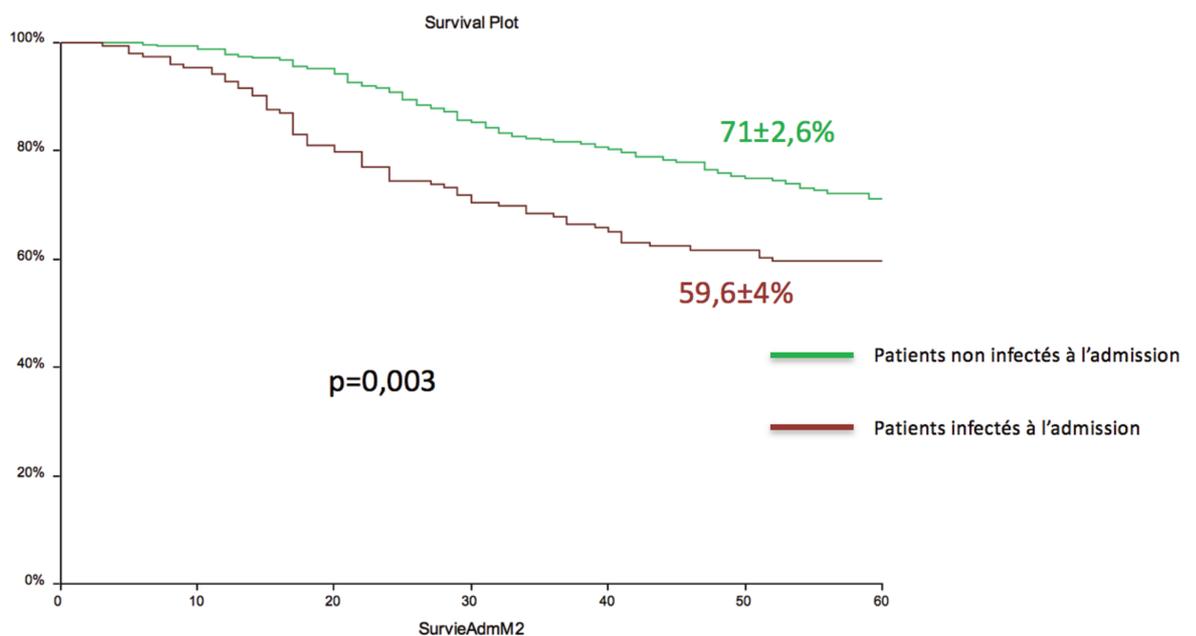
1 à *Streptococcus pneumoniae*, 1 à *Enterococcus faecalis*, 1 à *Micromonas micros*, 1 à *Klebsiella oxytoca*.

Sur les 24 ISLA, 10 n'avaient pas de germe documenté (41,67%), 3 à *Streptococcus pneumoniae*, 3 à *Staphylococcus aureus*, 3 à *Escherichia coli*, 2 à *Streptococcus agalactiae*, 1 à *Serratia marcescens*, 1 à *Enterococcus cloacae*, 1 à *Staphylococcus oralis*.

- Analyse de survie chez les patients infectés à l'admission

La survie à 2 mois des patients infectés à l'admission était moins bonne que les patients non infectés à l'admission : $59,6 \pm 4\%$ contre $71 \pm 2,6\%$, $p=0,003$ (Figure 4).

Figure 4 : Survie à 2 mois en fonction de la présence ou non d'une infection à l'admission



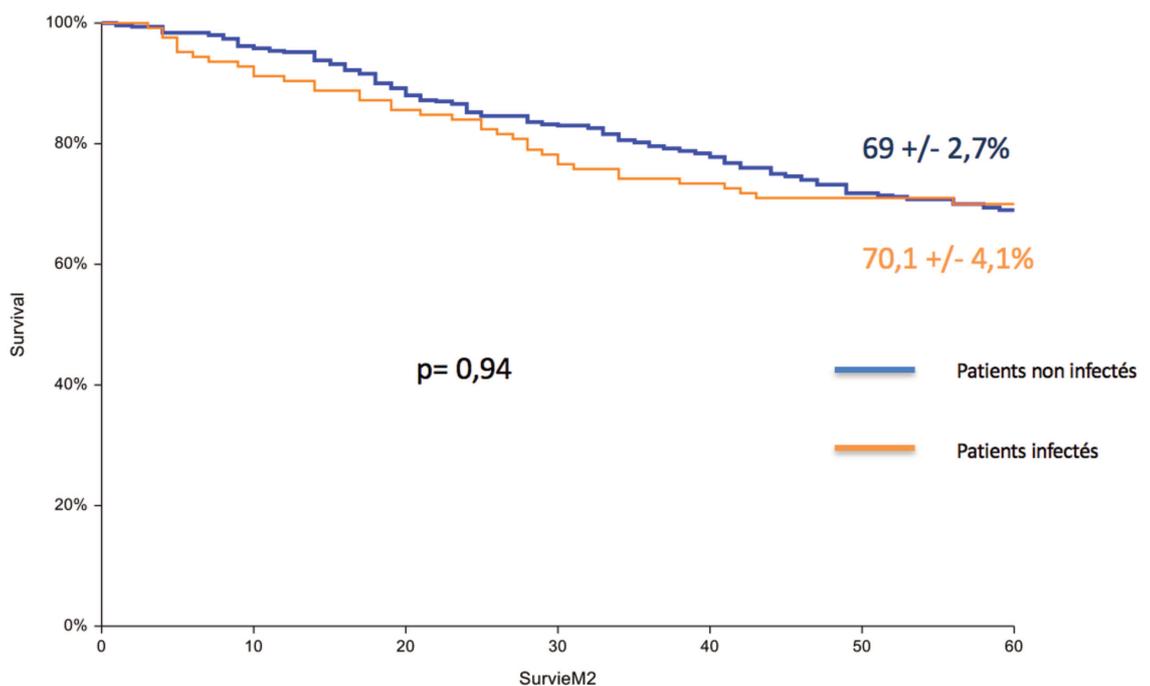
Cette moins bonne survie était liée à un taux de décès avant exposition aux corticoïdes plus important : parmi les 154 patients infectés à l'admission, 28 sont décédés avant introduction de la corticothérapie, dont 18 en raison d'une pneumopathie. Par conséquent, le taux de décès avant introduction des corticoïdes était de 28/154 soit 18,2% chez les patients infectés à l'admission, contre 6/315 soit 1,9% chez les patients non infectés, $p<0,0001$. En conséquence, les patients infectés

à l'admission avaient une probabilité plus faible de recevoir des corticoïdes que les patients non infectés : 82,8% contre 98,1%.

- Analyse du rôle de l'infection à l'admission sur la réponse aux corticoïdes

Comme attendu, le délai entre l'admission et l'initiation de la corticothérapie était de 10,5 jours (9-11) chez les patients présentant une infection à l'admission et de 7 jours (6-7) chez les patients non infectés ($p < 0,001$), prenant en compte le temps nécessaire au traitement de l'infection. Après instauration du traitement corticoïde (chez les patients n'étant pas décédés avant corticothérapie), les patients infectés à l'admission avaient la même réponse au traitement selon le score de Lille que les patients non infectés à l'admission : 0,371 contre 0,327, $p = 0,7$. La survie à 2 mois entre ces deux groupes n'était pas différente : $69 \pm 2,7\%$ chez les patients non infectés et de $70,1 \pm 4,1\%$ chez les patients infectés ($p = 0,94$). (Figure 5)

Figure 5 : Survie à 2 mois chez les patients infectés ou non infectés à l'admission ayant reçu une corticothérapie.



II. Corticoïdes et infection après corticothérapie

Un total de 435 patients ont été traités par corticoïdes. Le score de Lille médian sur toute la cohorte était de 0,339 et 59,6% des patients étaient répondeurs selon le score de Lille (<0,45). La survie à 2 mois de tous les patients traités était de 69,4±2,2%. Les patients répondeurs (score de Lille <0,45) avaient une meilleure survie à 2 mois que les patients non répondeurs (score de Lille ≥0,45) : 88,1±2,1% contre 45,8±4,1%, p<0,0001.

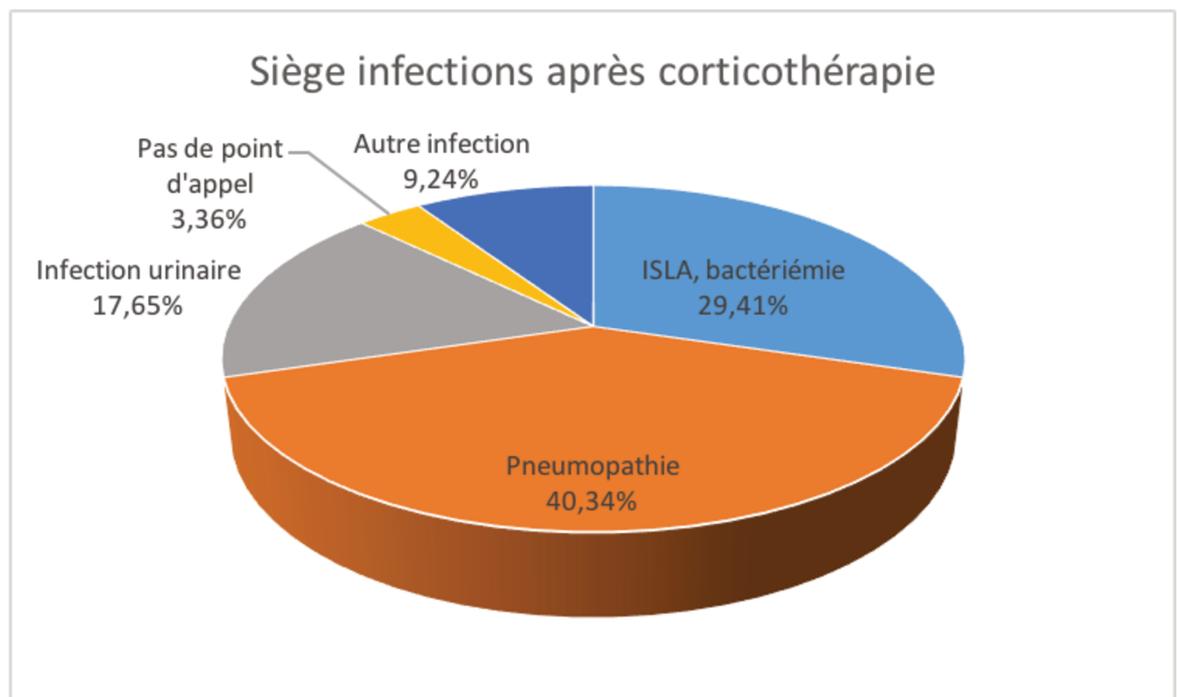
Après instauration de la corticothérapie et dans un délai de 2 mois, 119 patients (37,2%) ont présenté une infection. Le délai médian de survenue de l'infection après le début de la corticothérapie était de 16,5 jours (14-20). Les caractéristiques au début du traitement des patients infectés après instauration de la corticothérapie sont détaillées dans le *tableau 4*. Les patients développant une infection étaient plus souvent non répondeurs selon le score de Lille : 0,621 contre 0,263. Selon le score de Lille, 18,3% des patients répondeurs ont développé une infection contre 39,9% des patients non répondeurs, p<0,0001.

Tableau 4 : Caractéristiques à J0 des patients présentant ou non une infection après le début de la corticothérapie

	Patients non infectés N=316	Patients infectés N=119	P
Age (ans)	50	50,7	0,4
Sexe masculin (%)	56,8	61	0,43
Leucocytes (Cellules/mm ³)	10600	12100	0,01
PNN (Cellules/mm ³)	7700	9022	0,02
TP (%)	40	36	0,03
Temps de Quick (s)	20,4	22,3	0,03
INR	1,84	2,01	0,003
ASAT (UI/L)	109	112	0,22
Bilirubine (mg/L)	168	221	0,01
Albumine (g/L)	26	24,5	0,03
CRP (mg/L)	31,4	33	0,12
Créatinine (mg/L)	8,1	9,8	0,02
Maddrey	59,5	71,1	0,003
Score de Lille	0,263	0,621	<0,001

Au total, sur les 119 patients ayant développé une infection après le début de la corticothérapie, 48 patients ont présenté une pneumopathie (40,34%), 22 ont présenté une ISLA (18,49%), 13 une bactériémie (10,92%), 21 une infection urinaire (17,65%), 11 une infection au niveau d'un autre site (9,24%) et 4 patients ne présentaient pas de point de départ déterminé (3,36%). (Figure 6)

Figure 6 : Classification des infections après corticothérapie selon le siège.



Chez les 48 patients ayant présenté une pneumopathie, 10 patients présentaient une pneumocystose (20,83%), 2 patients présentaient une aspergillose (4,17%), 31 patients présentaient une pneumopathie sans germe identifié (64,58%), les autres patients présentaient des pneumopathies à germes courants (Figure 7).

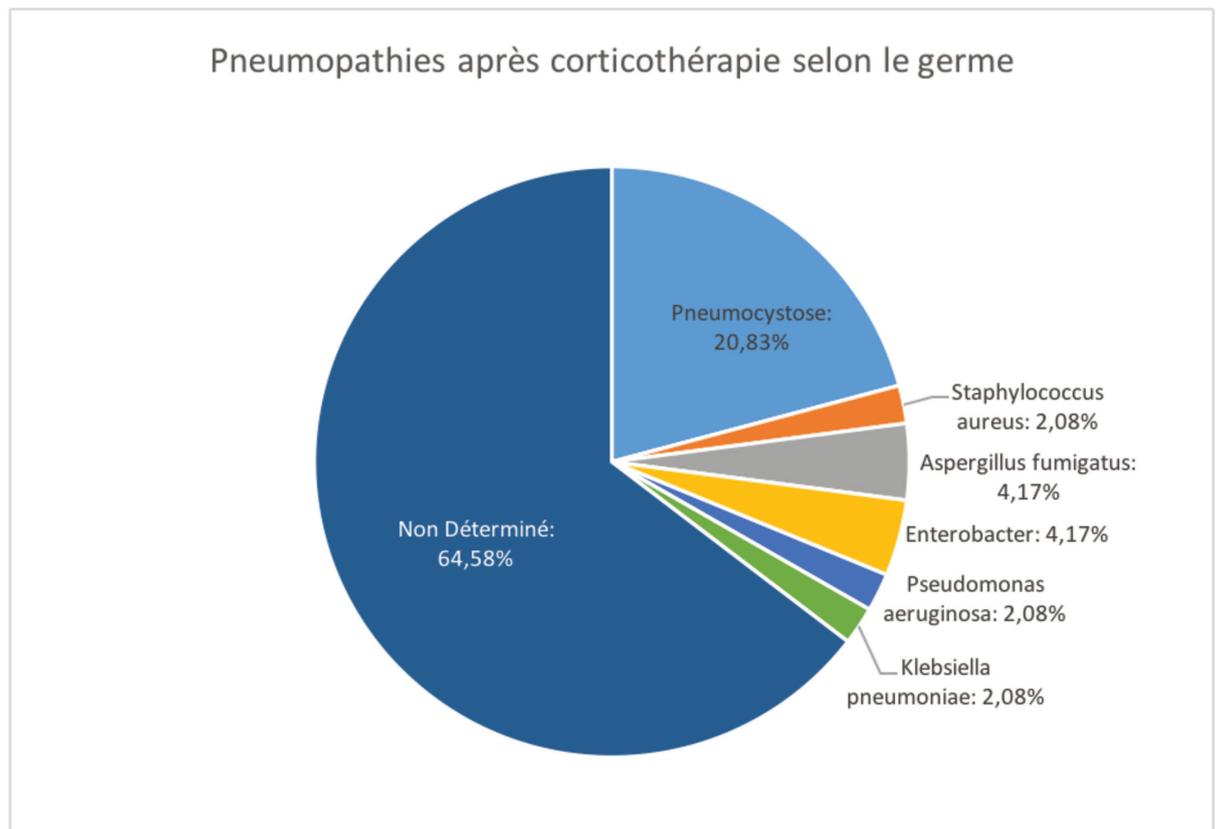
Chez les 21 patients ayant présenté une infection urinaire après corticothérapie, 13 patients présentaient une infection à *Escherichia coli* (61,9%), 3 à *Staphylococcus aureus* (14,29%), 1 à *Proteus Mirabilis*, 1 à *Staphylococcus maltophilia*, 1 à *Candida albicans*, 1 à *Enterobacter aerogenes* et 1 sans germe identifié.

Sur les 22 patients ayant présenté une ISLA, 7 n'avaient pas de germe identifié (31,82%), 7 présentaient une ISLA à *Escherichia coli* (31,82%), 2 à *Klebsiella*

pneumoniae, 1 à *Acinetobacter calcoaceticus*, 1 à *Staphylococcus epidermidis*, 1 à *Staphylococcus capitis*, 1 à *Klebsiella oxytoca*, 1 à *Staphylococcus aureus* et 1 à *Streptococcus pneumoniae*.

Chez les 13 patients ayant présenté une bactériémie, 3 ont présenté une bactériémie à *Staphylococcus aureus*, 2 à *Candida albicans*, 2 à *Escherichia coli*, 1 à *Streptococcus pneumoniae*, 1 à *Staphylococcus epidermidis*, 1 à *Enterococcus faecalis*, 1 à *Staphylococcus salivarius* et 1 à *Enterobacter Cloacae*.

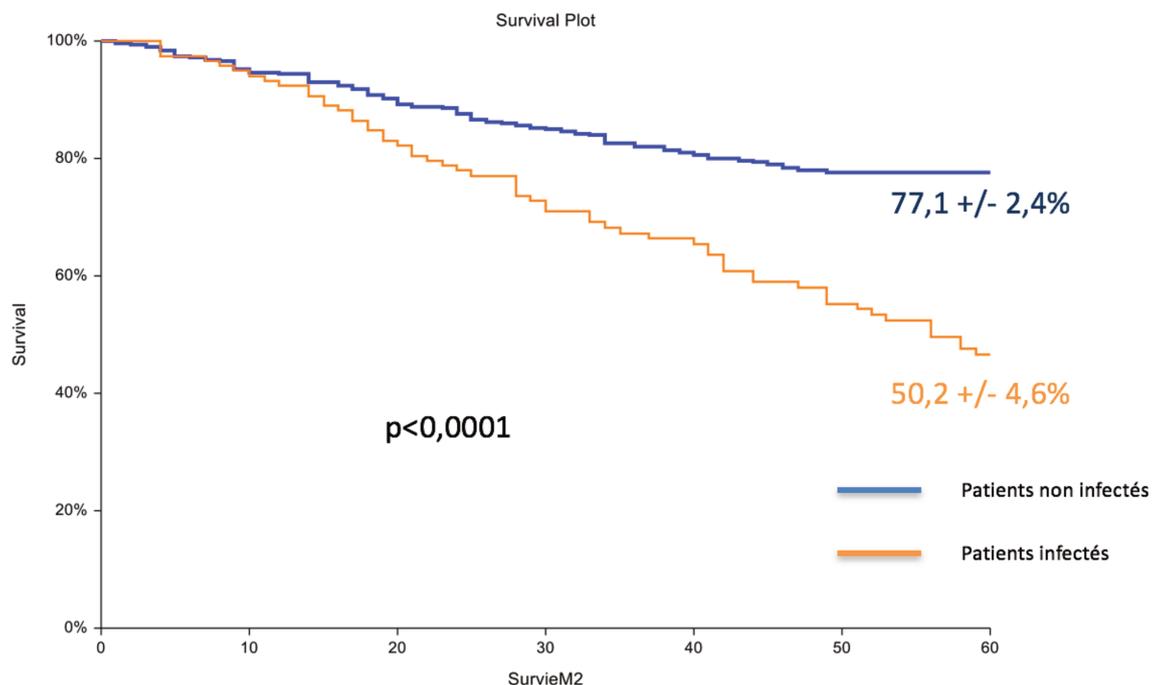
Figure 7 : Classification des pneumopathies après corticothérapie selon l'origine microbiologique



- Analyse de la survie en fonction de l'infection après corticoïdes

Les patients présentant une infection après le début de la corticothérapie avaient une survie à 2 mois plus basse que les patients indemnes d'infection : $50,2 \pm 4,6\%$ contre $77,1 \pm 2,4\%$, $p < 0,0001$ (Figure 8).

Figure 8 : Survie à 2 mois des patients ayant ou non développé une infection après corticothérapie.



L'analyse bivariée menée chez les patients ayant reçu une corticothérapie mettait en évidence les facteurs prédictifs de survie à 2 mois suivants (tableau 5) : âge, leucocytes à J0, PNN à J0, INR, TQ et TP à J0, ASAT à J0, bilirubine à J0, CRP à J0, créatinine à J0, score de Maddrey à J0, score MELD à J0, score de Lille, développement d'une infection après corticothérapie, présence d'une ascite et d'une encéphalopathie hépatique.

Tableau 5 : Analyse bi-variée survie M2

	Risque Relatif	IC95%	P
Age	1,039	1,02-1,06	<0,0001
Sexe masculin	0,85	0,59-1,21	0,36
Leucocytes	1	1-1	0,01
PNN	1	1-1	0,001
TP	0,95	0,94-0,97	<0,0001
Temps de Quick	1,04	1,03-1,05	<0,0001
INR	1,02	1,01-1,03	0,002
ASAT	1	1-1	0,02
Bilirubine	1,006	1,004-1,007	<0,0001
Albumine	1,01	0,98-1,04	0,5
CRP	1,003	1-1,005	0,03
Créatinine	1,05	1,04-1,07	<0,0001
Score de Maddrey	1,01	1,007-1,012	<0,0001
Score MELD	1,08	1,06-1,09	<0,0001
Score de Lille	28,4	15,1-53,5	<0,0001
Infection après corticothérapie	2,7	1,9-3,8	<0,0001
Ascite	2,06	1,29-3,29	0,02
EH	2,48	1,73-3,55	<0,0001

En analyse multivariée, seuls le score de Lille et le score MELD étaient associés de manière indépendante à la survie à 2 mois, il existait une tendance statistique pour la présence d'une ascite ($p=0,06$) et d'une infection après corticoïdes ($p=0,08$) (tableau 6).

Tableau 6 : Analyse multivariée sur la survie à M2

VARIABLES	Risque relatif	IC à 95%	p
Infection après corticoïdes	1,49	0,96-2,91	0,08
Ascite	1,68	1,07-2,91	0,06
Encéphalopathie	1,48	0,91-2,26	0,12
ASAT	1	1-1	0,41
Leucocytes	1	1-1	0,87
CRP	0,998	0,97-1,01	0,75
Score MELD	1,07	1,04-1,11	0,001
Score de Lille	13,1	6,1-27,8	<0,0001

- Analyse de survie selon la réponse au score de Lille

Etant donné le lien très fort entre réponse à la corticothérapie d'une part et infection et survie d'autre part, nous avons effectué une analyse de sous-groupe chez les patients répondeurs ou non répondeurs selon le score de Lille.

Chez les patients répondeurs (score de Lille $<0,45$), l'infection avait un impact négatif sur la survie : les patients infectés avaient une survie à 2 mois de $67,8 \pm 7,1\%$ contre $92,7 \pm 1,9\%$ chez les patients non infectés, $p < 0,0001$ (Figure 9). Chez les patients non répondeurs aux corticoïdes (score de Lille $\geq 0,45$), il existait une tendance non significative à une survie à 2 mois moins bonne chez les patients infectés : $33,4 \pm 6,3\%$ contre $53,7 \pm 5,2\%$, $p = 0,07$ (Figure 10).

En analyse multivariée restreinte aux patients répondeurs aux corticoïdes, l'infection après les corticoïdes, le score de Lille et la présence d'une ascite étaient des facteurs prédictifs indépendants de la survie à 2 mois (tableau 7).

Tableau 7 : Analyse multivariée sur la survie à 2 mois chez les patients répondeurs aux corticoïdes

Variables	Risque relatif	IC à 95%	p
MELD à J0	1,03	0,999-1,06	0,06
Score de Lille	16,97	1,14-251,7	0,04
Infection après corticoïdes	3,15	1,45-6,96	0,004
Ascite	4,87	1,15-20,7	0,03

Figure 9 : Survie à 2 mois des patients répondeurs à la corticothérapie ayant ou non développé une infection après corticothérapie.

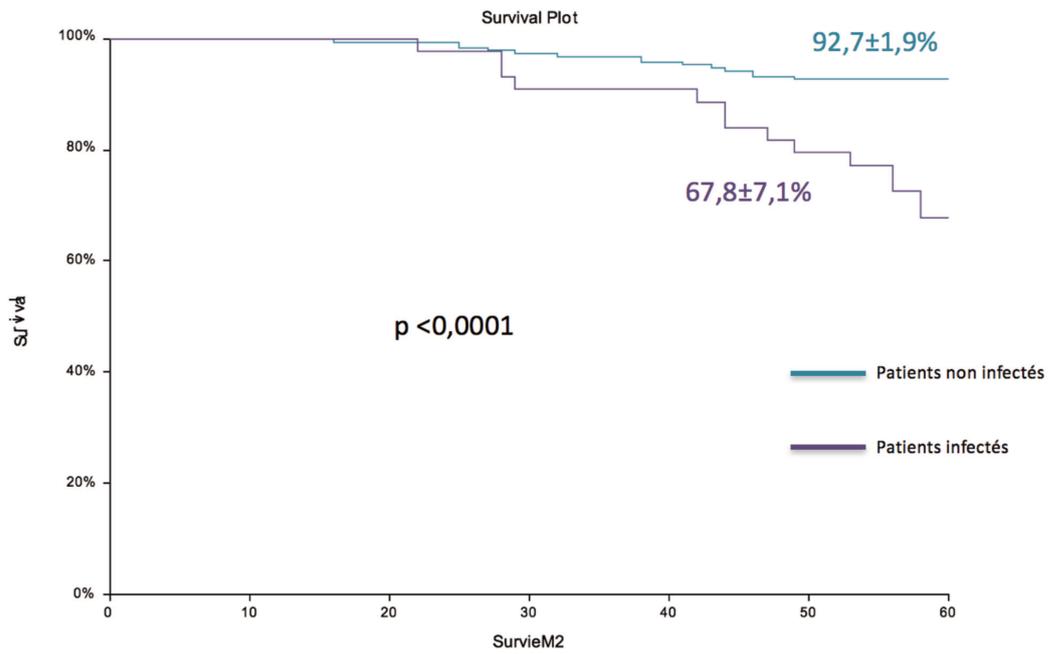
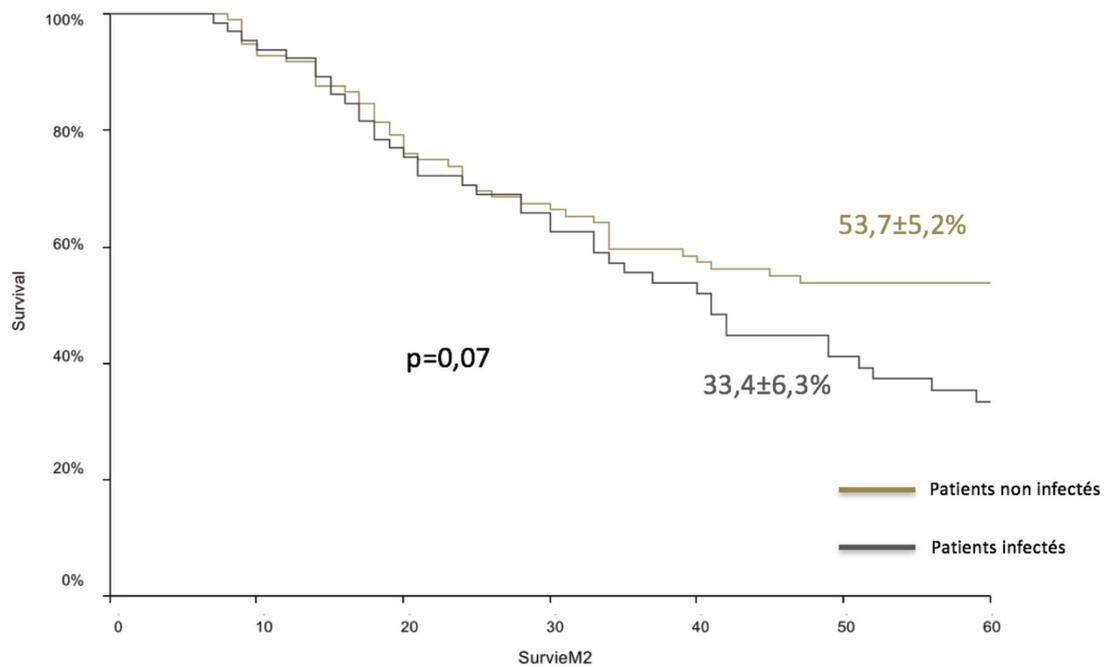


Figure 10 : Survie à 2 mois des patients cortico-résistants à la corticothérapie ayant ou non développé une infection après corticothérapie.



DISCUSSION

L'infection dans l'HAA est un enjeu important pour les cliniciens prenant en charge ces patients mais peu de données sont disponibles sur le sujet. Notre étude confirme l'importance pronostique de la réponse au traitement et la fréquence des épisodes infectieux (1). L'actualisation des données de notre centre publiées en 2009 confirme le lien étroit entre sévérité de la maladie hépatique, réponse aux corticoïdes et infection (8). Les infections présentes avant corticoïdes sont fréquentes et concernent 32,8% des patients. Nous démontrons dans ce travail le rôle majeur des infections graves, notamment les pneumopathies, survenant dès l'admission du patient. Avec un taux de décès de plus de 30%, le site pulmonaire de l'infection rend compte de la plupart des décès avant corticoïdes. Ceci renforce donc la nécessité absolue d'un examen clinique rigoureux et d'un bilan infectieux complet, comprenant en particulier une radiographie thoracique systématique. Ce bilan doit être effectué dès l'admission du patient, la durée médiane de survenue de l'infection par rapport à l'admission n'étant que d'un jour. En cas de suspicion clinique de pneumopathie, la fréquence des infections à germes opportunistes (aspergillose et surtout pneumocystose) doit faire évoquer ce diagnostic. Identifier les infections opportunistes avant corticoïdes est important car il souligne que les corticoïdes ne sont pas le seul pourvoyeur d'aspergillose et de pneumocystose chez ces patients.

La sévérité de l'hépatopathie rend probablement compte de cette incidence, en raison des mécanismes d'immunodépression associés à l'insuffisance hépatique marquée. Il a déjà été mis en évidence que les patients atteints de cirrhose et plus particulièrement d'hépatite alcoolique sévère étaient sujets à développer des infections opportunistes. Un article de 2008 (13) mettait en évidence que plusieurs patients avaient présenté une pneumocystose après corticothérapie. Notre étude retrouve 6 cas de pneumocystose pulmonaire (12% des pneumopathies à l'admission) présentes dès l'admission chez des patients n'ayant jamais été exposés aux corticoïdes, ce qui n'avait jusqu'alors jamais été décrit. De plus, nous retrouvons 10 cas de pneumocystose pulmonaire survenant après le début du traitement par corticoïdes (21% des pneumopathies). Il semble également intéressant de relever que la majorité des pneumopathies n'a pas d'origine microbiologique déterminée (62,5% des cas avant corticothérapie et 65% après corticothérapie), pouvant nous faire évoquer une sous-estimation des infections opportunistes. Dans ce contexte, il

paraît légitime d'envisager un recours plus fréquent et plus précoce à la réalisation de lavages broncho-alvéolaire chez les patients présentant une HAA associée à une pneumopathie, que ce soit avant ou après corticothérapie, afin de diagnostiquer l'étiologie de la pneumopathie et de la traiter efficacement.

Quand le processus infectieux est contrôlé par le traitement antibiotique, la survie sous corticoïdes des patients infectés n'est pas différente de celle des patients indemnes d'infection. On peut donc envisager une corticothérapie rapidement avec un taux de réponse identique aux patients non infectés.

Il est également mis en évidence que la survie est moins bonne chez les patients présentant une infection après le début de la corticothérapie. Nous confirmons le fait que l'infection est un facteur de risque de mortalité en analyse bivariée, mais il n'est pas associé de façon statistiquement significative en analyse multivariée, étant donné un lien étroit entre infection d'une part et sévérité de l'hépatopathie et réponse à la corticothérapie d'autre part, deux facteurs par ailleurs bien décrits (15, 18-19). Les infections restent fréquentes, quelle que soit la réponse à la corticothérapie. Ce résultat est un élément qui doit amener à envisager le recours à des bilans infectieux systématiques en cours de traitement, tout particulièrement chez les patients répondeurs, étant donné la valeur pronostique indépendante de l'infection chez ces patients.

De même, étant donné l'incidence de l'infection et son délai de survenue court après instauration de la corticothérapie, des essais interventionnels testant l'administration d'antibiotiques en association à la corticothérapie sont à envisager. Actuellement, notre centre coordonne un essai randomisé en double aveugle, dénommé AntibiocorHAA, qui teste l'intérêt de l'association amoxicilline+acide clavulanique et corticoïdes pendant 30 jours, en comparaison aux corticoïdes seuls, chez les patients ayant un score MELD supérieur ou égal à 21. Un autre essai est en cours avec la ciprofloxacine en Finlande. En dehors de l'effet de « couverture antibiotique » visant à réduire l'incidence de l'infection, il est possible que l'ajout d'un antibiotique améliore la fonction hépatique, étant donné le rôle important des composés bactériens comme le lipopolysaccharide dans l'inflammation hépatique causée par la consommation excessive d'alcool (20).

CONCLUSION

L'hépatite alcoolique sévère est une pathologie grave avec une mortalité à 6 mois à 70% chez les patients cortico-résistants. L'infection est fréquente et est un pourvoyeur de mortalité important. Un bilan infectieux systématique est justifié dès l'admission, bilan devant parfois comporter des examens complémentaires pulmonaires. Quand le traitement antibiotique est efficace, l'évolution sous corticoïdes est bonne. La fréquence des infections après instauration de la corticothérapie doit faire envisager des bilans infectieux répétés chez tous les patients, quelle que soit la réponse à la corticothérapie. Les résultats des essais randomisés en cours testant l'administration préventive d'antibiotiques seront particulièrement utiles pour définir la stratégie optimale de prise en charge des patients avec hépatite alcoolique sévère.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut*. 2011 Feb;60(2):255–60.
2. Carithers J Robert L., Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone Therapy in Patients with Severe Alcoholic Hepatitis: A Randomized Multicenter Trial. *Ann Intern Med*. 1989 May 1;110(9):685–90.
3. Liver EA for the S of the. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *J Hepatol*. 2012 Aug;57(2):399–420.
4. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al. Prednisolone or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med*. 2015 Apr 23;372(17):1619–28.
5. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis – a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jun 1;27(12):1167–78.
6. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Rodríguez de Lope C, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective study. *Hepatology*. 2012 May 1;55(5):1551–61.
7. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;56, Supplement 1:S1–12.
8. Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, et al. 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.
9. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014 Dec 1;61(6):1385–96.
10. Louvet A. Restoration of bactericidal activity of neutrophils by myeloperoxidase release: A new perspective for preventing infection in alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. [cited 2016 Mar 9]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827816001252>
11. Boussif A, Rolas L, Weiss E, Bouriche H, Moreau R, Périanin A. Impaired intracellular signaling, myeloperoxidase release and bactericidal activity of neutrophils from patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. [cited 2016 Apr 3]; Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827815008065>

12. Gustot T, Maillart E, Bocci M, Surin R, Trépo E, Degré D, et al. Invasive aspergillosis in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2014 Feb 1;60(2):267–74.
13. Faria LC, Ichai P, Saliba F, Benhamida S, Antoun F, Castaing D, et al. Pneumocystis pneumonia: an opportunistic infection occurring in patients with severe alcoholic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(1):26–8.
14. Mathurin P, Lucey MR. Management of alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2012;56, Supplement 1:S39–45.
15. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond M-J, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*. 2007 Jun 1;45(6):1348–54.
16. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014 Jun 1;60(6):1310–24.
17. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010 Sep;53(3):397–417.
18. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KVN, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2005 Feb 1;41(2):353–8.
19. Louvet A, Labreuche J, Artru F, Boursier J, Kim DJ, O’Grady J, et al. Combining Data From Liver Disease Scoring Systems Better Predicts Outcomes of Patients With Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology*. 2015 Aug 1;149(2):398–406.e8.
20. Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;12(4):231–42.

AUTEUR : Nom : SAFFERS

Prénom : Pierre

Date de Soutenance : 14/06/2016

Titre de la Thèse : Evaluation prospective de l'infection dans l'hépatite alcoolique sévère : impact sur la survie avant et après corticothérapie

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Hépatologie

DES + spécialité : Hépto-gastro-entérologie

Mots-clés : Cirrhose, hépatite alcoolique sévère, infection

Résumé :

Contexte : L'hépatite alcoolique sévère (HAA) est associée à une mortalité élevée, notamment en raison d'épisodes infectieux, liés à l'insuffisance hépatocellulaire et au rôle potentiel du traitement par corticoïdes.

Méthode : Un bilan infectieux systématique a été réalisé à l'admission chez tous les patients admis pour HAA de 2002 à 2016. Les infections étaient enregistrées avant et après (2 mois) la corticothérapie.

Résultats : Quatre-cent-soixante-neuf patients ont été inclus prospectivement. Cent-cinquante-quatre patients présentaient une infection avant le début des corticoïdes (32,84%). Les patients infectés à l'admission avaient une survie plus basse que les patients non infectés ($59,6 \pm 4\%$ contre $71 \pm 2,6\%$, $p=0,003$), en raison d'un risque de décès avant corticothérapie. Après instauration des corticoïdes, 119 patients (37,2%) ont présenté une infection et ces patients avaient une survie à 2 mois plus basse que les patients non infectés ($50,2 \pm 4,6\%$ contre $77,1 \pm 2,4\%$, $p<0,001$). Il existait un lien fort entre infection après corticoïdes et réponse selon le score de Lille. Chez les patients répondeurs aux corticoïdes (score de Lille $<0,45$), l'infection avait un impact indépendant sur la survie (survie à 2 mois de $67,8 \pm 7,1\%$ contre $92,7 \pm 1,9\%$ chez les patients non infectés, $p<0,0001$). Avant et après corticothérapie, la pneumopathie était fréquente (respectivement 31,17% et 40,34% des infections), souvent sans documentation microbiologique (62,5% et 64,58%), avec un taux important d'infections opportunistes (14,58% et 25%), notamment de pneumocystoses.

Conclusion : L'infection est fréquente et est un pourvoyeur de mortalité important dans l'HAA. Un bilan infectieux systématique et répété au cours du suivi est justifié chez ces patients.

Composition du Jury :

Président : Professeur Philippe MATHURIN

Asseseurs : Professeur Sébastien DHARANCY

Professeur Alexandre LOUVET

Docteur Tatiana GALPERINE

Docteur Florent ARTRU