



UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Étude prospective de l'incidence de la compensation de la
fonction hépatique après une hépatite alcoolique sévère traitée par
corticoïdes**

Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2024 à 18h00
au Pôle Recherche
par Marine Peuchot

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

Assesseurs :

Madame le Docteur Élise LEMAITRE

Madame le Docteur Line Carolle NTANDJA WANDJI

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 ABREVIATIONS

HA	Hépatite alcoolique
HAS	Hépatite alcoolique sévère
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
ABIC	Age-Bilirubin-International Normalized Ratio-Creatinine
IC _{95%}	Intervalle de confiance à 95%
HR	Hazard Ratio

TABLE DES MATIERES

RESUME	1
INTRODUCTION	3
I. ÉPIDEMIOLOGIE DES MALADIES HEPATIQUES LIEES A L'ALCOOL.....	3
II. HEPATITE ALCOOLIQUE : PRESENTATION CLINICO-BIOLOGIQUE ET METHODE DIAGNOSTIQUE.....	5
III. SCORES DE GRAVITE DE L'HEPATITE ALCOOLIQUE.....	7
IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	8
V. REPRISE DE CONSOMMATION D'ALCOOL ET EVOLUTION CLINIQUE.....	10
VI. OBJECTIFS DE L'ETUDE	11
MATERIELS ET METHODES.....	13
I. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	13
II. RECUEIL DES DONNEES.....	14
III. CRITERES DE JUGEMENTS	14
IV. ANALYSE STATISTIQUE	15
RESULTATS	18
I. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	18
II. SURVIE GLOBALE AU COURS DU SUIVI.....	21
III. ÉVALUATION DE LA FONCTION HEPATOCELLULAIRE DANS LA POPULATION.....	23
<i>Incidence cumulée de la compensation.....</i>	<i>23</i>
<i>Incidence cumulée de la décompensation ultérieure chez les sujets compensés</i>	<i>27</i>
DISCUSSION	29
CONCLUSION.....	33
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	34

RESUME

Introduction : L'hépatite alcoolique est une maladie grave, dont le traitement repose sur la corticothérapie et l'abstinence en boissons alcoolisées. Le score de Lille prédit la réponse au traitement, et ainsi la mortalité à court terme. Peu de données sont en revanche disponibles sur la mortalité à long terme de ces patients ou sur l'évolution de leur fonction hépatique.

Objectifs : L'objectif de notre étude est de déterminer l'évolution de la fonction hépatique à 2 ans après une hépatite alcoolique sévère, selon la réponse à la corticothérapie.

Méthodes : Les patients inclus étaient hospitalisés au CHRU de Lille entre avril 2002 et mai 2023 pour une hépatite alcoolique sévère, définie par un score de Maddrey ≥ 32 , et traités par corticoïdes. La réponse au traitement était définie par le score de Lille. Le suivi était prospectif pendant 2 ans selon un calendrier prédéfini, avec évaluation de la compensation définie par un score MELD < 17 ou un score de Child $\leq B7$, et recueil d'une éventuelle reprise de la consommation d'alcool de manière déclarative.

Résultats : 642 patients ont été analysés. La survie à 24 mois était de 47,3 +/- 2,1%, avec une mortalité plus importante la première année. A 24 mois, l'incidence cumulée de la compensation selon le score de Child était de 62,9 % (IC_{95%} : 58,0-67,3), et selon le score MELD de 64,0% (IC_{95%} : 59,6-67,9). L'incidence de la compensation était significativement plus élevée en cas de réponse à la corticothérapie, avec un HR à 0,19 (IC_{95%} : 0,14-0,26) selon le score MELD et à 0,22 (IC_{95%} : 0,15-0,32) selon le score de CHILD. Cette association significative est également observée selon les terciles du score

de Lille, $p < 0,0001$. Des analyses spécifiques complémentaires ont permis d'évaluer la décompensation ultérieure, dont l'incidence cumulée à 2 ans était de 40,2 % selon le score MELD (IC_{95%} : 33,1-47,1), et 30,1 % selon le score de CHILD (IC_{95%} : 24,2-36,2), et semblait liée à la reprise d'une consommation d'alcool, $p < 0,0001$.

Conclusion : La survenue d'une compensation après une hépatite alcoolique est significativement associée à la réponse à la corticothérapie évaluée par le score de Lille. Les patients non répondeurs ont une survie inférieure, mais également une probabilité moindre de compensation et donc un surrisque de mortalité de cause hépatique persistant à long terme. Un suivi hépatologique et addictologique étroit est donc nécessaire après une hépatite alcoolique.

INTRODUCTION

I. Épidémiologie des maladies hépatiques liées à l'alcool

La consommation excessive d'alcool constitue un problème de santé publique majeur. Selon le dernier rapport de l'OMS, elle était responsable en 2019 de 2,6 millions de décès dans le monde, soit 4,7% de l'ensemble des décès (1).

D'après les données de Santé Publique France de 2015, 41 000 décès seraient liés à une consommation excessive d'alcool (2), en faisant la 2^{ème} cause de mortalité évitable (3). La mortalité secondaire à une maladie hépatique liée à l'alcool était quant à elle estimée à 6780 décès (2).

La valeur repère de consommation d'alcool à risque pour la santé en général a été établie en 2017 à 10 verres d'alcool standard maximum par semaine quel que soit le sexe (correspondant à 100 grammes), sans dépasser 2 verres standard par jour, et avec des jours sans consommation au cours de la semaine (4).

Le risque de maladie hépatique liée à l'alcool est clairement documenté dans la littérature, avec une augmentation du risque relatif qui semble dose-dépendante, bien qu'imparfaitement linéaire (5). Le risque de développer une cirrhose est décrit comme significatif au-delà d'un seuil de 30 grammes par jour (6).

Le spectre des maladies hépatiques liées à une consommation chronique et excessive d'alcool est large, et représenté par différentes lésions histologiques de gravité différente. Plus de 95 % des buveurs excessifs développent une stéatose, mais seulement 35 % développent des formes plus sévères de lésions hépatiques, notamment une fibrose, une hépatite alcoolique, une cirrhose ou un carcinome hépato-cellulaire (7).

L'hépatite alcoolique est une entité spécifique caractérisée histologiquement par un infiltrat inflammatoire à prédominance de polynucléaires neutrophiles, une ballonnisation des hépatocytes, une stéatose macrovacuolaire, et la présence de corps de Mallory (8,9). Elle survient le plus souvent dans le cadre d'une maladie hépatique chronique sous-jacente (8,10).

Les lésions nécrotico-inflammatoires de l'hépatite alcoolique sont associées à une progression plus rapide vers la fibrose, jusqu'à la cirrhose dans 40% des cas (7,11). Le risque d'évolution vers la cirrhose augmente avec la répétition des épisodes d'HA non diagnostiqués chez les patients ayant une consommation excessive chronique (11).

Il semble que la fréquence de l'hépatite alcoolique tende à augmenter, bien que les données épidémiologiques précises sur le sujet soient rares. Au Danemark, de 1999 à 2008, l'incidence de l'hépatite alcoolique est passée de 37 à 46 par million pour les hommes et de 24 à 34 par million pour les femmes, en lien avec une augmentation de la consommation d'alcool (12). Une étude américaine a observé une augmentation significative du nombre d'hospitalisations pour HA entre 2002 et 2010 (de 0,66 à 0,83 % des admissions), mais une diminution significative de la mortalité des patients hospitalisés pour HA sur cette période, passant à 5,76% en 2010 contre 10,07% en 2002, soit une réduction du risque absolu de mortalité de 4,3% (13).

Une étude rétrospective française de 2008 s'est quant à elle intéressée à l'incidence de l'HA, répertoriée à l'aide de questionnaires transmis aux membres de sociétés savantes (AFEF, ANGH et SNFMI). L'incidence de l'HA en France à cette période était estimée à au moins 3 894 cas, dont 666 décès (14).

II. Hépatite alcoolique : présentation clinico-biologique et méthode diagnostique

L'hépatite alcoolique se manifeste par l'apparition rapide d'un ictère dans les 8 semaines précédentes, chez des patients ayant une consommation continue au-delà de 40g/j d'alcool pour les femmes, ou 60 g/j d'alcool pour les hommes, pendant 6 mois ou plus, avec moins de 60 jours d'abstinence avant l'apparition de l'ictère (15). La pathologie se développe principalement chez des patients qui consomment de l'alcool de manière excessive depuis plusieurs décennies (16).

Un interrogatoire précis doit être réalisé auprès du patient afin de pouvoir dater l'ictère, car son apparition récente et brutale est très évocatrice du diagnostic.

L'âge typique se situe entre 40 et 60 ans. Le sexe féminin est un facteur de risque indépendant d'hépatite alcoolique, bien que le nombre d'HA soit plus élevé chez les hommes, en lien avec une consommation d'alcool plus importante (16).

L'hépatite alcoolique sévère étant presque exclusivement développée chez des patients cirrhotiques, la symptomatologie fréquemment associée est représentée par la décompensation oedémato-ascitique et l'encéphalopathie hépatique. Des signes de sevrage en alcool peuvent également être présents, bien qu'il ne soit pas rare que certains patients aient interrompu leur consommation depuis quelques jours ou quelques semaines au moment du diagnostic.

Le bilan biologique montre une élévation de la bilirubine sérique totale ($> 3 \text{ mg/dL}$), à prédominance conjuguée, avec habituellement une cytolyse majoritaire sur les ASAT $> 50 \text{ UI/L}$, et un rapport ASAT/ALAT $> 1,5$. Les valeurs d'ASAT et d'ALAT sont $< 400 \text{ UI/L}$

(15). Il existe une diminution du TP associée à une augmentation de l'INR dans le contexte d'une insuffisance hépatique, ainsi qu'une hypoalbuminémie fréquente.

Un syndrome inflammatoire biologique est souvent mis en évidence, avec une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles, et une élévation de la CRP qui peut être présente en dehors de tout processus infectieux (8). Il conviendra cependant de réaliser de manière systématique un bilan exhaustif à la recherche d'un diagnostic différentiel, notamment d'une infection bactérienne par des prélèvements infectieux multiples, ou d'une infection virale par détermination de sérologies des virus hépatotropes et de la PCR VHE (17). Une imagerie hépatique (échographie ou imagerie en coupe) est également nécessaire afin d'éliminer un processus obstructif biliaire ou une infiltration tumorale par un carcinome hépatocellulaire.

La confirmation diagnostique de l'HA repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et histologiques par la réalisation d'une ponction biopsie hépatique. Cette dernière est préconisée chez les patients présentant une hépatite alcoolique sévère, et est la plupart du temps réalisée par voie transjugulaire, du fait de la coagulopathie et la présence habituelle d'ascite.

L'aspect histologique permet la confirmation du diagnostic et montre une ballonnisation des hépatocytes et la présence de corps de Mallory, ainsi qu'un infiltrat inflammatoire à prédominance de polynucléaires neutrophiles, souvent associé à une fibrose voire à une cirrhose (8).

III. Scores de gravité de l'hépatite alcoolique

L'HA est associée à une insuffisance hépatocellulaire variable, et est définie dans sa forme sévère par un score de Maddrey supérieur ou égal à 32 (18). Cette catégorie de patients est représentée par un important risque de mortalité, qui est estimé à un mois entre 30 à 50% (19).

D'autres scores peuvent être utilisés afin de prédire la mortalité à court terme, tels que le score MELD (20,21), le score ABIC (22), ou le score d'hépatite alcoolique de Glasgow (23).

Ces scores de gravité ont pour objectif de discriminer les patients plus graves, au pronostic plus sombre et qui devront éventuellement être orientés vers une transplantation hépatique. Le score MELD, initialement développé pour prédire la mortalité post TIPS, est actuellement validé pour prédire de la mortalité à court terme chez les patients présentant une cirrhose (24). Son calcul prend en compte les valeurs de la bilirubine totale, l'INR et la créatinine. Dans l'HA, un score MELD > 20 prédit une mortalité à 90 jours de 20 à 40 % (20).

Le score MELD ne prend pas en compte les paramètres en lien avec l'hypertension portale, contrairement au score de Child-Pugh. Ce dernier est calculé à partir du TP, de la bilirubine totale, de l'albumine, de la présence d'ascite, et de l'encéphalopathie hépatique. La classification du Child-Pugh s'étend de A5 à C15, le stade A correspondant à une maladie hépatique dite compensée, et les stades B et C à un état décompensé.

Ce score semble corrélé à la gravité de l'hépatite alcoolique dans la littérature, avec une mortalité précoce supérieure chez les patients ayant un Child-Pugh élevé (25).

IV. Prise en charge thérapeutique

L'hépatite alcoolique est la forme la plus sévère des lésions hépatiques en lien avec une consommation d'alcool. Les 2 piliers du traitement de cette pathologie sont l'abstinence en boissons alcoolisées (26), et l'administration d'un traitement par prednisolone à la posologie de 40 mg par jour en cas d'HA sévère.

La corticothérapie a été largement étudiée dans la littérature comme traitement de l'HAS, et de nombreux essais randomisés font état d'une diminution de la mortalité précoce chez les patients ayant bénéficié du traitement (18,27,28). Son effet bénéfique a été confirmé par plusieurs méta-analyses montrant une diminution de la mortalité à 28 jours chez des patients traités par corticothérapie en cas de score de Maddrey supérieur ou égal à 32 (29–31).

Dans environ 40% des cas, il n'est pas observé de réponse au traitement par corticothérapie, rendant le pronostic de ces patients particulièrement sombre, avec une mortalité à 6 mois estimée à 75% (32).

La corticothérapie étant associée à un surrisque infectieux notable, il semblait donc nécessaire d'identifier précocement les patients non répondeurs au traitement afin de limiter leur exposition, et ainsi le risque d'effets indésirables.

Un modèle spécifique, dénommé score de Lille, a été généré à l'aide d'une cohorte prospective sur 320 patients souffrant d'HA traitée par corticoïdes, permettant l'obtention d'un score de Lille fluctuant entre 0 et 1. Les six variables de ce score sont l'âge, la fonction rénale, l'albumine, le temps de Quick, la bilirubine totale, et l'évolution de la bilirubine totale à J7 de l'introduction du traitement. Une valeur seuil de 0,45 a été retenue

comme la meilleure pour classer les patients à haut risque de décès, déclarés comme non répondeurs à la corticothérapie (32).

Une méta-analyse de 2011 a permis d'affiner la prédiction, en déterminant des seuils de patients répondeurs complets (score de Lille $\leq 0,16$), répondeurs partiels (score de Lille 0,16 à 0,56) et répondeurs nuls (Lille $\geq 0,56$). Les corticoïdes ont eu un effet significatif sur la survie précoce chez les patients répondeurs complets et répondeurs partiels mais pas chez les répondeurs nuls (29).

Le traitement par corticoïdes est donc inutile en cas de score de Lille supérieur ou égal à 0,56, et doit être interrompu au 7^{ème} jour. Ces patients non répondeurs ont une mauvaise survie, ne dépassant pas 25 à 30% à 6 mois. En cas de réponse complète ou partielle, le traitement est poursuivi jusqu'au 28^{ème} jour (29).

L'hépatite alcoolique est donc une pathologie grave, à haut risque de mortalité à court terme, principalement chez les patients non répondeurs à la corticothérapie. L'accès de ces patients à une transplantation hépatique a cependant longtemps été impossible, en raison de l'absence de sevrage effectif de 6 mois en boissons alcoolisées (33).

Une attente d'un délai de 6 mois chez ces patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère semblait cependant peu éthique, du fait d'un risque de décès important avant l'accès à la transplantation. Il a donc été suggéré, pour des patients très sélectionnés présentant un premier événement de maladie hépatique, une évaluation pour un accès précoce à la transplantation hépatique.

Une étude pilote de 2011 a sélectionné des patients de 7 centres, n'ayant eu aucun épisode antérieur d'hépatite alcoolique, qui avaient des scores de 0,45 ou plus selon le

modèle de Lille, et avec un bon étayage familial. Cette étude a prouvé que dans cette population, la transplantation hépatique précoce améliorait la survie, avec un maintien du bénéfice dans les 2 ans de suivi (34). Des études plus récentes, notamment une étude américaine rétrospective publiée en 2018 et une étude prospective multicentrique française publiée en 2022, ont permis de confirmer ce bénéfice de survie (35,36).

Cette procédure permet actuellement un accès précoce à la transplantation hépatique chez certains patients hautement sélectionnés, non répondeurs à la corticothérapie.

V. Reprise de consommation d'alcool et évolution clinique

L'impact de la reprise de la consommation d'alcool après un épisode d'HA a été étudié dans 2 études, parues dans Hepatology en 2017. La première étude retrouvait une survie significativement meilleure à long terme, sur un suivi médian de 55 mois, en cas d'abstinence complète en consommation d'alcool sur un total de 142 patients (37).

La seconde était une étude prospective réalisée dans notre centre qui s'est intéressée à la survie à court et à long terme dans l'hépatite alcoolique sévère, et a permis d'identifier la rechute d'alcool comme associée à la mortalité à long terme uniquement. A court terme, les facteurs pronostiques déterminants semblent être la fonction hépatique à la phase initiale de la prise en charge, et la réponse thérapeutique (38).

En termes de survie, il semble donc que deux périodes doivent être distinguées : une période à court terme (six premiers mois) durant laquelle le pronostic est très majoritairement lié à la réponse au traitement et à la gravité de la maladie initiale (38,39)

et une période à long terme (après 6 mois), durant laquelle la réponse à la corticothérapie joue un rôle moins important, alors que l'essentiel du pronostic est lié à la reprise d'alcool.

Il faut souligner que la plupart des études randomisées et des études de cohorte ont utilisé la survie comme critère de jugement principal, alors que très peu de données sont disponibles sur l'évolution des paramètres cliniques et biologiques sous traitement. La recompensation de l'hépatopathie après décompensation fait désormais partie des critères de jugement d'intérêt recommandés par la conférence de consensus de Baveno VII (40). Parmi les paramètres cliniques devant être mieux étudiés à l'avenir, les experts de la conférence ont mentionné le temps nécessaire à une recompensation mais aussi l'étude des décompensations ultérieures. Contrairement aux maladies virales B et C pour lesquelles plusieurs études sont disponibles, très peu de données sont publiées concernant la maladie du foie liée à l'alcool en général et l'hépatite alcoolique sévère en particulier. Une étude autrichienne portant sur 204 patients avec décompensation (41) a montré que les patients développant une recompensation de l'hépatopathie avaient une meilleure survie et que cette probabilité était plus élevée en cas de sevrage en alcool. Cette étude est toutefois limitée en termes d'effectifs et de données évolutives.

VI. Objectifs de l'étude

Les critères de jugements des différentes études qui traitent de l'HA concernent le plus souvent la survie brute, ce seul paramètre semble trop restrictif pour évaluer l'effet pharmacologique d'un traitement, et de nouveaux critères de jugement clinique sont à développer, notamment comme recommandé par un panel d'experts de l'hépatite alcoolique dans un travail collaboratif (15).

L'objectif de cette étude est donc de déterminer l'évolution de la fonction hépatique au cours des deux premières années de suivi après un épisode d'hépatite alcoolique sévère traitée par corticoïdes, ainsi que l'impact de la reprise de la consommation d'alcool, en prenant en compte l'état de compensation de la maladie hépatique et l'amélioration de la fonction hépatocellulaire à l'aide du score de Child-Pugh et du score MELD.

MATERIELS ET METHODES

I. Caractéristiques de la population

Les données de tous les patients présentant une HAS admis dans le service des Maladies de l'appareil digestif du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille ont été recueillies de manière prospective entre avril 2002 et mai 2023.

Tous les patients présentaient un ictère de moins de 3 mois dans un contexte de consommation excessive d'alcool, et le diagnostic était posé par un faisceau d'arguments évidents cliniques et biologiques, après avoir éliminé un diagnostic différentiel par la réalisation d'un bilan infectieux exhaustif, viral et bactérien, et d'une imagerie hépatique.

Les patients étaient exclus s'ils présentaient un 2^{ème} épisode d'HA ou une HA sur greffon, en cas de diagnostic incertain, ou en l'absence de traitement par corticoïdes.

La confirmation du diagnostic était basée sur les données d'une ponction biopsie hépatique, selon les critères histologiques détaillés ci-dessus. L'HA était considérée comme sévère au-delà d'un score de Maddrey à 32.

Les patients inclus ont bénéficié d'une corticothérapie pour une durée de 7 jours, par prise per os de prednisolone à la posologie de 40 mg par jour. Le score de Lille était calculé après 7 jours de traitement, afin de définir la réponse thérapeutique.

En cas de score inférieur ou égal à 0,16, le patient était considéré comme répondeur complet. En cas de score entre 0,16 et 0,56, la réponse était partielle. Les autres patients étaient non répondeurs. La corticothérapie était poursuivie jusqu'au 28^{ème} jour chez les patients en réponse partielle ou complète. 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 leur évolution biologique.

II. Recueil des données

Les données ont été recueillies de manière prospective, selon le calendrier suivant : 1^{er}, 3^{ème}, 7^{ème}, 14^{ème}, 21^{ème}, et 28^{ème} jour, puis 2^{ème}, 3^{ème}, 6^{ème}, 9^{ème}, 12^{ème}, 18^{ème}, et 24^{ème} mois. Les informations étaient recueillies lorsque les patients étaient hospitalisés, ou à l'occasion de consultations programmées. Les dates de suivi permettaient d'évaluer l'état de compensation clinique et biologique de la maladie hépatique, ainsi qu'une éventuelle reprise de la consommation d'alcool.

Les données concernant le décès des patients ont parfois été recueillies en contactant la famille du patient, son médecin traitant, ou sa mairie de naissance. En cas de décès en hospitalisation, les causes de décès des patients ont été récupérées auprès des services concernés.

III. Critères de jugements

Le critère de jugement principal retenu était l'incidence cumulée à 24 mois de la compensation de la fonction hépatique, définie par un score de Child-Pugh inférieur ou égal à B7 et par un score MELD inférieur à 17. Le choix de ces seuils a été guidé par des précédentes études ayant montré que les patients classés B7 au score de Child-Pugh présentaient une meilleure survie et une meilleure évolution que les patients avec un

score \geq B8 (42,43). Le choix du seuil de 17 pour le MELD est basé sur l'étude de 2005 qui montre un bénéfice à la transplantation hépatique au-delà de ce seuil (44).

Les critères de jugement secondaires étaient l'impact du score de Lille dans l'obtention d'une première compensation, et l'incidence cumulée de la décompensation ultérieure chez les patients compensés. Nous nous sommes secondairement intéressés dans le cadre d'analyses spécifiques à l'impact de la consommation d'alcool sur la première compensation, puis sur la décompensation ultérieure.

IV. Analyse statistique

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane (intervalle interquartile, IQR) et les variables catégorielles sont exprimées en nombre (pourcentage). Nous avons estimé l'incidence cumulée du premier événement de compensation (défini d'abord comme la première visite de suivi avec un MELD <17 et ensuite comme la première visite de suivi avec un CHILD ≤ 7) en utilisant l'approche de Prentice et Kalbfleisch pour tenir compte du décès et de la transplantation hépatique comme événements concurrents ; les valeurs MELD ou CHILD manquantes, ont été imputées par la dernière valeur disponible (approche LOCF) dans l'analyse principale, sauf en cas de données manquantes consécutives où le patient a été censuré à partir de la dernière information disponible (**Figure 1**). De même, chez les patients ayant présenté une compensation, nous avons estimé l'incidence cumulée de la première nouvelle décompensation (définie d'abord comme la première visite de suivi avec un MELD ≥ 17 et ensuite comme la première visite de suivi avec un CHILD >7) en utilisant l'approche de Prentice et Kalbfleisch pour prendre en compte le décès et la transplantation hépatique comme événement concurrent ; dans

cette analyse, la date de départ était la date de la première visite avec compensation **(Figure 1)**.

Nous avons comparé les incidences cumulées en fonction des réponses au traitement évaluées par le score de Lille (en tant que variable binaire selon la valeur seuil de 0,45 ou en tant que variables à trois niveaux selon les valeurs seuils de 0,16 et 0,56) en utilisant le test de Gray ; le rapport des risques instantanés des sous-distributions (subhazard ratio, sHR) a été estimé à partir du modèle univarié de Fine-Gray comme mesure d'association. Nous avons également étudié le score de Lille comme une variable continue et calculé le sHR pour chaque augmentation de 0,1 point du score de Lille. Dans un but étiologique (et non prédictif), nous avons évalué l'association entre le score de Lille et le risque de compensation à l'aide de modèles de régression de Cox à cause spécifique.

Enfin, nous avons évalué l'association de la rechute en consommation d'alcool (traitée comme une variable binaire selon le seuil de consommation d'alcool de 30 g/j ou comme une variable à 4 niveaux selon les seuils de consommation d'alcool de 1, 30 et 60 g/j) avec le risque de compensation et de nouvelle décompensation dans des modèles de régression de Cox à cause spécifique. La reprise de l'alcool a été traitée comme une covariable dépendante du temps dans les modèles de régression de Cox spécifiques à une cause en utilisant toutes les mesures de consommation d'alcool après le traitement disponible. Ce modèle tient compte de l'évolution de la rechute de consommation d'alcool dans le temps : pour chaque événement d'intérêt (compensation ou nouvelle décompensation), les valeurs actuelles de consommation d'alcool des sujets présentant l'événement d'intérêt ont été comparées aux valeurs actuelles de consommation d'alcool

de tous les autres patients à risque (en vie sans événement d'intérêt et non perdus de vue) au moment de l'événement d'intérêt. Étant donné que les mesures de la consommation d'alcool n'étaient pas disponibles pour les 28 premiers jours de suivi, une analyse de type « landmark » a été effectuée au 28^{ème} jour. L'hypothèse des risques proportionnels des modèles de Fine-Gray et des modèles de Cox a été évaluée en examinant les résidus de Schönfeld.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, 2011) et une p-value < 0.05 (test bilatéral) a été considérée comme significative.

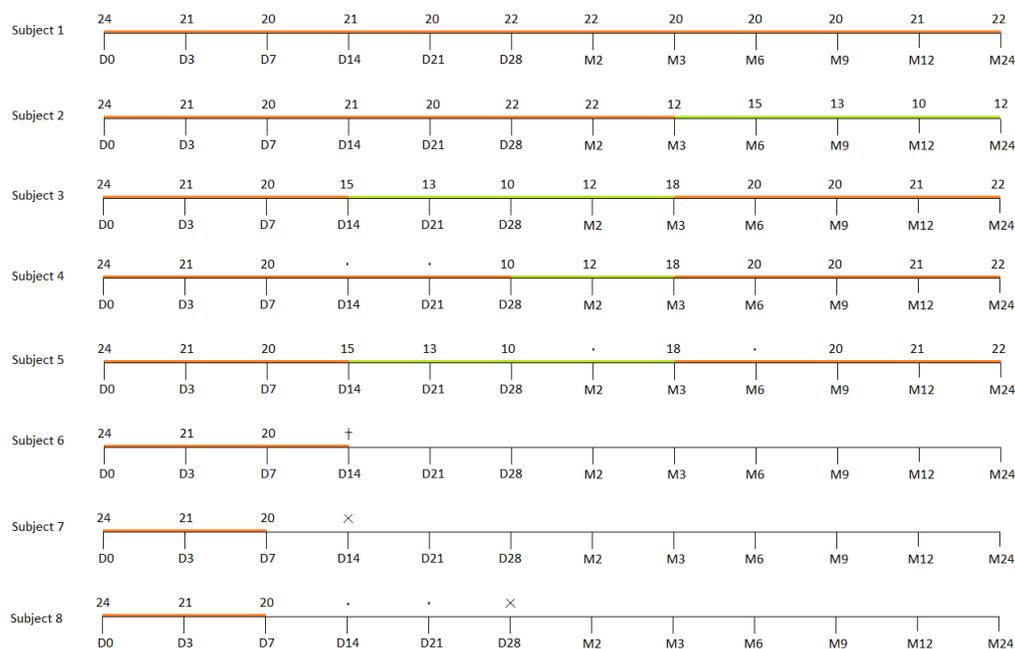


FIGURE 1 : EXEMPLES DE CLASSIFICATION DES SUJETS COMPENSES (LIGNE VERTE) SELON LA MESURE MELD (< 17) OU DECOMPENSES (LIGNE ORANGE)) POUR ESTIMER L'INCIDENCE CUMULEE DE LA PREMIERE COMPENSATION ET DE LA DECOMPENSATION ULTERIEURE.

Sujet 3 → 1^{ère} analyse de survie : codé 1 pour l'évènement (compensation), temps d'évènement de 14 jours. 2^{ème} analyse de survie : codé 1 pour l'évènement (décompensation), avec temps d'évènement de 76 jours (jour de visite 14 comme date d'origine, et M3 comme date de l'évènement)

Sujet 4 → 1^{ère} analyse de survie : codé 1 pour l'évènement (compensation), temps d'évènement de 28 jours. 2^{ème} analyse de survie : codé 1 pour l'évènement (décompensation), avec temps d'évènement de 62 jours (jour de visite 28 comme date d'origine, et M3 comme date de l'évènement)

RESULTATS

I. Caractéristiques des patients

Notre population à l'inclusion comprenait 749 patients hospitalisés pour HA. Cent sept d'entre eux au total ont été exclus pour les raisons suivantes : 10 patients dont le diagnostic était incertain, 16 patients présentaient un 2^e épisode d'HA et avaient déjà été inclus lors du 1^{er} épisode, 1 patient présentait une HA sur greffon, 4 patients avaient des données manquantes pour le calcul des scores à l'inclusion, 74 patients n'ont pas reçu de corticothérapie (56 sont décédés avant traitement, dont un patient d'emblée en défaillance multiviscérale, 17 se sont améliorés spontanément, 1 patient a été transplanté en procédure accélérée dans le cadre du protocole Quicktrans (36)), et 2 patients ont été exclus pour causes autres. Au total, 642 patients ont été inclus de manière prospective. Le diagramme de flux est représenté à la **Figure 2**.

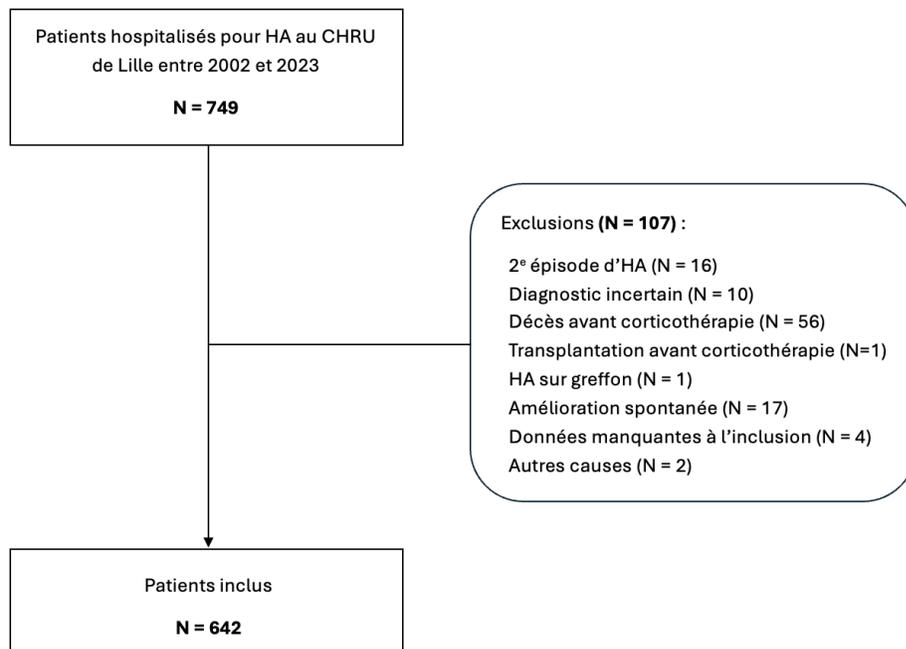


FIGURE 2 : DIAGRAMME DE FLUX

Notre population comprenait majoritairement des hommes (61,8 %). L'âge médian était de 50,5 ans. Les valeurs médianes à l'admission concernant le TP, l'INR et l'albumine étaient respectivement de 40%, 1,8 et 26,7 g/L. Le score MELD médian à l'admission était de 24,6 et le score de Child-Pugh de C11. Un score de Lille médian au 7^e jour était de 0,297, avec un taux de patients répondeurs à la corticothérapie de 62%. Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le **Tableau 1**.

Variables	Valeurs
Age, ans	50,5 [43,1 – 56,9]
Sexe masculin, %	61,8
Leucocytes, /mm ³	11 015 [7 992 – 15 265]
PNN, /mm ³	8 400 [5 225 – 12 000]
TP, %	40 [31 – 48]
Temps de Quick, sec	21,6 [18,8 – 26,5]
INR	1,8 [1,6 – 2,26]
ASAT, UI/L	110 [84 – 148]
Albumine, g/L	26,7 [23,3 – 30,3]
Bilirubine totale, mg/L	181 [107 – 278]
Bilirubine conjuguée, mg/L	125 [68 – 203]
Différence de bilirubine totale J0-J7, mg/L	+ 26,9 [- 2,7 – + 60,3]
CRP, mg/L	32,5 [19 – 46,5]
Créatinine, mg/L	8 [6 – 12]
Score MELD	24,6 [21,5 – 28,9]
Score de CHILD – Pugh	11 [10 – 12]
Score de Lille	0,297 [0,092 – 0,688]
Patients répondeurs (score de Lille ≤ 0,45), %	62
Score de Maddrey	63,1 [45 – 86,8]

TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION.

A l'exception du sexe et du taux de patients répondeurs, les valeurs sont données en médiane avec intervalle interquartile.

Le **Tableau 2** présente l'évolution des scores MELD et Child-Pugh au cours du suivi, ainsi que la reprise de la consommation d'alcool après le 28^{ème} jour. On remarque une amélioration progressive de la médiane du score de Child, avec une première valeur médiane à B7 au 3^{ème} mois. Il en est de même pour le score MELD, avec un score médian inférieur à 17 dès le 2^{ème} mois de suivi.

Temps de suivi	Exposés au risque	Décès	Transplantation	MELD	CHILD	Reprise de consommation d'alcool	
				Median (IQR) [n]	Median (IQR) [n]	>0 g/l (n, %)	Median (IQR)*
Jour 0	642	0	0	24.7 (21.6 à 28.7) [642]	11 (10 à 12) [640]	NA	
Jour 3	640	3	0	22.6 (19.3 à 27.4) [539]	11 (10 à 12) [430]	NA	
Jour 7	630	14	2	22.1 (18.6 à 26.3) [598]	10 (9 à 12) [535]	NA	
Jour 14	609	38	2	20.7 (16.9 à 26.5) [480]	10 (9 à 11) [393]	NA	
Jour 21	570	71	5	19.3 (15.7 à 25.6) [412]	10 (8 à 11) [345]	NA	
Jour 28	531	96	15	17.3 (13.9 à 23.2) [411]	10 (8 à 11) [365]	NA	
M2	428	170	37	15.1 (11.8 à 19.2) [307]	8 (6 à 10) [275]	62/360 (17.2)	55 (40 à 100)
M3	395	193	42	13.5 (10.4 à 17.1) [288]	7 (7 à 10) [260]	61/333 (18.3)	60 (50 à 100)
M6	347	228	43	11.6 (8.6 à 15.5) [264]	6 (5 à 8) [243]	75/293 (25.6)	60 (40 à 100)
M9	314	249	48	11.6 (8.5 à 14.9) [197]	6 (5 à 7) [183]	63/245 (25.7)	50 (30 à 100)
An 1	297	259	51	10.6 (8.3 à 14.2) [200]	5 (5 à 7) [189]	71/229 (31.0)	80 (40 à 120)
An 2	222	305	54	9.1 (7.5 à 11.5) [135]	5 (5 à 6) [126]	54/165 (32.7)	60 (40 à 100)

* données rapportées pour les patients ayant repris une consommation d'alcool (>0 g/l)

TABLEAU 2 : DONNEES DE SUIVI DE LA COHORTE

II. Survie globale au cours du suivi

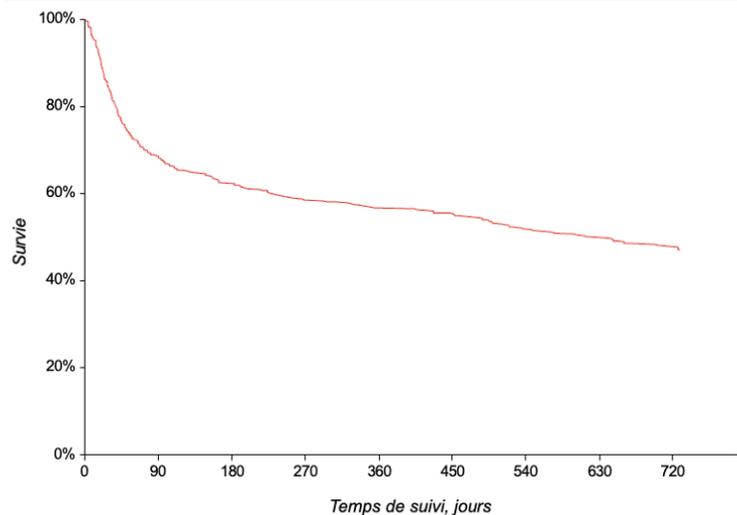
La survie globale à 12 mois était de 56,6 % +/- 2,05 %, et la survie globale à 24 mois était de 47,3% +/- 2,1%.

En prenant en compte le seuil de 0,45 du score de Lille, la survie globale chez les patients répondeurs était à 12 mois de 72,1% +/- 2,4%, et à 24 mois de 60,9% +/- 2,7%. Chez les patients non répondeurs, la survie à 12 et 24 mois était respectivement de 30,3% +/- 3,4%, et de 24,2% +/- 3,3%. La différence de survie à deux ans était très significative ($p < 0,0001$).

La division de la réponse thérapeutique selon les tertiles du score de Lille (seuils de 0,16 et 0,56) confirmait également les différences de survie à 2 ans qui étaient respectivement, chez les patients :

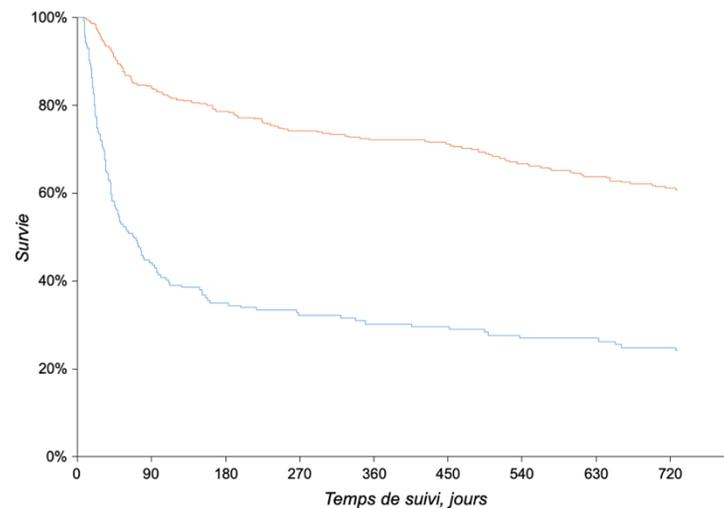
- Répondeurs complets : de 76,7% +/- 3%, et de 64,05% +/- 3,5%,
- Répondeurs partiels : de 61,3% +/- 3,5%, et de 52,5% +/- 3,7%,
- Répondeurs nuls : de 27,4% +/- 3,7%, et de 21,2% +/- 3,5%, $p < 0,0001$.

Les courbes de survie sont rapportées dans la **Figure 3**.



Exposés au risque

642 394 347 315 299 284 257 241 225

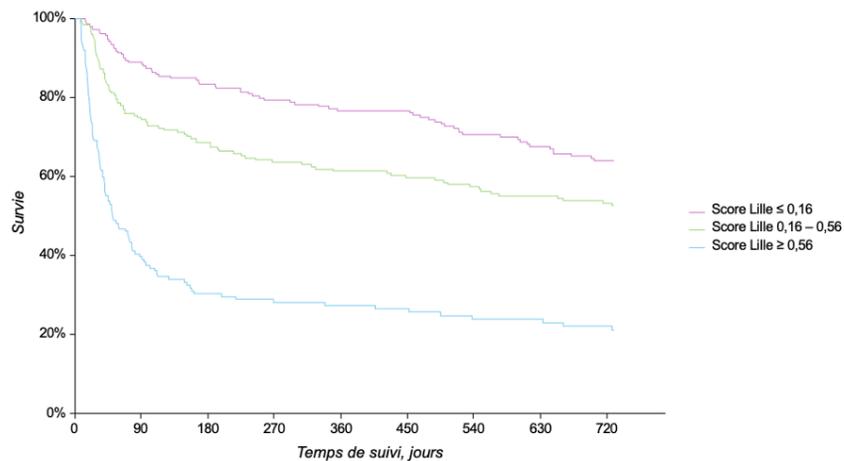


Exposés au risque

Répondeurs	368	301	272	250	240	231	209	194	182
Non répondeurs	226	79	62	55	49	46	41	40	35

3A : SURVIE DE TOUTE LA COHORTE

3B : AU SEUIL DE 0,45 DU SCORE DE LILLE



Exposés au risque

Répondeurs complets	210	182	166	152	144	139	125	115	107
Répondeurs partiels	198	143	127	115	111	106	99	92	86
Répondeurs nuls	186	56	43	39	35	32	28	27	24

3C : SELON LES TERTILES DU SCORE DE LILLE

FIGURE 3 : SURVIE GLOBALE DE LA COHORTE A 24 MOIS DE SUIVI

III. Évaluation de la fonction hépatocellulaire dans la population

Incidence cumulée de la compensation

1. Évaluation de la compensation dans la cohorte et impact du score de Lille

Sur l'ensemble de la population, l'incidence cumulée de la compensation à 24 mois est de 64,0% (IC_{95%} : 59,6-67,9) selon le score MELD (<17) et de 62,9 % (IC_{95%} : 58,0-67,3) selon le score de CHILD (≤B7). On met en évidence que l'obtention d'une première compensation de la fonction hépatique survient principalement dans la première année, et notamment dans les 3 premiers mois, avec une incidence cumulée de la compensation à 3 mois à 56,9% selon le score MELD (IC_{95%} : 52,6-60,9), et à 43,7 % selon le score de CHILD (IC_{95%} : 39,1- 48,2). Ces données sont rapportées dans la **Figure 4**.

En classant les patients selon le seuil de 0,45 du score de Lille, on notait une association significative entre la première compensation de la maladie hépatique et la réponse à la corticothérapie. La non-réponse (score de Lille ≥ 0,45) est significativement associée à un taux moindre de compensation et un HR à 0,19 (IC_{95%} : 0,14-0,26) selon le score MELD et à 0,22 (IC_{95%} : 0,15-0,32) selon le score de CHILD (p < 0,0001, **Figures 5A et 5C**).

En affinant les critères d'analyse en distinguant les patients répondeurs complets, répondeurs partiels, ou non répondeurs, selon les seuils de score de Lille de 0,16 et 0,56, on retrouve une incidence plus forte de la compensation pour les patients répondeurs complets que pour les répondeurs partiels ou les non répondeurs (p < 0,0001) selon les 2 scores. Ces données sont rapportées dans les **Figures 5B et 5D** :

- Chez les patients répondeurs partiels, HR à 0,60 (IC_{95%} : 0,47-0,76) selon le score MELD, et HR à 0,61 (IC_{95%} : 0,48-0,77) selon le score de CHILD,
- Chez les patients répondeurs nuls, HR à 0,12 (IC_{95%} : 0,08-0,18) selon le score MELD, et HR à 0,16 (IC_{95%} : 0,10-0,24) selon le score de CHILD,

En considérant le score de Lille en valeur continue, chaque augmentation de 0,1 du score de Lille était associée à un HR de la compensation de 0,76 (IC_{95%} : 0,72-0,80), $p < 0,0001$ selon le score MELD, et à un HR de 0,78 (IC_{95%} : 0,74-0,82), $p < 0,0001$ selon le score de CHILD. Le score de Lille (traité comme une variable catégorielle ou en continue) reste associé au risque de compensation dans un modèle de Cox à cause spécifique, avec des mesures d'HR comparables ($p < 0,0001$).

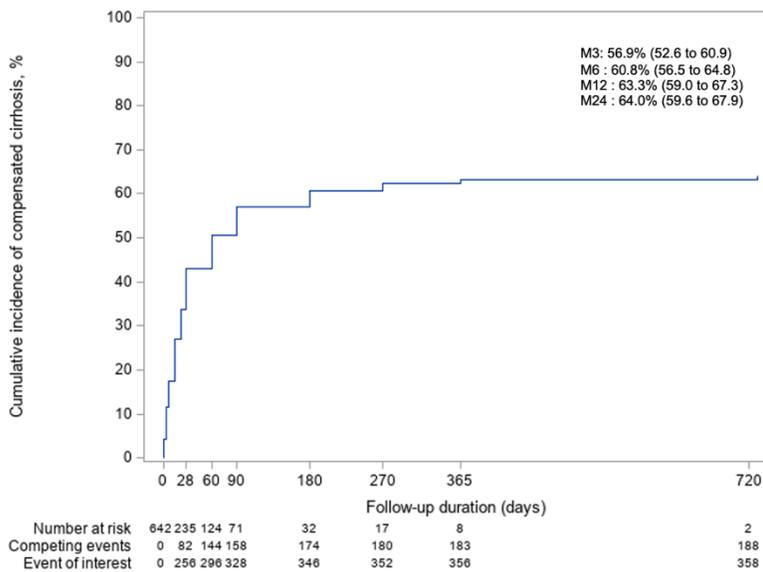


FIG. 4A : INCIDENCE CUMULEE DE LA COMPENSATION SELON LE SCORE MELD

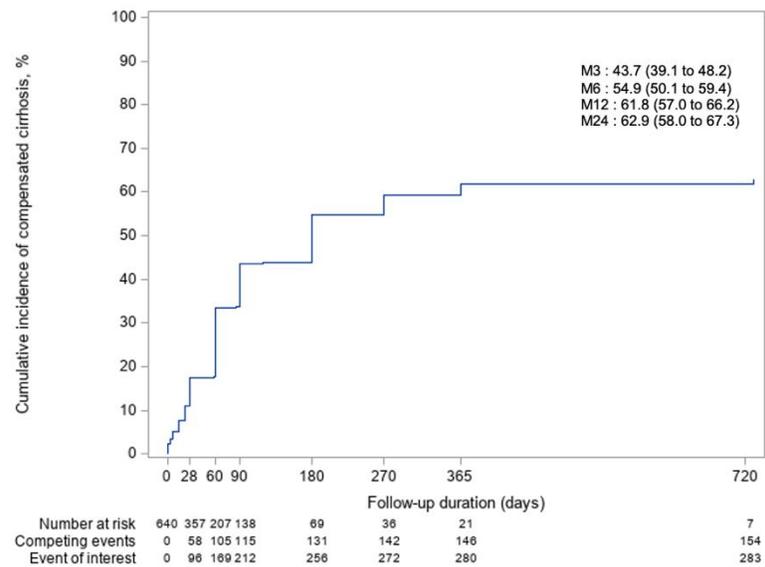
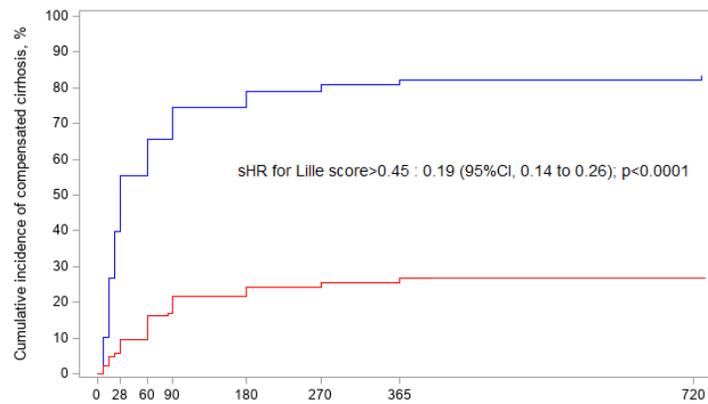


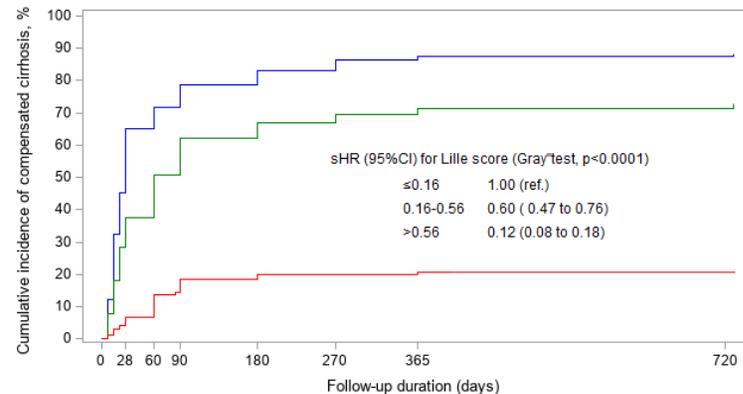
FIG. 4B : INCIDENCE CUMULEE DE LA COMPENSATION SELON LE SCORE DE CHILD

FIGURE 4 : INCIDENCE CUMULEE DE LA COMPENSATION A 24 MOIS DE TOUTE LA COHORTE



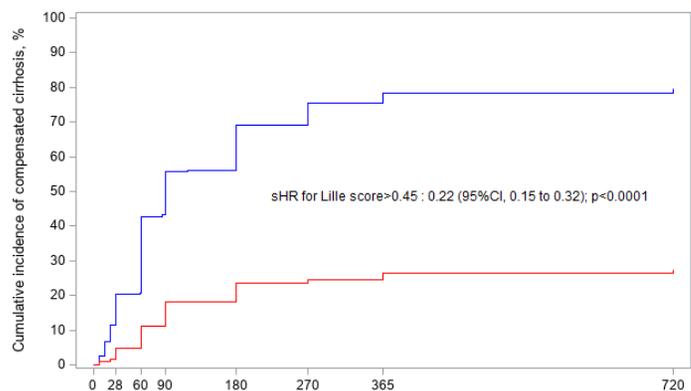
Lille score		0	28	60	90	180	270	365	720
≤0.45	Number at risk	310	113	66	36	20	10	6	1
	Competing events	0	10	28	30	33	36	37	40
	Event of interest	0	161	188	211	221	225	227	229
>0.45	Number at risk	217	108	49	28	10	5	1	0
	Competing events	0	63	105	114	127	130	132	133
	Event of interest	0	19	31	40	44	46	48	48

FIG.5A : SELON LE MELD, AU SEUIL DE 0,45 DU SCORE DE LILLE



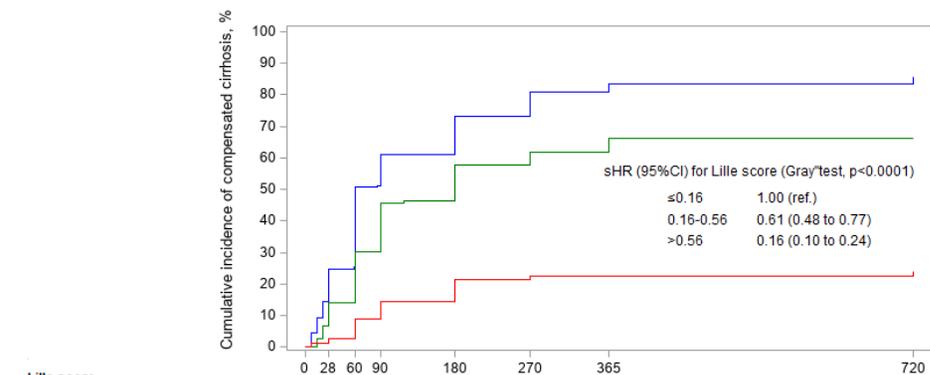
Lille score		0	28	60	90	180	270	365	720
≤0.16	Number at risk	178	53	34	19	11	3	1	1
	Competing events	0	3	11	12	13	15	15	16
	Event of interest	0	109	119	129	135	138	139	140
0.16-0.56	Number at risk	170	81	46	25	13	10	4	0
	Competing events	0	13	26	28	32	34	35	37
	Event of interest	0	60	79	94	100	103	105	106
>0.56	Number at risk	179	87	35	10	6	4	1	0
	Competing events	0	57	96	104	115	117	119	120
	Event of interest	0	11	21	28	30	30	31	31

FIG.5B : SELON LE MELD, SELON LES TERTILES DU SCORE DE LILLE



Lille score		0	28	60	90	180	270	365	720
≤0.45	Number at risk	353	238	142	99	50	25	13	3
	Competing events	0	7	21	24	32	38	41	47
	Event of interest	0	65	129	164	198	213	219	221
>0.45	Number at risk	214	108	57	33	17	11	8	4
	Competing events	0	44	75	81	89	93	95	97
	Event of interest	0	8	17	25	31	32	34	35

FIG. 5C : SELON LE CHILD, AU SEUIL DE 0,45 DU SCORE DE LILLE



Lille score		0	28	60	90	180	270	365	720
≤0.16	Number at risk	201	129	73	52	27	12	6	1
	Competing events	0	3	7	9	13	15	17	20
	Event of interest	0	45	87	103	121	131	134	138
0.16-0.56	Number at risk	0	8	22	24	30	36	37	40
	Competing events	0	24	48	70	86	91	96	96
	Event of interest	191	133	84	55	29	17	9	4
>0.56	Number at risk	175	84	42	25	11	7	5	2
	Competing events	0	40	67	72	78	81	82	84
	Event of interest	0	4	11	16	22	23	23	24

FIG.5D : SELON LE CHILD, SELON LES TERTILES DU SCORE DE LILLE

FIGURE 5 : INCIDENCE CUMULEE DE LA COMPENSATION SELON LE SCORE DE LILLE

2. Impact de la consommation d'alcool sur la compensation

Afin d'évaluer l'association éventuelle entre reprise de consommation d'alcool et compensation de la fonction hépatique, une analyse spécifique a été réalisée chez les sujets vivants sans compensation au 28ème jour.

Pour le score MELD (<17), nous n'avons pas observé d'association significative entre la reprise de la consommation (qu'elle soit analysée de manière binaire selon le seuil de 30 g/j ou en 4 catégories) et la première compensation.

Pour le score de CHILD (\leq B7), l'association n'était pas significative en considérant la reprise d'alcool en 4 catégories. On notait en revanche une association inverse significative entre la compensation et la reprise d'alcool considérée de manière binaire (HR=0,62, p=0,024), et chez les buveurs excessifs au-delà de 60 grammes (HR=0,59, p=0,029). Ces données sont rapportées dans le **tableau 3** et sont toutefois à pondérer en raison des faibles effectifs.

	Évènements / patients- mois exposés au risque	Hazard Ratio [IC 95%]	p		Évènements / patients- mois exposés au risque	Hazard Ratio [IC 95%]	p
Reprise d'alcool en valeur binaire				Reprise d'alcool en valeur binaire			
< 30 g/j	88 / 534	1,00		< 30 g/j	165 / 982	1,00	
≥ 30 g/j	14 / 102	1,04 [0,63 ; 1,70]	0,88	≥ 30 g/j	22 / 300	0,62 [0,41 ; 0,94]	0,024
Reprise d'alcool en 4 catégories			0,22	Reprise d'alcool en 4 catégories			0,065
0 g/j	86 / 521	1,00		0 g/j	159 / 875	1,00	
1-29 g/j	2 / 13	0,82 [0,24 ; 2,74]	0,75	1-29 g/j	6 / 107	0,58 [0,27 ; 1,22]	0,15
30-59 g/j	5 / 18	1,96 [0,98 ; 3,91]	0,06	30-59 g/j	5 / 72	0,61 [0,27 ; 1,37]	0,23
≥ 60 g/j	9 / 84	0,82 [0,44 ; 1,50]	0,51	≥ 60 g/j	17 / 228	0,59 [0,37 ; 0,95]	0,029

SELON LE SCORE MELD

SELON LE SCORE DE CHILD

TABLEAU 3 : ASSOCIATION ENTRE COMPENSATION ET REPRISE DE L'ALCOOL

Incidence cumulée de la décompensation ultérieure chez les sujets compensés

1. Évaluation de la décompensation ultérieure dans la cohorte

Chez les patients compensés, on met en évidence une incidence à 2 ans d'une nouvelle décompensation de 40,2 % selon le seuil de 17 du score MELD (IC_{95%} : 33,1-47,1), et 30,1 % selon le seuil B7 du score de CHILD (IC_{95%} : 24,2-36,2).

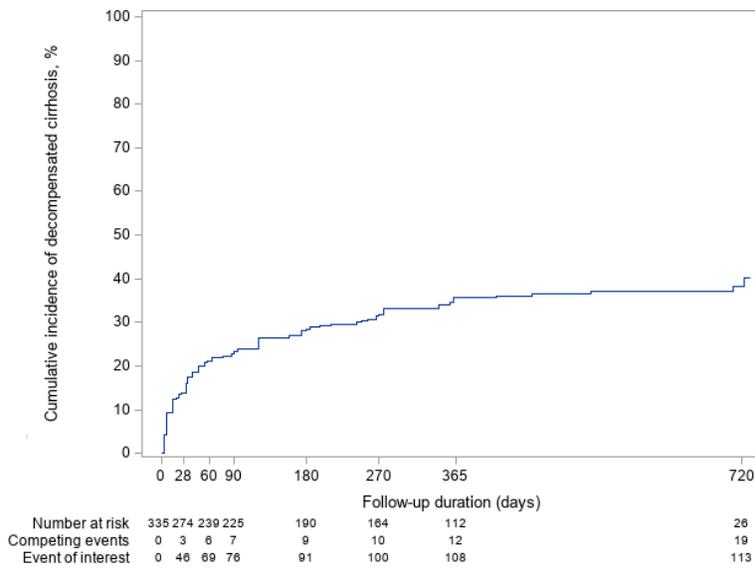


FIG. 6A : INCIDENCE CUMULEE DE LA DECOMPENSATION SELON LE SCORE MELD

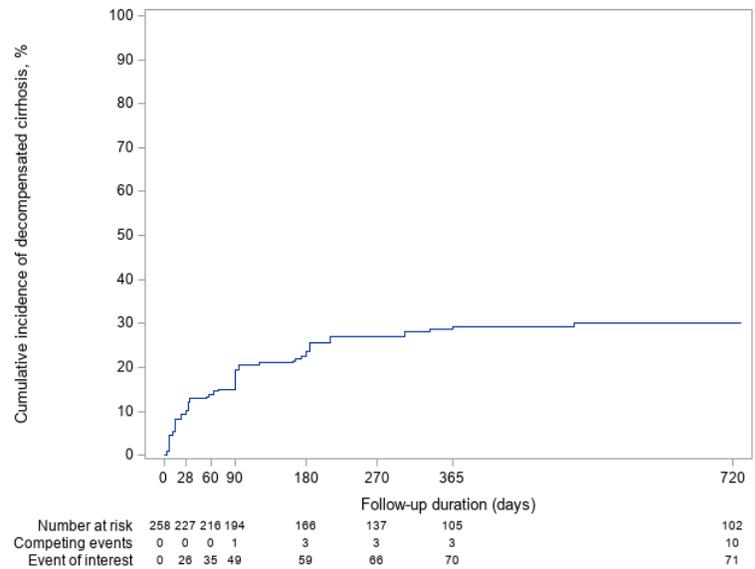


FIG. 6B : INCIDENCE CUMULEE DE LA DECOMPENSATION SELON LE SCORE DE CHILD

FIGURE 6 : INCIDENCE CUMULEE DE LA DECOMPENSATION A 24 MOIS DE TOUTE LA COHORTE

2. Impact de la consommation d'alcool sur une nouvelle décompensation

Une analyse spécifique a été réalisée pour évaluer l'impact de la consommation d'alcool chez les sujets compensés sur une nouvelle décompensation. On observait une association fortement significative entre la reprise de la consommation d'alcool et une

nouvelle décompensation, avec un HR à 4,31 (IC_{95%} : 2,73-6,80) pour l'analyse selon le score MELD, et à 3,43 (IC_{95%} : 1,93-7,05) pour l'analyse selon le score de CHILD.

En affinant les seuils de consommation d'alcool en 4 catégories, on mettait en évidence une association fortement significative du risque de décompensation avec la reprise d'alcool, avec $p < 0,0001$ selon le score MELD, et à 0,0004 selon le score de Child.

On constatait ainsi une augmentation graduelle du risque de nouvelle décompensation de la maladie hépatique en fonction de la quantité en cas de reprise d'une consommation, avec une association d'autant plus significative que la quantité d'alcool était importante (au-delà de 60 g/j, $p < 0,0001$ selon le score de CHILD et le score MELD), mais ces résultats restent à pondérer en raison des faibles effectifs.

	Évènements / patients- mois exposés au risque	Hazard Ratio [IC 95%]	<i>p</i>		Évènements / patients- mois exposés au risque	Hazard Ratio [IC 95%]	<i>p</i>		
Reprise d'alcool en valeur binaire				Reprise d'alcool en valeur binaire					
< 30 g/j	35 / 2759	1,00	< 0,0001	< 30 g/j	27 / 2440	1,00	< 0,0001		
≥ 30 g/j	32 / 652	4,31 [2,73 ; 6,80]		≥ 30 g/j	18 / 453	3,43 [1,93 ; 7,05]			
Reprise d'alcool en 4 catégories			< 0,0001	Reprise d'alcool en 4 catégories			0,0004		
0 g/j	33 / 2579	1,00	0,90	0 g/j	25 / 2340	1,00	0,34		
1-29 g/j	2 / 179	0,92 [0,23 ; 3,60]		1-29 g/j	2 / 101	1,86 [0,52 ; 6,60]			
30-59 g/j	4 / 129	3,15 [1,14 ; 8,65]		0,026	30-59 g/j	3 / 87		3,28 [1,12 ; 9,56]	0,029
≥ 60 g/j	28 / 524	4,51 [2,81 ; 7,25]		< 0,0001	≥ 60 g/j	15 / 365		3,60 [1,94 ; 6,68]	< 0,0001

SELON LE SCORE MELD

SELON LE SCORE DE CHILD

TABLEAU 4 : ASSOCIATION ENTRE DECOMPENSATION ET REPRISSE DE L'ALCOOL

DISCUSSION

L'association entre la corticothérapie et la mortalité après une hépatite alcoolique a bien été décrite dans la littérature. Les premières études sur le sujet montraient surtout une diminution de la mortalité précoce chez les patients traités par corticoïdes (18,27,28,31), notamment chez les patients répondeurs au traitement après développement du score de Lille (29,32). Les données sur la mortalité à long terme sont plus rares. Une méta-analyse sur 11 études et 2111 patients confirmait une diminution de la mortalité précoce après traitement par corticoïdes, mais pas à 6 mois de suivi, sans toutefois différencier les patients répondeurs ou non selon le score de Lille (30).

L'analyse de survie de notre cohorte confirme la mortalité accrue dans la première année après l'épisode d'HA, et principalement dans les 3 premiers mois. On met également en évidence une survie significativement plus importante à 24 mois chez les patients répondeurs à la corticothérapie.

Si nous nous intéressons à la cirrhose liée à l'alcool dans sa globalité, en dehors des cas spécifiques d'hépatite alcoolique, des études plus anciennes avaient déjà montré cette mortalité précoce. Une étude de 2002 s'est intéressée à la survie sans transplantation de 74 patients décompensés Child C, et à l'évolution de leur fonction hépatocellulaire. La survie cumulée à 6 mois, puis à 1, 2 et 3 ans, était respectivement de 56%, 36%, 35% et 24%, et il était mis en évidence une amélioration du score de Child dans les 3 premiers mois chez 66% des patients abstinents (45).

Dans notre cohorte, l'incidence cumulée de la compensation hépatique à 2 ans était de 62,9 % pour tous les patients ayant présenté une hépatite alcoolique sévère, avec

une compensation survenant majoritairement dans les 3 premiers mois. La compensation était significativement associée au score de Lille, confirmant la valeur pronostique de ce score déjà décrite dans la littérature (32).

Le moindre taux de compensation chez les patients non répondeurs à la corticothérapie laisse supposer un surrisque de mortalité persistant en lien avec l'hépatopathie dans cette catégorie de patients, et l'importance d'une évaluation précoce à la transplantation hépatique. A 2 ans de suivi, 36% des patients de la cohorte présentaient toujours un score MELD supérieur à 17, seuil témoignant du bénéfice théorique à la transplantation hépatique (44).

La forte corrélation entre le score de Lille et la survie globale d'une part et la compensation de la fonction hépatique d'autre part indique que le score de Lille peut être considéré comme un marqueur indirect pertinent dans les études cliniques et pourrait donc représenter un critère de jugement à un temps précoce. De même, étant donné que les experts (15) ont proposé de ne pas se limiter à la survie brute comme critère de jugement des essais testant de nouvelles stratégies thérapeutiques, notre étude donne pour la première fois des données clinicobiologiques évolutives sur une cohorte importante de patients avec HA sévère. Elle souligne également que l'évolution de la fonction hépatique au cours du temps est un paramètre clinique pertinent.

L'abstinence en boissons alcoolisées est bien décrite dans la littérature comme étant le deuxième pilier du traitement de l'hépatite alcoolique (26,46). Certaines études se sont intéressées à la reprise de consommation sur la survie de ces patients, et celle-ci ne semblait pas associée à la mortalité à court terme (38), mais l'issue à long terme était en revanche corrélée à la reprise de la consommation d'alcool (37,38).

Nous nous sommes donc intéressés à l'impact de la consommation d'alcool sur la fonction hépatocellulaire, et nous ne retrouvons pas de lien significatif entre la reprise de l'alcool et la compensation initiale. En revanche, on note une association forte entre la reprise de l'alcool et la décompensation ultérieure chez les patients compensés, avec un lien d'autant plus significatif que les doses d'alcool quotidiennes étaient élevées, notamment en cas de consommation supérieure à 60 g/jour. Ces données confirment celles d'une cohorte française de patients présentant une cirrhose compensée liée à la consommation d'alcool (47) qui avait observé un lien statistique proportionnel fort entre reprise d'alcool et survenue ultérieure de décompensation hépatique ou de décès.

Les données de la littérature sur l'impact de la consommation d'alcool sur la survie à long terme semblent donc se confirmer dans notre étude, puisque la reprise d'une consommation d'alcool induit un surrisque de mortalité en lien avec un taux plus important de décompensation de la fonction hépatique.

Notre étude confirme ainsi la place centrale de l'arrêt complet de la consommation d'alcool pour maintenir une compensation de la fonction hépatocellulaire, et rejoint en ce sens les dernières recommandations de Baveno VII de 2021, qui définissent une maladie hépatique compensée par l'amélioration soutenue de la fonction hépatocellulaire, clinique comme biologique, et par l'élimination du facteur étiologique primaire, notamment de la consommation d'alcool.

Cette notion a par la suite été reprise par une équipe autrichienne, qui a recensé les différentes études qui mettaient en évidence une recompensation de la fonction hépatique après correction du facteur étiologique (41), mettant ainsi en évidence le

caractère prédominant de l'arrêt de l'alcool pour obtenir une amélioration de la fonction hépatocellulaire.

Les forces de notre étude sont représentées par une bonne puissance, en lien avec un effectif important de patients, et par son caractère prospectif. Nous nous sommes intéressés à l'évolution de la fonction hépatique sur un suivi prolongé de 2 ans, ce qui est rare dans la littérature sur ce sujet.

On peut cependant critiquer le biais déclaratif concernant la reprise de la consommation d'alcool, et des critères plus objectifs comme des questionnaires standardisés pourraient être pertinents. Ces derniers n'étaient pas disponibles dans notre cohorte, pas plus que les nouveaux marqueurs biologiques de consommation d'alcool comme le phosphatidyléthanol sanguin ou l'éthylglucuronide urinaire.

Les résultats de notre étude sont proches de ceux de la littérature concernant la réponse à la corticothérapie et l'impact sur la survie, et permettent également d'évaluer l'impact de ce traitement sur l'évolution de la fonction hépatocellulaire. Pour une évaluation encore plus optimale du risque de mortalité dans cette catégorie de patients, d'autres études pourraient être nécessaires, notamment par l'utilisation de scores combinés comme le score de Lille combiné au MELD.

CONCLUSION

L'hépatite alcoolique est une pathologie grave, dont la compensation et la survie dans les 2 années suivant l'événement dépendent de deux déterminants majeurs. Le score de Lille est un élément clé de la survie à court comme à long terme, et de la compensation de la fonction hépatique, qui survient en règle générale de manière précoce. Les patients non répondeurs à la corticothérapie ont une mortalité significativement augmentée, et les patients vivants non répondeurs conservent pour la plupart une fonction hépatique décompensée associée à un surrisque de mortalité de cause hépatique, suggérant ainsi la nécessité d'un suivi très étroit en vue d'une éventuelle évaluation à la transplantation hépatique.

Le deuxième déterminant de l'évolution de la maladie est la reprise de consommation d'alcool, fortement associée à une récurrence de décompensation de la fonction hépatique et donc au risque de mortalité dans le suivi à long terme.

Un suivi hépatologie et addictologique régulier doit donc être poursuivi après un épisode d'hépatite alcoolique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Global status report on alcohol and health and treatment of substance use disorders [Internet]. [cité 8 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240096745>
2. SPF. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, 19 février 2019, n°5-6 [Internet]. [cité 8 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-19-fevrier-2019-n-5-6>
3. Guérin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. *European Journal of Public Health*. 1 août 2013;23(4):588-93.
4. SPF. De nouveaux repères de consommation d'alcool pour limiter les risques sur sa santé. [Internet]. [cité 8 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/de-nouveaux-reperes-de-consommation-d-alcool-pour-limiter-les-risques-sur-sa-sante>
5. Becker U, Deis A, Sørensen TI, Grønbaek M, Borch-Johnsen K, Müller CF, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology*. mai 1996;23(5):1025-9.
6. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut*. déc 1997;41(6):845-50.
7. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*. nov 2011;141(5):1572-85.
8. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 25 juin 2009;360(26):2758-69.
9. MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis*. août 1986;6(3):221-32.
10. O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ, Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. janv 2010;51(1):307-28.
11. Mathurin P, Beuzin F, Louvet A, Carrié-Ganne N, Balian A, Trinchet JC, et al. Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 mai 2007;25(9):1047-54.
12. Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999-2008: a nationwide population based cohort study. *J Hepatol*. avr 2011;54(4):760-4.
13. Jinjavadia R, Liangpunsakul S, Translational Research and Evolving Alcoholic Hepatitis Treatment Consortium. Trends in Alcoholic Hepatitis-related Hospitalizations, Financial Burden, and Mortality in the United States. *J Clin Gastroenterol*. juill 2015;49(6):506-11.
14. Nguyen-Khac E, Cadranel JF, Goichot B, Denis J, Bronowicki JP, Thevenot T, et al. 1152 SEVERE ACUTE ALCOHOLIC HEPATITIS (AAH) IN FRANCE IN 2008: NATIONWIDE SURVEY RESULTS (AFEF, ANGH, SNFMI). *Journal of Hepatology - J HEPATOL*. 1 avr 2010;52.
15. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, Kamath PS, Lucey M, Mathurin P, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology*.

avr 2016;150(4):785-90.

16. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*. janv 1997;25(1):108-11.

17. A L, F W, H C, S D, A H, V CD, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* [Internet]. août 2009 [cité 8 juill 2024];137(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19445945/>

18. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. août 1978;75(2):193-9.

19. Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ, Degott C, Bedossa P, Erlinger S, et al. Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology*. juin 1996;110(6):1847-53.

20. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KVN, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*. févr 2005;41(2):353-8.

21. Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. mai 2005;42(5):700-6.

22. Dominguez M, Rincón D, Abraldes JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. nov 2008;103(11):2747-56.

23. Forrest EH, Evans CDJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut*. août 2005;54(8):1174-9.

24. Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. mars 2007;45(3):797-805.

25. Ali S, Hussain S, Hair M, Shah AA. 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*. mars 2013;182(1):63-8.

26. Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. avr 2015;12(4):231-42.

27. Carithers RL, 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*. 1 mai 1989;110(9):685-90.

28. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Théodore C, Chaput JC, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 20 févr 1992;326(8):507-12.

29. 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*. févr 2011;60(2):255-60.

30. Louvet A, Thursz MR, Kim DJ, Labreuche J, Atkinson SR, Sidhu SS, 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*. août 2018;155(2):458-468.e8.

31. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL, Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, et al. Corticosteroids improve short-term 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.* avr 2002;36(4):480-7.

32. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, 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.* juin 2007;45(6):1348-54.

33. Addolorato G, Bataller R, Burra P, DiMartini A, Graziadei I, Lucey MR, et al. Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease. *Transplantation.* mai 2016;100(5):981-7.

34. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 10 nov 2011;365(19):1790-800.

35. Lee BP, Mehta N, Platt L, Gurakar A, Rice JP, Lucey MR, et al. Outcomes of Early Liver Transplantation for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology.* août 2018;155(2):422-430.e1.

36. Louvet A, Labreuche J, Moreno C, Vanlemmens C, Moirand R, Féray C, et al. Early liver transplantation for severe alcohol-related hepatitis not responding to medical treatment: a prospective controlled study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* mai 2022;7(5):416-25.

37. Altamirano J, López-Pelayo H, Michelena J, Jones PD, Ortega L, Ginès P, et al. Alcohol abstinence in patients surviving an episode of alcoholic hepatitis: Prediction and impact on long-term survival. *Hepatology.* déc 2017;66(6):1842-53.

38. Louvet A, Labreuche J, Artru F, Bouthors A, Rolland B, Saffers P, et al. Main drivers of outcome differ between short term and long term in severe alcoholic hepatitis: A prospective study. *Hepatology.* nov 2017;66(5):1464-73.

39. 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.* août 2015;149(2):398-406.e8; quiz e16-17.

40. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* avr 2022;76(4):959-74.

41. Reiberger T, Hofer BS. The Baveno VII concept of cirrhosis recompensation. *Dig Liver Dis.* avr 2023;55(4):431-41.

42. 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(4):660-4.

43. Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* avr 1989;24(3):269-76.

44. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant.* févr 2005;5(2):307-13.

45. Veldt BJ, Lainé F, Guillygomarc'h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol.* janv 2002;36(1):93-8.

46. Liver EA for the S of the. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *Journal of Hepatology.* 1 août 2012;57(2):399-420.

47. Louvet A, Bourcier V, Archambeaud I, d'Alteroche L, Chaffaut C, Oberti F, et al. Low alcohol consumption influences outcomes in individuals with alcohol-related compensated cirrhosis in a French multicenter cohort. *J Hepatol.* mars 2023;78(3):501-12.



AUTEUR : Nom : PEUCHOT

Prénom : Marine

Date de soutenance : 20 septembre 2024

Titre de la thèse : Étude prospective de l'incidence de la compensation de la fonction hépatique après une hépatite alcoolique sévère traitée par corticoïdes

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Médecine

DES + FST/option : Hépato-gastro-entérologie

Mots-clés : Hépatite alcoolique, score de Lille, cirrhose, score MELD, score de CHILD.

Résumé :

Introduction : L'hépatite alcoolique est une maladie grave, dont le traitement repose sur la corticothérapie et l'abstinence en boissons alcoolisées. Le score de Lille prédit la réponse au traitement, et ainsi la mortalité à court terme. Peu de données sont en revanche disponibles sur la mortalité à long terme de ces patients ou sur l'évolution de leur fonction hépatique.

Objectifs : L'objectif de notre étude est de déterminer l'évolution de la fonction hépatique à 2 ans après une hépatite alcoolique sévère, selon la réponse à la corticothérapie.

Méthodes : Les patients inclus étaient hospitalisés au CHRU de Lille entre avril 2002 et mai 2023 pour une hépatite alcoolique sévère, définie par un score de Maddrey ≥ 32 , et traités par corticoïdes. La réponse au traitement était définie par le score de Lille. Le suivi était prospectif pendant 2 ans selon un calendrier prédéfini, avec évaluation de la compensation définie par un score MELD < 17 ou un score de Child $\leq B7$, et recueil d'une éventuelle reprise de la consommation d'alcool de manière déclarative.

Résultats : 642 patients ont été analysés. La survie à 24 mois était de 47,3 +/- 2,1%, avec une mortalité plus importante la première année. A 24 mois, l'incidence cumulée de la compensation selon le score de CHILD était de 62,9 % (IC_{95%} : 58,0-67,3), et selon le score MELD de 64,0% (IC_{95%} : 59,6-67,9). L'incidence de la compensation était significativement plus élevée en cas de réponse à la corticothérapie, avec un HR à 0,19 (IC_{95%} : 0,14-0,26) selon le score MELD et à 0,22 (IC_{95%} : 0,15-0,32) selon le score de CHILD. Cette association significative est également observée selon les terciles du score de Lille, $p < 0,0001$. Des analyses spécifiques complémentaires ont permis d'évaluer la décompensation ultérieure, dont l'incidence cumulée à 2 ans était de 40,2 % selon le score MELD (IC_{95%} : 33,1-47,1), et 30,1 % selon le score de CHILD (IC_{95%} : 24,2-36,2), et semblait liée à la reprise d'une consommation d'alcool, $p < 0,0001$.

Conclusion : La survenue d'une compensation après une hépatite alcoolique est significativement associée à la réponse à la corticothérapie évaluée par le score de Lille. Les patients non répondeurs ont une survie inférieure, mais également une probabilité moindre de compensation et donc un surrisque de mortalité de cause hépatique persistant à long terme. Un suivi hépatologique et addictologique étroit est donc nécessaire après une hépatite alcoolique.

Composition du Jury :

Président : Professeur Philippe MATHURIN

Assesseurs : Docteur Élise LEMAITRE, Docteur Line Carolle NTANDJA WANDJI

Directeur de thèse : Professeur Alexandre LOUVET