



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Etude prospective de l'incidence de la compensation de la fonction
hépatique sur 6 mois dans l'hépatite alcoolique aiguë sévère traitée
par corticoïdes**

Présentée et soutenue publiquement le 25 Septembre 2018 à 18 heures

Au Pôle Recherche

Par Elise Lemaître

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Monsieur le Docteur Florent ARTRU

Madame le Docteur Amélie NOBECOURT

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.

TABLE DES MATIERES

I. RESUME	4
II. INTRODUCTION	6
1. Généralités sur l'hépatite alcoolique aiguë	6
2. Présentation clinique et biologique	8
3. Place de la ponction-biopsie hépatique	9
4. Le traitement médical : la corticothérapie	9
5. Le score de Lille.....	11
6. Place de la transplantation hépatique	12
7. Marqueurs pronostiques dans l'HAA	13
a. Le score MELD.....	14
b. Le score de Child-Pugh	15
c. Les scores combinés.....	16
8. Objectifs de l'étude	17
III. MATERIELS ET METHODES	18
1. Caractéristiques de la population.....	18
2. Recueil des données	19
3. Critère de jugement principal	19
4. Analyse statistique.....	20

IV. RESULTATS.....	21
1. Caractéristiques des patients.....	21
2. Survie à 6 mois	25
3. Analyse du score de Child-Pugh et du score MELD sur 6 mois.....	27
4. Incidence cumulée de la compensation hépatique	30
5. Incidence cumulée de la compensation hépatique selon le score de Lille	33
a. Analyse selon le seuil de 0,45	33
b. Analyse selon les tertiles du score de Lille	35
V. DISCUSSION.....	38
VI. CONCLUSION	42
VII. REFERENCES.....	43

ABREVIATIONS

- HAA : Hépatite alcoolique aiguë
- MELD : Model for End-Stage Liver Disease
- IQR : intervalle interquartile
- HR : hazard ratio
- ISLA : infection spontanée du liquide d'ascite

I. RESUME

Contexte : L'hépatite alcoolique aiguë (HAA) est une maladie sévère avec un taux de mortalité élevé. Les scores pronostiques comme le score de Lille permettent de prédire la mortalité à court terme mais très peu d'informations sont disponibles sur l'évolution de la fonction hépatique dans les mois suivant l'épisode aigu, notamment sur la persistance d'une décompensation hépatique

Objectifs : Notre objectif était de déterminer l'amélioration de la fonction hépatique dans les six mois suivant le diagnostic d'HAA sévère traitée par corticoïdes selon la réponse au traitement.

Méthodes : Les patients présentant une HAA sévère, définie par un score de Maddrey supérieur à 32, traitée par corticoïdes ont été inclus entre avril 2002 et avril 2018. Les données cliniques et biologiques ont été enregistrées prospectivement au cours des six mois suivant le diagnostic selon un calendrier prédéfini. La réponse au traitement était définie par le score de Lille. L'étude de la fonction hépatique s'est basée sur l'incidence cumulée de la compensation à 6 mois selon les scores MELD et de Child-Pugh, en prenant le décès comme événement compétitif.

Résultats : 507 patients ont été analysés. La survie à 6 mois est de $61,4 \pm 2,2\%$. L'incidence cumulée globale d'obtention d'un score de Child-Pugh ≤ 7 est de $35,6\%$ à 6 mois (IC_{95%} [31,2-40]) et celle d'un score MELD < 17 est de $56,5\%$ à 6 mois (IC_{95%} [51,8-60,9]). On observe une incidence plus élevée d'un score de Child-Pugh $\leq B7$ chez les patients présentant une réponse à la corticothérapie selon un score de Lille $< 0,45$ (HR 0,223, IC_{95%} [0,13 – 0,24], $p < 0,001$) par rapport aux non-répondeurs : $50,6 \pm 3,1 \%$ contre $14,2 \pm 2,8 \%$. De même, les patients répondeurs ont une probabilité d'avoir un score MELD à moins de 17 à 6 mois plus élevée que les non-répondeurs : $80,2 \pm 2,5 \%$ contre $24,7 \pm 3,4 \%$ ($p < 0,001$; HR 0,179, IC_{95%} [0,163 – 0,305]). La

répartition en tertiles selon les seuils de 0,16 et 0,56 observe également une probabilité décroissante de compensation avec l'augmentation du score de Lille : $58,7 \pm 4,1$ % contre $38,3 \pm 4$ % contre $10,6 \pm 2,8\%$ pour le score de Child-Pugh ($p < 0,0001$) et $84 \pm 3,1$ % contre $68,3 \pm 3,8$ % contre $20,8 \pm 3,7$ % pour le score MELD ($p < 0,0001$).

Conclusion : L'incidence cumulée de la compensation clinique (score de Child-Pugh ≤ 7) n'est que de 35,6% des cas à 6 mois alors que 56,5% des patients ont un score MELD < 17 suggérant qu'ils ne sont plus en indication de transplantation hépatique. Le score de Lille prédit efficacement la survenue d'une compensation de la fonction hépatique, qui est observée chez la majorité des répondeurs complets. L'analyse du score de Lille permet dès le 7^e jour de prédire le décès mais également l'évolution clinicobiologique et d'adapter le suivi des patients.

II. INTRODUCTION

1. Généralités sur l'hépatite alcoolique aiguë

La consommation excessive d'alcool constitue un problème de santé publique majeur. Par exemple, la mortalité liée à l'alcool représente au total 2,3 millions d'années de vie potentielle perdues en 2001 aux États-Unis¹.

L'association entre la consommation d'alcool et la maladie alcoolique du foie a été documentée à de multiples reprises dans la littérature, bien que la cirrhose ne se développe que chez une faible proportion de buveurs excessifs. Le risque de développer une cirrhose augmente proportionnellement avec la quantité consommée, à partir d'une consommation de l'ordre de 30-40 grammes d'alcool par jour. Ce risque augmente de manière plus importante lorsque la consommation est supérieure à 120 grammes par jour².

Presque tous les buveurs excessifs (avec une consommation supérieure à 40 grammes ou plus d'alcool par jour) présentent des modifications histologiques hépatiques, 20 % à 40 % développent une fibrose, 10 % à 20 % progressent vers la cirrhose et 1 % à 2 % sont diagnostiqués avec un carcinome hépatocellulaire tous les ans³. L'une des lésions histologiques spécifiques observées est l'hépatite alcoolique aiguë (HAA), de sévérité variable.

Dans sa forme sévère, définie par un score de Maddrey supérieur ou égal à 32⁴, l'HAA est une maladie associée à une morbidité et une mortalité élevée, estimée à 40 % à 6 mois⁵.

L'HAA sévère est définie cliniquement par un ictère récent, associé à une insuffisance hépatique variable dans un contexte de consommation excessive d'alcool. Le plus souvent, cette dernière est importante, aux alentours de 100 grammes par

jour⁶ et évolue depuis plusieurs décennies (10 ou 20 ans)⁷. Il n'est pas rare que les patients aient arrêté leur consommation depuis plusieurs semaines lors du diagnostic. L'âge moyen se situe entre 40 et 60 ans⁸. Bien que le sexe féminin représente un facteur de risque indépendant d'HAA, la prévalence plus élevée de buveurs excessifs chez les hommes, rend cette maladie plus fréquente chez les hommes⁹.

L'HAA survient dans la majorité des cas dans le cadre d'une maladie alcoolique chronique du foie. En cas de forme sévère, la cirrhose est même présente dans plus de 90% des cas¹⁰. Même les rares patients présentant une HAA sévère sans cirrhose associée présentent le plus souvent des lésions hépatiques fibrosantes. Cette prévalence élevée de la cirrhose s'explique par le fait que l'HAA est associée à la survenue d'une fibrose hépatique plus rapide et certains patients buveurs excessifs semblent présenter des épisodes répétés d'HAA le plus souvent non diagnostiqués avec un risque très important d'évoluer vers la cirrhose¹¹.

L'incidence exacte de l'HAA n'est pas connue, mais on peut citer une étude française rétrospective de 2008 qui évalue l'incidence annuelle de l'HAA à 3804 cas en France¹². Il n'existe pas d'étude regroupant un nombre de patients suffisants pour déterminer une prévalence fiable de cette maladie. Cependant, on peut retenir à titre indicatif que sur une cohorte de 1604 patients buveurs excessifs chez qui était réalisée une biopsie hépatique, la prévalence était d'environ 20 %⁶.

Néanmoins, on note une probable tendance à une ascension de l'incidence de l'HAA. En effet, une étude américaine chez les patients de plus de 21 ans a retrouvé une augmentation totale significative du taux d'admissions à l'hôpital liées à une HAA entre 2002 et 2010 (de 0,66 à 0,83 % des admissions). Il existait également dans cette étude

une augmentation du coût moyen de 40,7 % des hospitalisations liées à une HAA entre 2002 et 2010. Cependant, était retrouvée en parallèle une diminution significative de la mortalité des patients hospitalisés pour une HAA de 10,07% en 2002 à 5,76 % en 2010¹³.

2. Présentation clinique et biologique

Le principal symptôme de l'HAA est l'ictère, qui va mener les patients à consulter. Celui-ci est récent (moins de 3 mois) et son caractère brutal est évocateur de la pathologie. Associés à l'ictère, les patients présentent des symptômes variés, dont une grande partie est en lien avec la cirrhose sous-jacente, tels que l'ascite, les œdèmes des membres inférieurs, ou l'encéphalopathie hépatique.

Le bilan biologique en dehors d'une bilirubine (le plus souvent conjuguée) élevée, peut retrouver classiquement une diminution du TP associée à une ascension de l'INR dans le cadre d'une insuffisance hépatique, une cytolyse modérée (ne dépassant pas 300UI/L), une insuffisance rénale aiguë. La bilirubine totale est le plus souvent supérieure à 50 µmol/L. Il existe également une hypoalbuminémie associée. Un syndrome inflammatoire biologique peut également être retrouvé avec une hyperleucocytose prédominant sur les polynucléaires neutrophiles et une élévation de la CRP qui peut être présente en dehors de tout processus infectieux.

Devant des signes cliniques aspécifiques, il est nécessaire d'éliminer les diagnostics différentiels tels que les infections virales, une prise d'un traitement hépatotoxique ou un carcinome hépatocellulaire. Une imagerie hépatique et des voies biliaires est donc indispensable, ainsi que des sérologies virales, comprenant notamment le VHE, et un bilan infectieux systématique.

3. Place de la ponction-biopsie hépatique

Bien que l'HAA puisse être fortement suspectée sur la base d'indices cliniques et biologiques, le diagnostic certain est affirmé par l'histologie, obtenue grâce à une biopsie hépatique. Celle-ci devra le plus souvent être réalisée par voie transjugulaire devant la présence fréquente d'ascite et de troubles de la coagulation. L'analyse histologique montre la présence d'un infiltrat inflammatoire à prédominance de polynucléaires neutrophiles, une ballonnisation hépatocytaire, des corps de Mallory et une stéatose macro-vacuolaire. Elle met également en évidence une fibrose plus ou moins importante, voire une cirrhose liée à l'ancienneté de la consommation éthylique. Celle-ci sera le plus souvent sinusoïdale, péri-centrolobulaire et péri-portale.

Elle confirme le diagnostic clinique d'HAA chez environ 85% des patients et jusqu'à 95% en présence d'une hyperbilirubinémie significative¹⁴.

Cependant, ces signes restent aspécifiques. Le diagnostic d'HAA reposera donc sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et histologiques, après avoir éliminé les diagnostics différentiels. La datation de l'ictère à l'interrogatoire a une importance primordiale dans la démarche diagnostique.

4. Le traitement médical : la corticothérapie

La corticothérapie, en évitant le processus inflammatoire, est actuellement le traitement de référence de l'HAA sévère.

En 1978, Maddrey et al. ont été les premiers à identifier ce score basé sur la bilirubine totale et le TP permettant d'identifier les patients présentant un haut risque de mortalité⁴. Ce score modifié en 1989 ($4,6 \times (\text{temps de Quick du patient} - \text{temps de$

Quick du témoin) + (bilirubine totale en $\mu\text{mol/l}$) /17) permet de reconnaître les patients avec une présentation plus sévère lorsque celui-ci est supérieur à 32.

Bien que son utilisation et ses effets bénéfiques aient été longuement controversés en raison de résultats d'études divergents¹⁵, l'effet bénéfique de la corticothérapie a été affirmé en 2002 sur une analyse combinée de 3 études qui retrouvait une diminution de la mortalité à un mois en cas de corticothérapie administrée pendant 28 jours si le score de Maddrey était supérieur à 32 versus placebo (85 % contre 65 % ($p = 0,001$))³³.

Dans une méta-analyse de 2015 comparant 22 essais randomisés et contrôlés sur les traitements utilisés dans l'HAA sévère (corticoïdes, pentoxifylline et N-acétylcystéine, seuls ou en combinaison) versus placebo, seuls les corticoïdes réduisent le risque de mortalité à court terme. Néanmoins, cette efficacité sur la mortalité n'a pas été prouvée à moyen terme¹⁶.

Une seconde méta-analyse plus récente datant de 2018 comparant les corticostéroïdes, la pentoxifylline ou leur association versus placebo, retrouve une diminution significative du risque de décès dans les 28 jours en cas de corticothérapie. Cependant, de nouveau, aucune amélioration de la survie n'a été observée à 6 mois¹⁷.

Ainsi, le traitement actuel recommandé repose donc sur une corticothérapie systémique per os le plus souvent, en cas d'HAA sévère, qui est maintenant définie par un score de Maddrey supérieur à 32. La corticothérapie la plus couramment utilisée est la prednisolone à la posologie de 40 mg/j en une prise le matin.

Cependant, l'HAA ne répond pas au traitement par corticoïdes chez 40 % des patients. Aucun autre traitement, y compris la pentoxifylline, n'a été identifié comme efficace dans ce sous-groupe¹⁸. La corticothérapie est donc actuellement le seul traitement de l'HAA sévère, même s'il ne bénéficie pas à tous les patients. En cas d'échec de la

corticothérapie, la mortalité est élevée et évaluée à 75% à 6 mois⁵. Le décès est le plus souvent dû aux conséquences de l'insuffisance hépatique sévère évoluant vers un syndrome hépatorénal, une défaillance multi-viscérale, un sepsis ou une hémorragie digestive.

De ce fait, il est devenu primordial de déterminer les patients chez qui le traitement par corticothérapie sera bénéfique, afin de ne pas exposer les « non-répondeurs à la corticothérapie » aux effets secondaires, notamment infectieux.

5. Le score de Lille

Afin d'identifier les patients qui vont bénéficier de la corticothérapie, le score de Lille a été créé et se base sur l'évolution de la bilirubine totale au cours de la première semaine de traitement⁵. Ce score fluctue entre 0 et 1 et prend en compte des variables objectives combinées retrouvées comme étant hautement prédictives de décès à 6 mois ($p < 0,000001$) : âge, temps de Quick, albumine, bilirubine, présence d'une insuffisance rénale et différence du taux de bilirubine entre l'initiation de la corticothérapie et le septième jour de traitement.

Une valeur seuil de 0,45 a été identifiée comme étant le meilleur déterminant des patients à haut risque de décès. Les patients avec un score de Lille supérieur ou égal à 0,45 présentent donc une diminution significative de la survie à 6 mois par rapport aux patients avec un score de Lille strictement inférieur à 0,45 (25 % contre 85 %).

Il est possible d'affiner la prédiction de la réponse thérapeutique en utilisant deux autres seuils : 0,16 et 0,56¹⁹. Si le score de Lille est inférieur ou égal à 0,16, la réponse est dite « complète » avec un risque de décès faible à court terme (moins de 10 % à 1 mois). A l'inverse, en cas de score de Lille supérieur ou égal à 0,56, on parle de

patients « non-répondeurs complets » et le risque de décès à un mois est élevé (supérieur à 45 %). Entre ces deux seuils, est décrite une « réponse intermédiaire » où le risque de décès de ces patients est estimé à 20 % à 1 mois.

Chez les patients ayant un score de Lille supérieur ou égal à 0,56, la probabilité de survie est la même chez les patients traités par corticoïdes ou par placebo pendant 28 jours. La corticothérapie est donc inutile en cas de score de Lille supérieur ou égal à 0,56, et doit être arrêtée au 7^{ème} jour. En cas de réponse complète ou partielle, le traitement est poursuivi jusqu'au 28^{ème} jour¹⁹.

Grâce à ce score, 40 % des patients recevant des corticoïdes ont pu être identifiés comme présentant un mauvais pronostic⁵.

6. Place de la transplantation hépatique

L'HAA a longtemps été considérée comme une contre-indication absolue à la transplantation hépatique en raison de l'absence de sevrage en alcool lors du diagnostic. La plupart des programmes de transplantation hépatique, notamment en France ou aux Etats-Unis, nécessitaient un sevrage effectif de 6 mois²⁰.

Le principal problème résidait dans le fait qu'une grande partie des patients décédait au cours de cet intervalle. Ainsi, Veldt et al. ont suggéré que les patients atteints d'une insuffisance hépatique résultant d'une maladie alcoolique du foie décompensée qui ne se rétablissent pas dans les 3 premiers mois d'abstinence étaient peu susceptibles de survivre²¹. Par conséquent, il paraissait peu éthique de requérir une période d'abstinence de 6 mois à ces patients.

De ce fait, devant une mortalité élevée à court terme des patients non répondeurs à la corticothérapie, il a été proposé d'évaluer l'intérêt de la transplantation hépatique en

procédure accélérée chez des patients hautement sélectionnés présentant une première décompensation d'hépatopathie. Dans l'étude pilote, la survie des patients transplantés est bien plus élevée que celle de patients non transplantés²² et se rapproche de celle des « répondeurs » à la corticothérapie.

Cette procédure doit être validée et il est nécessaire d'avoir un recul suffisant sur cette prise en charge bien qu'elle soit actuellement la seule alternative chez les patients non répondeurs à la corticothérapie. Dans cette optique, il est primordial de discriminer les patients avec un risque élevé de mortalité, et également ceux dont la fonction hépatique restera altérée, chez qui la transplantation hépatique devra être discutée rapidement.

7. Marqueurs pronostiques dans l'HAA

L'HAA sévère présente un taux de mortalité élevé, comme précédemment décrit. Il est donc nécessaire de trouver des scores pronostiques permettant de discriminer les patients les plus graves et notamment les facteurs pronostiques à 6 mois. De ce fait, une variété de scores a été testée pour évaluer le pronostic de l'HAA et guider la prise en charge de ces patients. Cette évaluation permettra d'orienter les patients vers une discussion éventuelle de transplantation hépatique.

a. Le score MELD

Le score MELD est également fondamental dans l'évaluation pronostique d'une HAA. Il regroupe la bilirubine totale, l'INR et le taux de créatinine plasmatique. Le résultat est donné sous forme de valeurs continues, les valeurs les plus hautes étant associées à une sévérité accrue, jusqu'à 40.

Il a été initialement conçu pour prédire la mortalité dans les suites de la pose d'un shunt porto-systémique intrahépatique par voie transjugulaire (TIPS). L'utilisation de ce score s'est révélé être une méthode fiable de mesure du risque de mortalité à court terme des patients présentant une cirrhose terminale quelle que soit son étiologie, de façon indépendante de l'hypertension portale, et permet de déterminer la priorité dans l'attribution des greffons hépatiques. Il a ensuite été validé pour prédire le risque de mortalité à trois mois sur d'importants collectifs de patients souffrant d'une grande variété de maladies chroniques du foie²³. Le MELD a l'avantage par rapport au score de Child-Pugh de prendre en compte la fonction rénale, facteur pronostique bien connu des patients souffrant d'une cirrhose²⁴.

Il est actuellement utilisé pour l'attribution des greffons hépatique. A partir d'un score MELD entre 18 et 20, les receveurs ont une survie supérieure de 38 % par rapport aux patients non transplantés. Plus le score MELD est élevé, plus le risque de mortalité est inférieur chez le receveur. Avec un score maximum de 40, le risque de décès chez le receveur était inférieur de 96 % à celui des candidats²⁵.

Cependant, pour des scores MELD inférieurs, le risque de mortalité chez le receveur pendant la première année après la transplantation était beaucoup plus élevé. On peut donc définir que les patients présentant un score MELD supérieur à 17 doivent donc être évalués pour la transplantation hépatique²⁵.

b. Le score de Child-Pugh

Le score de Child-Pugh quant à lui regroupe le TP, l'albumine, la bilirubine totale, l'ascite et l'encéphalopathie hépatique. Il a initialement été créé en 1964 par Child et Turcotte, puis modifié en 1972 afin d'évaluer les risques opératoires chez les patients cirrhotiques. Il regroupe cinq paramètres : le TP, l'albumine, la bilirubine totale, l'ascite et l'encéphalopathie hépatique.

Il regroupe des données cliniques contrairement au score MELD, et renseigne également sur la gravité de l'hypertension portale via le paramètre « ascite ». Il stratifie les patients entre A5 et C15, en fonction de leur gravité clinico- biologique.

Ce score pronostique a été validé à de nombreuses reprises pour prédire la mortalité à un et deux ans dans la cirrhose, qui est respectivement de 85-100 %, 60-80 % et 35-45 % chez les patients atteints d'une cirrhose Child-Pugh A, B et C^{26, 27}.

Le terme classique de cirrhose "compensée" définit un état où la cirrhose n'a pas de manifestations fonctionnelles, ni de complication de la maladie. Elle correspond au stade A de la classification de Child-Pugh.

Par définition, les patients présentant une HAA sévère, présentent initialement une cirrhose décompensée, avec un taux de bilirubine totale élevé et le plus souvent un TP bas, inférieur à 50 % et donc un score de Child-Pugh quasiment toujours supérieur à B7.

De plus, le score de Child-Pugh est également corrélé dans la littérature à la sévérité de l'HAA. En effet, il est retrouvé nettement plus élevé chez les patients décédés à 28 jours dans les suites d'une HAA sévère dans une étude anglaise sur 105 patients (avec une médiane à 10 pour les patients vivants et à 11,8 pour les patients décédés au 1^{er} mois).

La spécificité et la sensibilité de ce score étaient respectivement de 86 % et 44 % s'il est supérieur à 11 pour prédire la mortalité à 1 mois²⁸.

c. Les scores combinés

En utilisant la combinaison du score dynamique de Lille et d'un score statique de sévérité à l'admission (score MELD ou score de Maddrey), des scores combinés ont été étudiés afin de développer une meilleure méthode pour prédire le pronostic des patients. En effet, à partir de plusieurs bases de données de patients atteints d'HAA sévère traités par corticoïdes en France et au Royaume-Uni, l'équipe lilloise a créé un modèle combiné. Ce modèle a ensuite été validé en utilisant des données provenant d'essais sur les effets de la corticothérapie chez des patients aux États-Unis, en France, en Corée et en Belgique. Ainsi, la meilleure combinaison prend en compte le score de Lille et le score MELD. Elle permet d'évaluer la survie prédite à 2 mois et 6 mois, avec une meilleure précision qu'en utilisant les scores séparément²⁹.

8. Objectifs de l'étude

Une étude récente a permis d'identifier la rechute de la consommation éthylique comme facteur pronostique délétère à long terme dans l'HAA sévère. Cependant, à court terme, ce n'est pas le sevrage qui est un facteur pronostique déterminant, mais la fonction hépatique au début du traitement et la réponse thérapeutique³⁰.

Les modèles pronostiques prédisent la mortalité à 6 mois mais ne permettent pas de prédire quels patients vont retrouver une fonction hépatique compensée. Nous ne disposons d'aucune donnée robuste déterminant avec précision l'évolution de la fonction hépatique au cours des 6 premiers mois de prise en charge.

L'objectif de cette étude est donc de déterminer l'évolution de la fonction hépatique au cours des six premiers mois de prise en charge en se basant sur deux critères : compensation de l'hépatopathie basée sur le score de Child-Pugh et indication potentielle de transplantation hépatique basée sur le score MELD.

III. MATERIELS ET METHODES

1. Caractéristiques de la population

Tous les patients présentant une HAA sévère admis dans le service des Maladies de l'appareil digestif du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille ont été inclus de manière prospective entre avril 2002 et avril 2018.

L'HAA était soit prouvée histologiquement grâce à une ponction biopsie hépatique par voie transjugulaire ou était définie par un faisceau d'arguments évidents cliniques et biologiques. Tous les patients présentaient un ictère depuis moins de 3 mois associé à une consommation excessive d'alcool.

Le caractère sévère de l'HAA était défini par un score de Maddrey supérieur à 32.

Ces patients étaient traités par corticothérapie pendant 7 jours pour définir la réponse thérapeutique grâce au score de Lille. Avant l'introduction de la corticothérapie, un bilan infectieux systématique était réalisé, comprenant un bilan inflammatoire, des hémocultures, une radiographie thoracique, un ECBU et une ponction d'ascite exploratrice. En cas d'infection, la corticothérapie n'était pas initiée, une antibiothérapie probabiliste ou adaptée au germe (si celui-ci était retrouvé) était réalisée.

La corticothérapie constituait en une prise quotidienne de prednisone par voie parentérale ou prednisolone per os, 40 milligrammes par jour. Le score de Lille était calculé au 7^{ème} jour, permettant de déterminer la réponse à la corticothérapie. Si celui-ci est inférieur à 0,16, le patient était considéré comme répondeur complet. En cas de score situé entre 0,16 et 0,56, la réponse était partielle. Les autres patients étaient non répondeurs. La corticothérapie était alors poursuivie jusqu'au 28^{ème} jour en cas de réponse partielle ou complète, en l'absence de contre-indication. Il est à signaler que

les patients traités avant le développement du score de Lille (c'est-à-dire avant 2007) ont tous été traités pendant 28 jours, quelle que soit la réponse thérapeutique.

2. Recueil des données

Après l'hospitalisation initiale, un suivi régulier et systématique des patients a été mis en place avec recueil de données cliniques et biologiques. Au cours des 6 premiers mois, le calendrier de visite était le suivant : 1^{er}, 3^{ème}, 7^{ème}, 14^{ème}, 21^{ème}, et 28^{ème} jours puis 2^{ème}, 3^{ème} et 6^{ème} mois. Les informations étaient recueillies lorsque les patients étaient hospitalisés ou en consultation programmée.

Les dates de suivi permettaient d'évaluer le patient avec un examen clinique complet à la recherche d'une reprise de la consommation d'alcool, d'une infection, d'une décompensation de l'hépatopathie chronique. Un bilan biologique était également réalisé comprenant tous les éléments des scores de Lille, de Child-Pugh et MELD.

En cas de décès, la cause était autant que possible renseignée. Dans certains cas, les données ont été renseignées en contactant la famille du patient ou son médecin traitant.

3. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal reposait sur l'incidence cumulée à 6 mois de la compensation de la fonction hépatique définie par un score de Child-Pugh inférieur ou égal à B7 et celle de l'amélioration de la fonction hépatique définie par un score MELD inférieur à 17.

4. Analyse statistique

Les variables qualitatives et quantitatives ont été analysées selon leur distribution et sont données en médiane ou moyenne. Les survies ont été générées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank. La date de point a été fixée à 180 jours de l'instauration du traitement corticoïde. Le risque de compensation durant les 6 mois de suivi a été analysé par les méthodes d'analyse de survie adaptées à la présence d'un risque concurrent afin de tenir compte des décès. L'incidence cumulée de compensation définie par les scores MELD et de Child-Pugh a été estimée par la méthode de Kalbfleisch et Prentice.

Le modèle de Fine et Gray a été utilisé pour étudier l'association entre le risque de compensation et le score de Lille (analysé en classes selon des seuils prédéfinis ou en continu). La force de l'association a été estimée par le calcul du rapport des risques instantanés (subhazard ratio, avec son intervalle de confiance à 95%). L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée par l'analyse des résidus de Schoenfeld.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (version 9.4 ou supérieure). Le niveau de signification des tests statistiques a été fixé à 5%.

Les patients transplantés durant les 6 premiers mois ont été considérés comme exclus vivants à la date de la transplantation hépatique.

IV. RESULTATS

1. Caractéristiques des patients

Au total, entre 2002 et 2018, nous avons recueilli les données de 561 patients de manière prospective. Quarante patients ont été exclus car ils n'ont pas reçu de corticoïdes pour les raisons suivantes : 36 sont décédés avant l'instauration du traitement et 3 n'ont pas bénéficié de corticothérapie devant une amélioration spontanée importante de la fonction hépatique. Une autre patiente n'a pas été traitée par corticoïdes et a été transplantée en procédure accélérée dans le cadre du protocole Quicktrans-HAA.

Parmi les 521 patients restants, 14 n'ont pas été analysés en raison de l'absence de données de suivi après le 3^{ème} jour.

Un total de 507 patients ayant reçu une corticothérapie a donc été inclus dans l'analyse. En raison de données manquantes pour le calcul des scores, l'analyse principale sur l'évolution du score de Child-Pugh a été réalisée sur 498 sujets et celle sur le score MELD sur 507 sujets.

Le diagramme de flux est représenté à la figure 1.

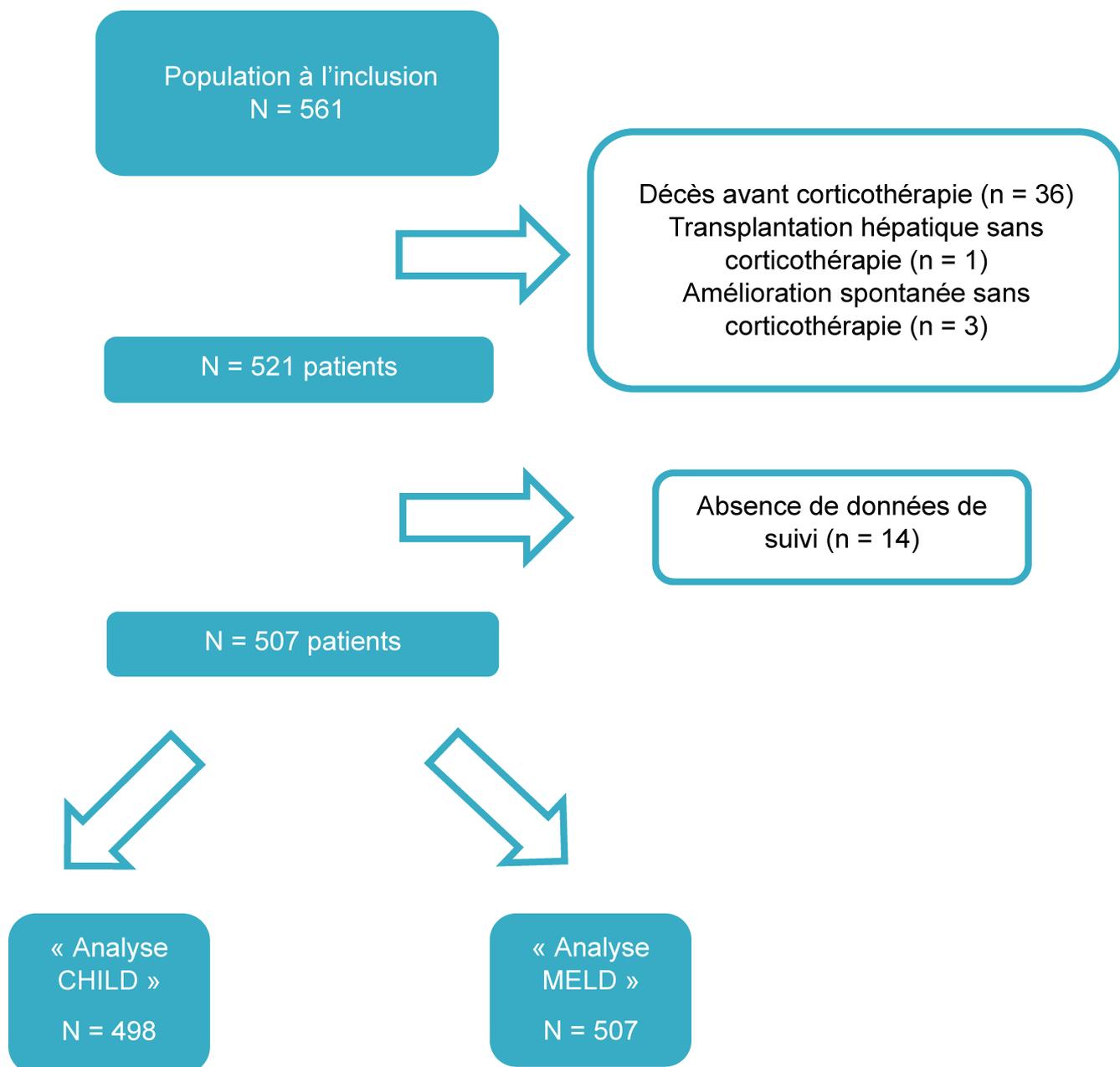


Figure 1 : Population étudiée

Les caractéristiques des 507 patients sont présentés dans le tableau 1.

Comme publié précédemment par notre équipe, on note une majorité d'hommes (58,5%) et un âge moyen de 49,9 ans.

A l'admission, le score de Child-Pugh médian est C11 et le score MELD médian est 24,9. Pour ces 507 patients, le score de Lille était disponible pour 478 patients, et le score médian était 0,314.

Par ailleurs, 13 patients sont décédés et 2 étaient perdus de vue avant le 7^{ème} jour, et 15 patients présentaient des données biologiques manquantes ne permettant pas de calculer le score de Lille.

Variables	Valeurs
Sexe masculin	58,5 %
Age, ans (moyenne \pm DS)	49,9 % \pm 9,5
Leucocytes, /mm ³	10921 [7745-15105]
TP, %	39 [31-47]
INR	1,67 [1,26-2,36]
ASAT, UI/l	110 [80-148]
Albumine, g/l	26 [23-30]
Bilirubine totale, mg/l	178,5 [106,2-256,5]
Créatinine, mg/l	8,55 [6-12]
Score de Child-Pugh	11 [10-13]
Score de Maddrey	63,4 [45,1-86,9]
Score MELD	24,9 [21,6-29,8]
Score de Lille	0,314 [0,098-0,688]

Tableau 1 : Caractéristiques de la population incluse. A l'exception de l'âge et du sexe, les valeurs sont données en médiane avec intervalle interquartile.

2. Survie à 6 mois

A 6 mois, 182 patients sont décédés soit une survie de $61,4 \pm 2,2\%$. Seuls 62 patients soit 12,2 % étaient exclus vivants ou perdus de vue au cours des 6 premiers mois. En prenant en compte la réponse thérapeutique définie par le score de Lille, on note une meilleure survie à 6 mois chez les répondeurs complets (Lille $\leq 0,16$: $86 \pm 2,8\%$) que chez les répondeurs partiels ($0,16 < \text{Lille} < 0,56$: $68,4 \pm 3,7\%$) et les non-répondeurs complets (Lille $\geq 0,56$: $28,5 \pm 4,1\%$, $p < 0,001$).

Les causes de décès sont reportées sur le tableau 2. Une seule patiente est décédée compensée avec un score de Child-Pugh à B7, d'une hémorragie digestive. Son score MELD était également inférieur à 17 (16,7). La cause principale de décès était directement la cirrhose et ses complications ($n = 104$). On retrouve 54 patients décédés dans les suites d'un sepsis, tous décompensés également. Tous les autres patients sont décédés décompensés, c'est-à-dire avec un score de Child-Pugh supérieur à B7. Quinze patients sont décédés de cause inconnue. Tous ces patients étaient décompensés. Neuf patients ne sont pas décédés directement secondairement à la pathologie hépatique. Parmi ces patients, cinq sont décédés d'une hémorragie cérébrale. Les autres causes étaient : infarctus du myocarde, état de mal épileptique, coma hyperosmolaire et hémothorax.

Causes de décès	N
<u>Liées au foie</u>	104
Insuffisance hépatique terminale	43
Syndrome hépato-rénal	34
Hémorragie digestive	27
<u>Liées à un sepsis</u>	54
Infection pulmonaire	34
ISLA	11
Bactériémie	6
Autres infections	4
<u>Non liées au foie</u>	9
Hémorragie cérébrale	5
Autres	4
<u>Inconnues</u>	14
<u>TOTAL</u>	182

Tableau 2 : Causes des décès.

3. Analyse du score de Child-Pugh et du score MELD sur 6 mois

Comme précisé dans les méthodes, nous avons défini la compensation de la fonction hépatique par un score de Child-Pugh inférieur ou égal à B7 et un score MELD inférieur à 17.

Le tableau 3 présente l'évolution des scores de Child-Pugh avec la prévalence d'un score de Child-Pugh inférieur ou égal à 7 aux différentes dates spécifiées par le protocole de suivi.

Sur l'ensemble de la cohorte, on remarque une amélioration de la médiane du score qui diminue de C11 au jour initial de la corticothérapie à B7 au 6^{ème} mois. A 6 mois, 126 patients ont un score de Child-Pugh inférieur ou égal à B7.

Le tableau 4 indique l'évolution du score MELD aux différentes dates de suivi. Tout comme pour le score de Child-Pugh, on note une amélioration de la fonction hépatique en médiane avec un score MELD qui diminue de 25 à l'initiation de la corticothérapie à 11,2 à 6 mois. Le score MELD est inférieur à 17 pour 165 patients à 6 mois.

Dates	Décès ¹	Perdus de vue ²	Patients à risque ³	N ⁴ , median (IQR) ⁵	≤ 7 (n) ⁶
J0			507	499; 11 (10 - 13)	3
J3	3	1	503	351; 11 (10 - 12)	2
J7	13	1	493	414; 11 (10 - 12)	10
J14	29	9	469	317; 10 (9 - 11)	13
J21	54	13	440	278; 10 (9 - 11)	20
J28	77	18	412	290; 10 (9 - 11)	36
M2	132	40	335	225; 8 (7 - 10)	77
M3	154	60	304	239; 10 (9 - 11)	3
M6	182	62	263	192; 7 (5 - 8)	126

Tableau 3 : Evolution du score de Child-Pugh au cours des 6 mois.

1. Décès survenus entre les dates de suivi. 2. Perdus de vue (effectif cumulé) entre les dates de suivi.
3. Nombre de patients avec données partielles. 4. Patients avec données complètes pour le calcul d'un score de Child-Pugh. 5. Score de Child-Pugh médian, intervalle interquartile. 6. Nombre de patients présentant un score de Child-Pugh ≤ 7 aux différentes dates de suivi.

Dates	Décès ¹	Perdus de vue ²	Patients à risque ³	N ⁴ , median (IQR) ⁵	< 17 (n)
J0			507	502; 25.0 (21.6 - 29.9)	1
J3	3	1	503	440; 22.7 (19.3 - 27.8)	44
J7	13	1	493	471; 22.0 (18.4 - 26.4)	65
J14	29	9	469	381; 20.4 (17.0 - 26.3)	98
J21	54	13	440	331; 19.2 (15.6 - 25.6)	118
J28	77	18	412	339; 17.3 (14.0 - 23.0)	162
M2	132	40	335	250; 15.2 (12.0 - 19.0)	162
M3	154	60	304	219; 13.6 (10.3 - 16.6)	165
M6	182	62	263	207; 11.2 (8.5 - 16.0)	165

Tableau 4 : Evolution du score MELD au cours des 6 mois.

1. Décès survenus entre les dates de suivi. 2. Perdus de vue (effectif cumulé) entre les dates de suivi.
3. Nombre de patients avec données partielles. 4. Patients avec données complètes pour le calcul d'un score MELD. 5. Score de MELD médian, avec intervalle interquartile. 6. Nombre de patients présentant un score MELD < 17 aux différentes dates de suivi.

4. Incidence cumulée de la compensation hépatique

En prenant en compte un score de Child-Pugh inférieur ou égal à B7 comme critère de jugement, on estime l'incidence cumulée de la compensation à 35,6 % à 6 mois (IC_{95%} [31,1-40,0]), témoignant du fait que la plupart des patients ont encore une hépatopathie qui n'est pas parfaitement compensée à 6 mois. L'incidence cumulée selon le score de Child-Pugh est rapportée sur la figure 2.

Pour le score de MELD (figure 3), l'incidence cumulée des patients présentant un score de MELD inférieur à 17 est de 56,5 % à 6 mois (IC_{95%} [51,9-61,0]).

Il semble donc qu'une majorité des patients de la cohorte n'aient plus d'indication théorique de transplantation hépatique à 6 mois.

On retrouve sur les tableaux 5 et 6 l'incidence de la compensation de la fonction hépatique selon les scores MELD et de Child-Pugh en fonction du temps.

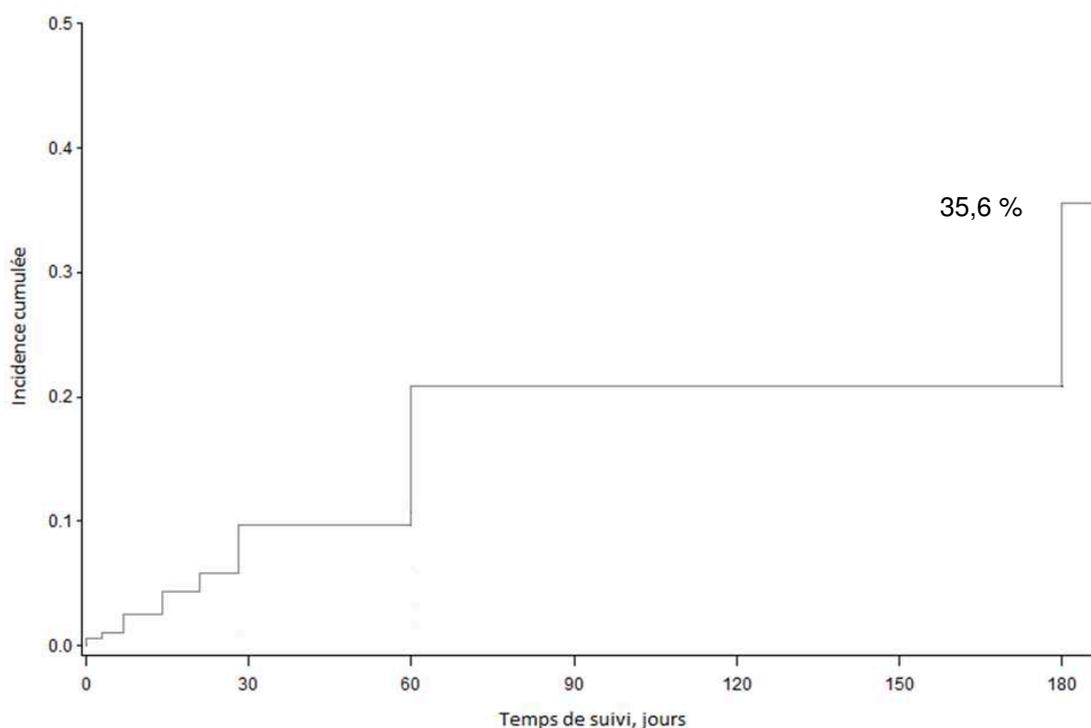


Figure 2 : Incidence cumulée de la compensation hépatique selon un score de Child-Pugh ≤ 7 à 6 mois sur l'ensemble de la cohorte.

Dates de suivi	Incidence cumulée
J0	0 %
J3	0,01 % (IC _{95%} [0,003-0,021])
J7	2,57 % (IC _{95%} [1,44-4,24])
J14	4,37 % (IC _{95%} [2,82-6,41])
J21	5,79 % (IC _{95%} [3,971-8,07])
J28	9,69 % (IC _{95%} [7,28-12,49])
M2	20,89 % (IC _{95%} [17,35-24,67])
M6	35,56 % (IC _{95%} [31,17-39,97])

Tableau 5 : Incidence cumulée de la compensation hépatique selon le score de Child-Pugh. Le 3^{ème} mois n'est pas représenté car il n'avait pas assez d'événements (3 seulement).

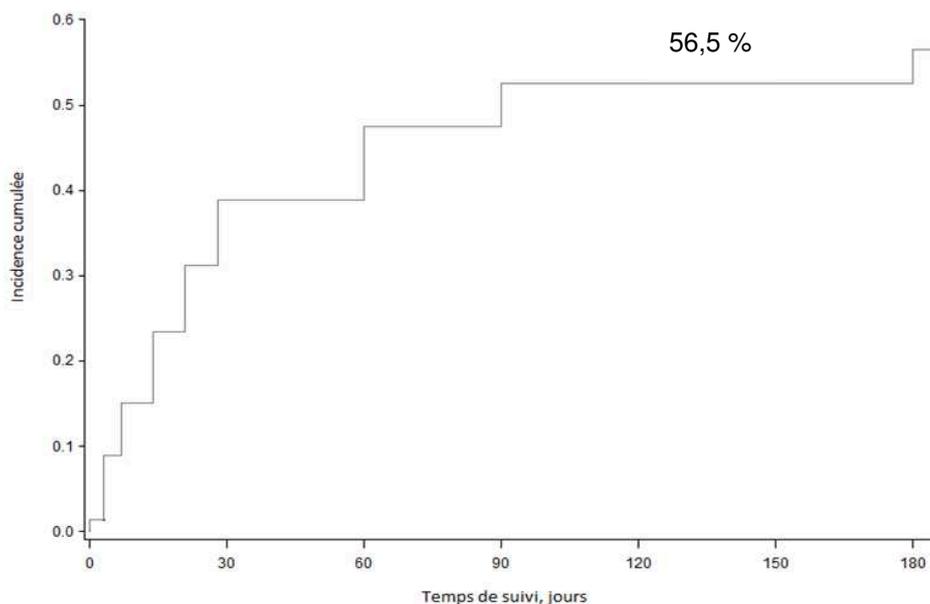


Figure 3 : Incidence cumulée de la compensation hépatique selon un score MELD < 17 à 6 mois sur l'ensemble de la cohorte.

Dates de suivi	Incidence cumulée
J0	0 %
J3	8,89 % (IC _{95%} [6,61-11,57])
J7	15,03 % (IC _{95%} [12,07 -18,29])
J14	23,45 % (IC _{95%} [19,85-27,24])
J21	31,19 % (IC _{95%} [27,17-35,28])
J28	38,86 % (IC _{95%} [34,56-43,13])
M2	47,42 % (IC _{95%} [42,88-51,82])
M3	52,52 % (IC _{95%} [47,89-56,93])
M6	56,52 % (IC _{95%} [51,87-60,91])

Tableau 6 : Incidence cumulée de la compensation hépatique selon le score MELD.

5. Incidence cumulée de la compensation hépatique selon le score de Lille

a. Analyse selon le seuil de 0,45

En classant les patients selon le seuil de 0,45 du score de Lille, on note une incidence cumulée de la compensation à 6 mois selon le score de Child-Pugh beaucoup plus faible chez les patients non répondeurs que chez les patients répondeurs : 14,2 % (IC_{95%} [9,3 – 20,2]) contre 50,7 % (IC_{95%} [44,5 – 56,5]), HR 0,223 ; p < 0.001 ; IC_{95%} [0,163 – 0,305]. Les données sont rapportées sur la figure 4.

L'analyse selon le score MELD (Figure 5), montre également de façon significative une incidence cumulée de l'amélioration de la fonction hépatique plus basse chez les patients ayant un score de Lille supérieur à 0,45 : 24,7 % (IC_{95%} [18,3 – 31,6]) contre 80,2 % (IC_{95%} [74,9 – 84,6]) chez les répondeurs, HR 0,179 ; p < 0,001 ; IC_{95%} [0,13 – 0,248].

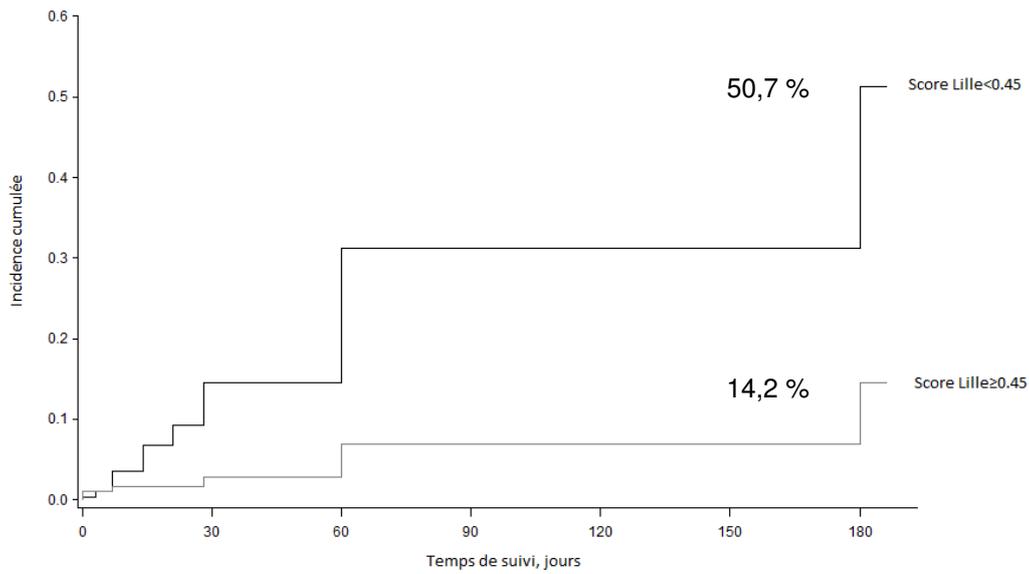


Figure 4 : Incidence cumulée de la compensation hépatique selon un score de Child-Pugh ≤ 7 à 6 mois en fonction de la réponse binaire à la corticothérapie selon le seuil de 0,45 du score de Lille.

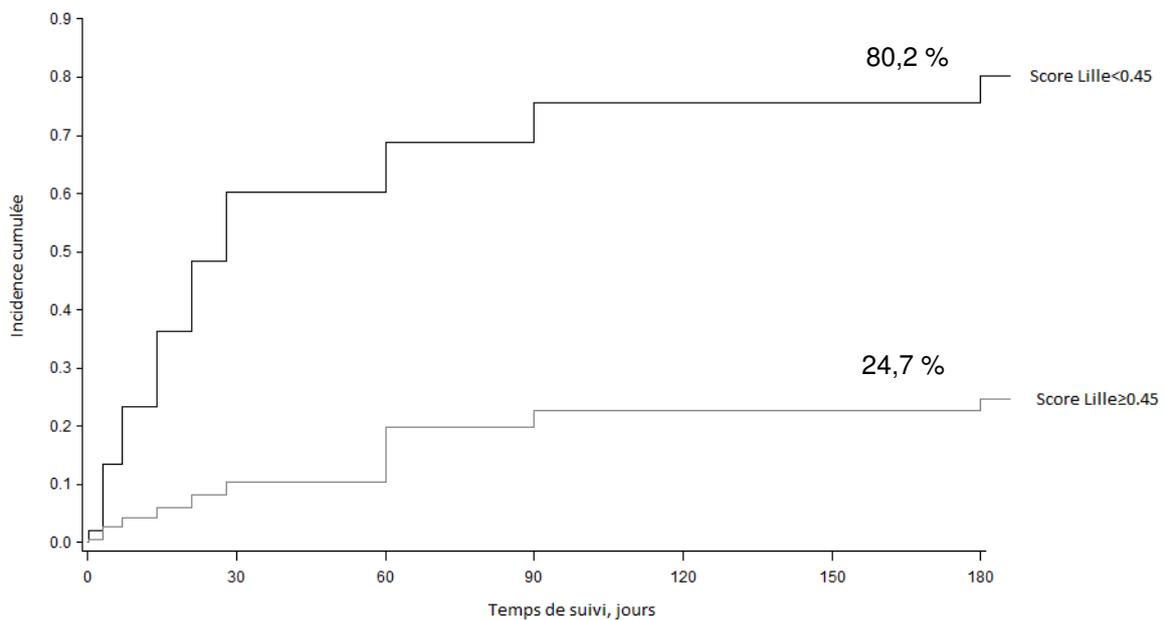


Figure 5 : Incidence cumulée de la compensation hépatique selon un score MELD < 17 à 6 mois en fonction de la réponse binaire à la corticothérapie selon le seuil de 0,45 du score de Lille.

b. Analyse selon les tertiles du score de Lille

En prenant en compte le score de Child-Pugh comme critère de jugement, l'analyse selon les tertiles du score de Lille (en fonction des seuils de 0,16 et 0,56) observe également une probabilité de compensation à 6 mois moins élevée chez les répondeurs partiels par rapport aux répondeurs complets (HR 0,686 ; IC_{95%} [0,553 – 0,852], p = 0,0007) (figure 6). Il en est de même chez les non-répondeurs par rapport aux répondeurs complets (HR 0,158 ; IC_{95%} [0,107– 0,233], p < 0,0001). Dans cette analyse, on observe que la probabilité d'être vivant et d'avoir un score de Child-Pugh inférieur ou égal à B7 à 6 mois est de 58,7 % (IC_{95%} [50,2 – 66,2]) chez les répondeurs complets alors qu'elle est de 38,2 % (IC_{95%} [30,5 – 46,0]) chez les répondeurs partiels et de seulement 10,6 % (IC_{95%} [5,9 – 16,9]) chez les non-répondeurs.

L'analyse menée sur le score MELD (figure 7) observe également une amélioration de la fonction hépatique plus lente et moins importante chez les répondeurs partiels comparativement aux répondeurs complets (HR 0,675 ; IC_{95%} [0,531 – 0,859], p = 0,0014), et encore plus lente et moins importante chez les non-répondeurs par rapport aux répondeurs complets (HR 0,126 ; IC_{95%} [0,084 – 0,187], p < 0,0001). Dans cette analyse, on observe que la probabilité d'être vivant et d'avoir un score MELD inférieur à 17 à 6 mois est de 84,1 % (IC_{95%} [76,8 – 89,1]) chez les répondeurs complets alors qu'elle est de 68,4 % (IC_{95%} [60,4 – 75,1]) chez les répondeurs partiels et de seulement 20,8 % (IC_{95%} [14,1 – 28,3]) chez les non-répondeurs.

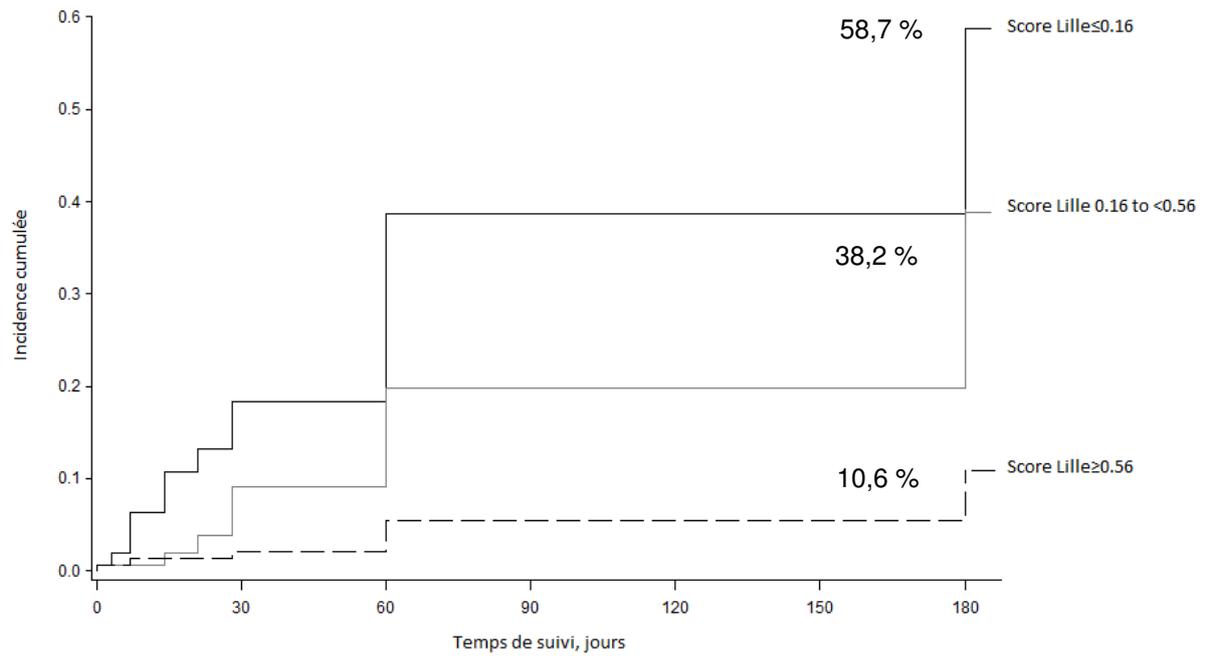


Figure 6 : Incidence cumulée de la compensation hépatique selon un score de Child-Pugh ≤ 7 à 6 mois en fonction des 3 seuils du score de Lille.

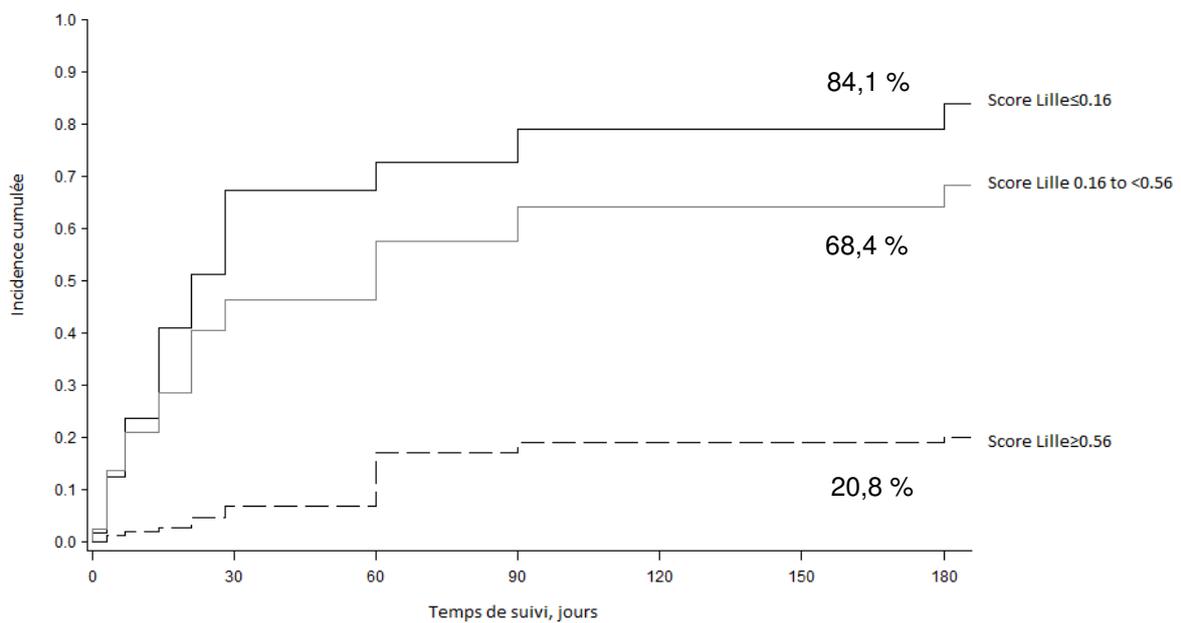


Figure 7 : Incidence cumulée de la compensation hépatique selon un score MELD < 17 à 6 mois en fonction des 3 seuils du score de Lille.

Enfin, en analysant le score de Lille de manière continue, c'est-à-dire sans définition de seuil, on observe que l'incidence cumulée de compensation selon le score de Child-Pugh (HR 0,775 ; IC_{95%} [0,728– 0,825] ; p < 0,0001) ou le score MELD (HR 0,764 ; IC_{95%} [0,732-0,798], p < 0,0001) diminue à chaque augmentation de 0,1 du score de Lille.

V. DISCUSSION

Cette étude permet de confirmer la gravité de l'HAA sévère, avec une survie de 61,4 % à 6 mois et le fait que la plupart des décès observés surviennent de cause hépatique. Concernant l'analyse de la mortalité, il est important de notifier qu'une seule patiente est décédée avec une fonction hépatique compensée selon le score MELD et le score de Child-Pugh. Les 181 autres patients sont donc décédés compensés. Il existe seulement 23 patients décédés d'une autre cause dans les 6 mois, mais tous ces patients étaient décompensés, nous permettant de pouvoir avoir une interprétation fiable de la compensation hépatique à six mois. La valeur pronostique du score de Lille est confirmée, tant pour son utilisation discontinuée que continue.

Nous démontrons ici pour la première fois que l'incidence cumulée de la compensation de la fonction hépatique (basée sur le score de Child-Pugh) n'est que d'environ un tiers des patients à 6 mois, confirmant qu'un suivi très régulier est nécessaire au cours des premiers mois suivant l'instauration du traitement. En médiane, plus de la moitié des patients ne seront plus candidats à une transplantation hépatique à 6 mois sur la base d'un score MELD de moins de 17. Cependant, notre analyse ne prend pas en compte les patients qui ont présenté une compensation initiale de la fonction hépatique, suivie d'une décompensation ultérieure, notamment en cas de reprise de consommation d'alcool.

La reprise d'une consommation d'alcool est un déterminant majeur de la mortalité au cours de l'hépatite alcoolique sévère³⁰ mais ce rôle négatif ne semble pas s'exprimer à court et moyen terme, c'est-à-dire avant six mois. Il est en revanche possible que la reprise d'alcool très précoce favorise une nouvelle décompensation après compensation initiale, ou retarde la survenue de la compensation clinico-biologique. Une telle analyse nécessite une méthodologie statistique complexe et fera

l'objet d'une étude spécifique ultérieure. Malgré un suivi prédéfini étroit et des rappels réguliers, certains patients ne se présentaient pas toujours à toutes les consultations. Ceci implique que l'amélioration hépatique a pu être constatée cliniquement de manière décalée par rapport à sa survenue. Néanmoins, la majorité des patients ont pu être étudiés au cours du suivi et environ 500 patients entrent dans les analyses statistiques sur une cohorte initiale de 561 patients.

Nous avons choisi de fixer arbitrairement les seuils respectifs de B7 et 17 pour les scores de Child-Pugh et MELD, sur la base d'études antérieures détaillées dans l'introduction. Concernant le score de Child-Pugh, un tel choix est discutable dans la mesure où un certain nombre de patients ayant un score B7 peuvent en théorie avoir une décompensation clinique, notamment ascitique. Néanmoins, plusieurs études ont montré que les patients classés B7 au score de Child-Pugh se comportaient beaucoup mieux en termes de survie et d'évolution que les patients B8 et au-delà^{26, 27}. Dans notre cohorte, le score de Child-Pugh médian à 6 mois est retrouvé à B7. Il était important de choisir un seuil qui ne soit pas trop restrictif sur la définition de la compensation de la fonction hépatique afin de pouvoir observer suffisamment d'événements au cours de la période d'observation. Concernant le choix du seuil de 17 du score MELD, il est validé par l'étude de Merion et al.²⁵ comme le seuil témoignant du bénéfice à effectuer une transplantation hépatique, même si une telle décision est souvent prise actuellement en France pour une insuffisance hépatocellulaire plus marquée. Le seuil 21 aurait également pu être utilisé. En effet, celui-ci a été retrouvé comme prédictif de la mortalité. Nous avons souhaité choisir un seuil très sensible du bénéfice de transplantation pour démontrer la nécessité de suivre ces patients étroitement.

L'incidence de la compensation du score de Child-Pugh est plus élevée de façon significative en cas de réponse complète à la corticothérapie selon le score de Lille. Ainsi, une réponse complète à la corticothérapie suggère une compensation dans 58,7 % (IC_{95%} [50,2 – 66,2]) des cas selon le score de Child-Pugh. Il apparaît donc que quasiment 60% des patients vivants retrouveront une fonction hépatique compensée à 6 mois, avec disparition des signes clinicobiologiques. A l'inverse, en cas de non-réponse à la corticothérapie selon un score de Lille supérieur à 0,56, l'incidence de la compensation est de l'ordre d'un dixième (10,6 % (IC_{95%} [5,9 – 16,9])). Cette analyse montre donc que même si les patients non répondeurs complets survivent à 6 mois, ce qui pourrait être analysé comme un faux négatif du modèle de Lille, une très faible proportion d'entre eux ont une fonction hépatique compensée et seuls 20,8 % sortent de l'indication de transplantation hépatique sur la base du seuil de 17 du score MELD. Cette analyse de l'évolution clinicobiologique au cours des 6 premiers mois de prise en charge suggère donc que les patients non répondeurs doivent bénéficier d'un suivi très étroit en raison de la probabilité faible d'amélioration hépatique au cours du temps. Inversement, les patients répondeurs complets ont une probabilité très élevée de présenter une compensation hépatique complète.

Les répondeurs partiels ont une évolution qui se rapproche de celle des répondeurs complets avec tout de même une proportion d'amélioration de la fonction hépatique selon le score MELD de 68,4 % à 6 mois. Quel que soit le score utilisé, l'analyse clinicobiologique des répondeurs partiels confirme bien leur statut de patients « répondeurs » car leur évolution est très éloignée de celle des patients non répondeurs.

Plusieurs experts ont remis en question récemment le fait que la mortalité soit utilisée comme critère de jugement des études testant de nouvelles stratégies

thérapeutiques^{31, 32}. Notre étude permet d'associer de manière étroite l'évolution biologique à la réponse au traitement évaluée par le score de Lille, testé selon ses seuils ou de manière continue. Ainsi, une stratégie thérapeutique qui permettrait une amélioration numérique du score de Lille par rapport à un groupe contrôle se traduirait à la fois par une amélioration de la survie, mais également de la fonction hépatique.

VI. CONCLUSION

L'amélioration et la compensation de la fonction hépatique sont observées de manière très variable au cours des six mois suivant un épisode d'hépatite alcoolique sévère. La réponse au traitement est un déterminant majeur de la survie, mais également de l'amélioration clinico-biologique. Alors que les patients répondeurs complets aux corticoïdes ont une évolution clinique et biologique favorable, les patients répondeurs partiels et surtout non répondeurs complets ont une probabilité élevée d'être toujours décompensés après plusieurs mois. Ces patients doivent donc être suivis très attentivement. Le score de Lille permet de prédire l'amélioration clinique et biologique et constitue également un outil pour le développement thérapeutique futur.

VII. REFERENCES

1. Alcohol-attributable deaths and years of potential life lost--United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:866-70.
2. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997;41:845-50.
3. Teli MR, Day CP, Burt AD, et al. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995;346:987-90.
4. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193-9.
5. 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.
6. Naveau S, Giraud V, Borotto E, et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;25:108-11.
7. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, et al. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology* 1993;17:564-76.
8. Mendenhall CL. Alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol* 1981;10:417-41.
9. Becker U, Deis A, Sorensen TI, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23:1025-9.
10. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010;51:307-28.

11. 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.
12. Nguyen-Khac E, Cadranel J-F, Goichot B, et al. Severe acute alcoholic hepatitis (AAH) in France in 2008: nationwide survey results (AFEF, ANGH, SNFMI). *J Hepatol* 2010;52:S445.
13. Jinjuvadia R, Liangpunsakul S. Trends in Alcoholic Hepatitis-related Hospitalizations, Financial Burden, and Mortality in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:506-11.
14. Hamid R, Forrest E. Is histology required for the diagnosis of alcoholic hepatitis? A review of published randomized controlled trials. *Gut Pathog* 2011;60:A233.
15. Imperiale TF, O'Connor JB, McCullough AJ. Corticosteroids are effective in patients with severe alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3066-8.
16. Singh S, Murad MH, Chandar AK, et al. Comparative Effectiveness of Pharmacological Interventions for Severe Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;149:958-70 e12.
17. Louvet A, Thursz MR, Kim DJ, et al. Corticosteroids Reduce Risk of Death Within 28 Days for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis, Compared With Pentoxifylline or Placebo—a Meta-analysis of Individual Data From Controlled Trials. *Gastroenterology* 2018;155:458-468 e8.
18. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol* 2008;48:465-70.

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;60:255-60.
20. Everhart JE, Beresford TP. Liver transplantation for alcoholic liver disease: a survey of transplantation programs in the United States. *Liver Transpl Surg* 1997;3:220-6.
21. Veldt BJ, Laine F, Guillygomarc'h A, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* 2002;36:93-8.
22. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790-800.
23. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45:797-805.
24. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, et al. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1079-89.
25. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, et al. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:307-13.
26. Albers I, Hartmann H, Bircher J, et al. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:269-76.
27. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology* 1987;7:660-4.

28. Ali S, Hussain S, Hair M, et al. Comparison of Maddrey Discriminant Function, Child-Pugh Score and Glasgow Alcoholic Hepatitis Score in predicting 28-day mortality on admission in patients with acute hepatitis. *Ir J Med Sci* 2013;182:63-8.
29. Louvet A, Labreuche J, Artru F, et al. Combining Data From Liver Disease Scoring Systems Better Predicts Outcomes of Patients With Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:398-406 e8; quiz e16-7.
30. Louvet A, Labreuche J, Artru F, et al. Main drivers of outcome differ between short term and long term in severe alcoholic hepatitis: A prospective study. *Hepatology* 2017;66:1464-1473.
31. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018;69:154-181.
32. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology* 2016;150:785-90.
33. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, et al. Corticosteroids improve shortterm survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002; 36:480-7.

AUTEUR : Nom : LEMAITRE

Prénom : Elise

Date de Soutenance : Mardi 25 Septembre 2018

Titre de la Thèse : Etude prospective de l'incidence de la compensation de la fonction hépatique sur 6 mois dans l'hépatite alcoolique aiguë sévère traitée par corticoïdes

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Hépatogastro-entérologie

Mots-clés : Hépatite alcoolique aiguë, cirrhose, score MELD, score de Child-Pugh, score de Lille, transplantation hépatique.

Résumé :

Contexte : L'hépatite alcoolique aiguë (HAA) est une maladie sévère avec un taux de mortalité élevé. Les scores pronostiques comme le score de Lille permettent de prédire la mortalité à court terme mais très peu d'informations sont disponibles sur l'évolution de la fonction hépatique dans les mois suivant l'épisode aigu, notamment sur la persistance d'une décompensation hépatique

Objectifs : Notre objectif était de déterminer l'amélioration de la fonction hépatique dans les six mois suivant le diagnostic d'HAA sévère traitée par corticoïdes selon la réponse au traitement.

Méthodes : Les patients présentant une HAA sévère, définie par un score de Maddrey supérieur à 32, traitée par corticoïdes ont été inclus entre avril 2002 et avril 2018. Les données cliniques et biologiques ont été enregistrées prospectivement au cours des six mois suivant le diagnostic selon un calendrier prédéfini. La réponse au traitement était définie par le score de Lille. L'étude de la fonction hépatique s'est basée sur l'incidence cumulée de la compensation à 6 mois selon les scores MELD et de Child-Pugh, en prenant le décès comme événement compétitif.

Résultats : 507 patients ont été analysés. La survie à 6 mois est de $61,4 \pm 2,2\%$. L'incidence cumulée globale d'obtention d'un score de Child-Pugh ≤ 7 est de $35,6\%$ à 6 mois (IC_{95%} [31,2-40]) et celle d'un score MELD < 17 est de $56,5\%$ à 6 mois (IC_{95%} [51,8-60,9]). On observe une incidence plus élevée d'un score de Child-Pugh $\leq B7$ chez les patients présentant une réponse à la corticothérapie selon un score de Lille $< 0,45$ (HR 0,223, IC_{95%} [0,13 – 0,24], $p < 0,001$) par rapport aux non-répondeurs : $50,6 \pm 3,1 \%$ contre $14,2 \pm 2,8 \%$. De même, les patients répondeurs ont une probabilité d'avoir un score MELD à moins de 17 à 6 mois plus élevée que les non-répondeurs : $80,2 \pm 2,5 \%$ contre $24,7 \pm 3,4 \%$ ($p < 0,001$; HR 0,179, IC_{95%} [0,163 – 0,305]). La répartition en tertiles selon les seuils de 0,16 et 0,56 observe également une probabilité décroissante de compensation avec l'augmentation du score de Lille : $58,7 \pm 4,1 \%$ contre $38,3 \pm 4 \%$ contre $10,6 \pm 2,8\%$ pour le score de Child-Pugh ($p < 0,0001$) et $84 \pm 3,1 \%$ contre $68,3 \pm 3,8 \%$ contre $20,8 \pm 3,7 \%$ pour le score MELD ($p < 0,0001$).

Conclusion : L'incidence cumulée de la compensation clinique (score de Child-Pugh ≤ 7) n'est que de $35,6\%$ des cas à 6 mois alors que $56,5\%$ des patients ont un score MELD < 17 suggérant qu'ils ne sont plus en indication de transplantation hépatique. Le score de Lille prédit efficacement la survenue d'une compensation de la fonction hépatique, qui est observée chez la majorité des répondeurs complets. L'analyse du score de Lille permet dès le 7^e jour de prédire le décès mais également l'évolution clinicobiologique et d'adapter le suivi des patients.

Composition du Jury :

Président : Professeur Philippe MATHURIN

Directeur de Thèse : Professeur Alexandre LOUVET

Assesseurs : Professeur Sébastien Dharancy, Docteur Florent Artru, Docteur Amélie Nobécourt