

# Hépatite alcoolique aiguë sévère

E. Nguyen-Khac, D. Chatelain, H. Houchi, V. Lloyd

*L'hépatite alcoolique aiguë sévère a une mortalité spontanée de 35 à 40 % au premier mois. Le diagnostic est évoqué en présence d'une consommation chronique et excessive d'alcool, un ictère récent, une insuffisance hépatique, une fonction discriminante de Maddrey supérieure ou égale à 32, puis confirmé par une histologie hépatique. Le traitement avec les corticostéroïdes ou la pentoxifylline est recommandé en première ligne, associé au soutien nutritionnel et à l'abstinence d'alcool. Les corticostéroïdes améliorent la survie à court et moyen termes. La réponse au traitement est jugée au septième jour par une baisse de la bilirubine ou un modèle de Lille inférieur à 0,56, permettant de prédire une survie supérieure par rapport aux patients non répondeurs. Pour les non-répondeurs, le switch en deuxième ligne avec la pentoxifylline est inefficace, ainsi que l'utilisation du système Mars®. Dans cette situation, la transplantation hépatique améliore très significativement la survie à six mois par rapport à un groupe témoin historique selon une étude pilote. D'autres essais thérapeutiques en première ligne ont montré l'inefficacité des antioxydants seuls, ainsi que l'usage des anti-TNF- $\alpha$  (anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ ). Ceux-ci sont même délétères, générant une surmortalité infectieuse chez les patients ayant une hépatite alcoolique sévère. L'association pentoxifylline-corticostéroïdes n'apporte pas de gain de survie. Une bithérapie corticostéroïdes plus N-acétylcystéine (stratégie anti-inflammatoires plus antioxydants) améliore la survie à un mois et à deux mois par rapport aux corticostéroïdes seuls, représentant une option en traitement de première ligne.*

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés** : Hépatite alcoolique ; Maddrey ; Corticostéroïdes ; N-acétylcystéine ; Bithérapie ; Pentoxifylline ; Modèle Lille ; GAHS score ; MELD ; Addiction alcool

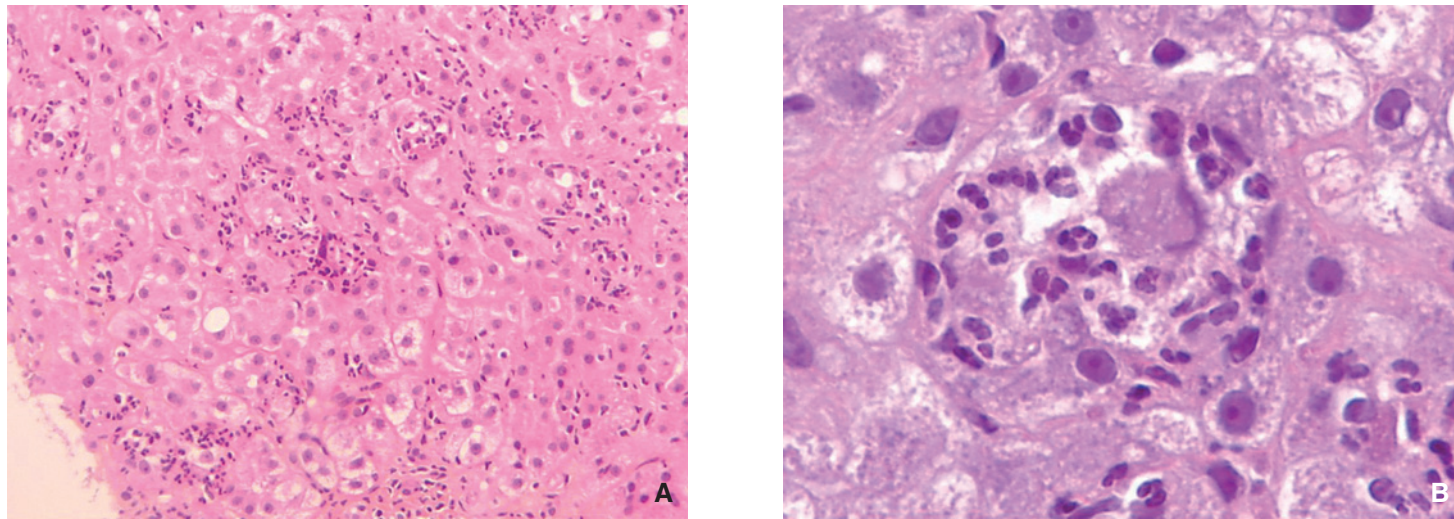
## Plan

■ Introduction	1
■ Physiopathologie de l'hépatite alcoolique	2
■ Scores pronostiques de l'hépatite alcoolique sévère	2
■ Confirmation histologique de l'hépatite alcoolique	3
■ Traitement de première ligne de l'hépatite alcoolique sévère	4
Arrêt de la consommation d'alcool et soutien nutritionnel	4
Corticostéroïdes	4
Pentoxifylline	4
■ Évaluation de l'efficacité du traitement	4
■ Améliorer les résultats du traitement de l'hépatite alcoolique sévère	5
Essais thérapeutiques de première ligne	5
Essais thérapeutiques de deuxième ligne	5
■ Conclusions	6

## ■ Introduction

L'hépatite alcoolique est une maladie multifactorielle, survenant dans le contexte d'une consommation excessive et

chronique d'alcool. Elle peut être associée à la stéatose, à la fibrose hépatique et à la cirrhose. On décrit une forme paucisymptomatique, avec une élévation discrète des transaminases et/ou de la bilirubine, sans insuffisance hépatique et réversible à l'arrêt de la consommation d'alcool. À l'inverse, la forme sévère d'hépatite alcoolique (aussi appelée hépatite alcoolique aiguë sévère) a une expression clinique plus bruyante avec un ictère clinique d'apparition rapide, une insuffisance hépatique traduisant une cirrhose sous-jacente très fréquente et un pronostic vital engagé à court et moyen termes. La prévalence des lésions histologiques d'hépatite alcoolique, définies habituellement par une infiltration de polynucléaires neutrophiles (PNN) au contact d'hépatocytes en cours de nécrose ou d'apoptose, est de 18 à 20 %<sup>[1-3]</sup>. L'incidence de la maladie est en revanche peu connue. Dans une étude danoise, l'incidence annuelle de l'hépatite alcoolique était de 46 par million d'habitants pour les hommes et de 34 par million d'habitants pour les femmes, en augmentation sur les dix dernières années<sup>[4]</sup>. En France, une enquête nationale réalisée en 2008 avait rapporté 3804 cas d'hépatite alcoolique sévère, déclarés par 130 centres hospitaliers<sup>[5]</sup>. La mortalité de l'hépatite alcoolique à 28 jours était de 15 % dans l'étude danoise<sup>[4]</sup>. Dans les groupes témoins des essais thérapeutiques, la mortalité à 28 jours des patients ayant une forme sévère et non traités par corticostéroïdes était comprise entre 34,9 et 44 %<sup>[6-25]</sup>. Cette revue est focalisée sur la prise en charge de la forme d'hépatite alcoolique sévère.



**Figure 1.** Histologie hépatique d'une hépatite alcoolique. Infiltration de polynucléaires neutrophiles autour d'hépatocytes en cours de nécrose ou d'apoptose. Microscopie optique : HES (hématoxyline éosine safran) grossissement  $\times 10$  HES, grossissement  $\times 40$  (avec l'aimable autorisation du Dr Chatelain, service d'anatomie pathologique, CHU d'Amiens) (A,B).

## ■ Physiopathologie de l'hépatite alcoolique

Les points clés de la physiopathologie de l'hépatite alcoolique sont le stress oxydatif lié au métabolisme hépatique de l'éthanol, la baisse du glutathion mitochondrial, l'augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale avec le passage du lipopolysaccharide (LPS) dans la circulation portale, l'activation de l'immunité innée, l'infiltration hépatique par les PNN, la mort de l'hépatocyte et la prédisposition génétique.

L'éthanol est métabolisé par l'hépatocyte en acétaldéhyde par l'alcool déshydrogénase cytosolique (ADH), et accessoirement par le cytochrome P450 dans le microsomes, ou encore par la catalase dans les peroxysomes. Cette étape génère un stress oxydatif avec la production d'espèces réactives à l'oxygène (ROS) [26,27], la peroxydation lipidique, et une diminution du glutathion mitochondrial et de la S-adenosine méthionine [28]. L'acétaldéhyde est responsable de dommages cellulaires, formant avec des protéines ou de l'acide désoxyribonucléique (ADN) de néoantigènes [29]. L'acétaldéhyde est ensuite transformé dans la mitochondrie en acétate, qui donnera finalement en dehors de l'hépatocyte dans d'autres organes du dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ). Dans ce contexte d'alcoolisation chronique, la baisse du stock intra-mitochondrial de glutathione (GSH) est démontrée dans les modèles animaux [30], attribuée à un défaut de transport du GSH du cytosol vers la mitochondrie [31]. Ce déficit en GSH précède les lésions hépatiques chez la souris exposée à l'alcool [28]. Les conséquences sont une baisse des capacités antioxydantes hépatocytaires, le GSH mitochondrial étant un mécanisme majeur de détoxification de l'excès de peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) et des radicaux libres. Il a également été suggéré qu'une baisse du GSH mitochondrial pourrait rendre l'hépatocyte plus sensible au *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) induisant la mort cellulaire [32,33].

Parallèlement, la cellule de Kupffer est stimulée [34] par les lipopolysaccharides (LPS/endotoxémie), constituant principal de la membrane externe des bacilles à Gram négatif, en provenance du tube digestif dont la perméabilité est augmentée en situation d'alcoolisation chronique [35]. Le LPS circule avec sa protéine porteuse de la *LPS binding protein* (LBP) et vient interagir sur les récepteurs CD14 et TLR4 de la cellule de Kupffer [36]. Son activation induit la production de ROS, de cytokines pro-inflammatoires et de TNF- $\alpha$ . Des données récentes suggèrent également une activation de la cellule de Kupffer par le complément C3 et C5 [37,38]. Le TNF- $\alpha$  induit des lésions hépatiques par l'intermédiaire de deux récepteurs membranaires TNFR1 et TNFR2. Le récepteur TNFR1 a un rôle prédominant, comme le montre l'absence de lésion hépatique chez la souris knockout TNFR1 exposée à l'alcool [39]. À l'inverse, l'activation de la cellule de Kupffer produit un

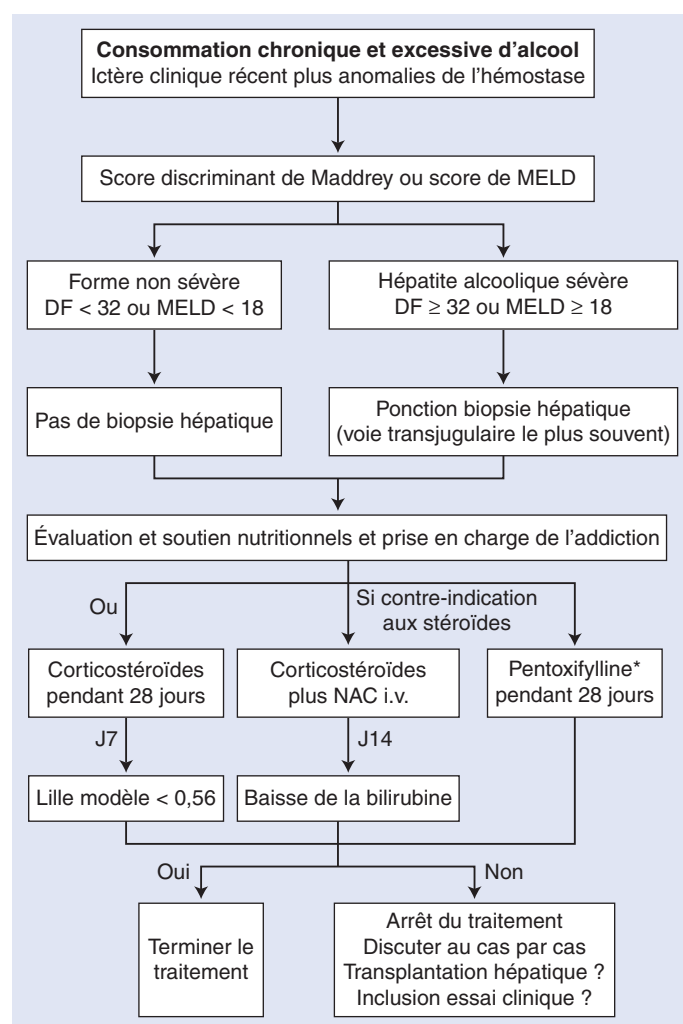
effet cytoprotecteur via l'interleukine-6 (IL-6) et l'IL-10 [40]. Ces deux cytokines anti-inflammatoires activent le facteur de transcription STAT3 de l'hépatocyte, des cellules endothéliales et des macrophages, à l'origine de la transcription de facteurs anti-apoptotiques, antioxydants et pro-oncogéniques. La régulation entre les facteurs délétères pro-inflammatoires et protecteurs anti-inflammatoires reste à éclaircir [40].

L'infiltration par des PNN autour d'hépatocytes [41] en cours de souffrance ou de mort cellulaire est l'image histologique caractéristique de l'hépatite alcoolique (Fig. 1), attirés par une augmentation d'IL-8, de CXCL1 et d'IL-17, et aussi d'IL-1, de TNF- $\alpha$  et d'ostéopontine [40]. Cependant, le rôle exact des PNN n'est pas bien connu. Enfin, l'hépatite alcoolique reste une maladie multifactorielle car, à durée et quantité de consommation d'alcool égales, tous les patients ne développeront pas la maladie, suggérant un terrain génétique prédisposant [42]. Les données concernant les singles nucléotides polymorphismes (SNP) sont nombreuses [43], mais non concluantes [44]. Les données sur l'adiponutrine (*Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3*, PNPLA3) semblent plus robustes. Chez des patients éthyliques chroniques, le polymorphisme rs738409 C>G est associé à un risque accru de stéatose, et de cirrhose en cas d'homozygotie G/G [45-47]. Dans une série récente, la présence de l'allèle muté G était plus fréquente chez des patients ayant une hépatite alcoolique sévère par rapport à un groupe témoin sain, et était associée à une survie plus courte [48].

## ■ Scores pronostiques de l'hépatite alcoolique sévère

La fonction discriminante de Maddrey (DF) permet de reconnaître les patients ayant une hépatite alcoolique sévère. Publiée initialement en 1978 [11] et modifiée par Carithers et al. en 1989 [17], elle est calculée selon la formule:  $[4,6 \times (\text{temps de prothrombine [TP]} \text{ en seconde})_{\text{patient}} - \text{TP}_{\text{témoin}}] + \text{bilirubine totale } (\mu\text{M}) / 17,1$ . Dans une analyse rétrospective réalisée sur les groupes placebo de trois essais randomisés, le groupe des patients avec une DF supérieure ou égale à 32 avait une survie spontanée à 28 jours significativement plus basse de  $67,6 \pm 7,1\%$  versus  $93,2 \pm 3,8\%$  pour les malades avec une DF inférieure à 32 ( $p=0,003$ ) [23]. Ce score est simple et facile à calculer au lit du patient (Fig. 2).

D'autres scores plus récents, issus d'analyses multivariées, ont été investigués. Le score de MELD (*model for end-stage liver disease*) décrit initialement pour évaluer le pronostic des patients cirrhotiques avec une hypertension portale a été évalué chez des patients avec une hépatite alcoolique [49-52]. Dans ces études, le MELD était associé à la mortalité des patients, avec des aires



**Figure 2.** Arbre décisionnel. Prise en charge de l'hépatite alcoolique aiguë sévère : proposition d'algorithme en soins courants. DF : fonction discriminante; MELD : model for end-stage liver disease; NAC : N-acétylcystéine. \* Pas d'étude pour la réponse au traitement avec la pentoxifylline. i. v. : par voie intraveineuse.

sous la courbe ROC (*receiver operating characteristic*) comprises entre 0,76 à 0,97. Cependant, les *cut-offs* étaient variables d'une série à l'autre, sans différence statistique avec la DF de Maddrey. Le Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (GAHS) comporte cinq variables indépendamment associées à la mortalité (âge, globules blancs, temps de prothrombine, bilirubine), auxquelles des points croissants sont alloués selon la gravité (1 à 3 points par variable). Ce score a été construit sur une population de 241 patients alcooliques. Avec un GAHS supérieur ou égal à 9, la survie était significativement inférieure à 28 et 84 jours par rapport au groupe ayant un score inférieur à 9<sup>[53]</sup>. La même équipe a ensuite testé l'impact d'un traitement par corticostéroïdes selon le GAHS. Les patients avec un GAHS supérieur ou égal à 9 avaient une meilleure survie lorsqu'ils étaient traités par corticostéroïdes par rapport à ceux traités par placebo, alors que les corticostéroïdes n'amélioraient pas la survie chez les patients avec un GAHS inférieur à 9 par rapport au placebo<sup>[54]</sup>. Plus récemment, le score ABIC (*age, serum bilirubin, INR [international normalized ratio] and serum creatinine*) a été décrit sur une population de 103 patients consommateurs excessifs d'alcool, avec une biopsie hépatique, et un traitement par corticostéroïdes appliqué chez 46% des patients. Le score est calculé avec quatre paramètres indépendamment associés à la mortalité : (âge × 0,1) + (bilirubine × 0,08) + (INR × 0,8) + (créatinine × 0,3)<sup>[55]</sup>, définissant trois sous-groupes. Le groupe avec un score ABIC inférieur à 6,71 avait une survie de 100% à 90 jours, alors que le groupe avec un score ABIC supérieur ou égal à 9 avait la

plus mauvaise survie à seulement 25% à 90 jours. Le troisième groupe, avec un score ABIC entre 6,71 à 9, avait une survie intermédiaire à 70% ( $p < 0,0001$ ). L'aire sous la courbe ROC était significativement supérieure à celle de la DF de Maddrey dans la population de construction du modèle, mais le score ABIC était comparable au score MELD, à la DF et au GAHS dans la population de validation. De plus, dans une série indépendante, les patients, avec le meilleur pronostic avec un score ABIC inférieur à 6,71, avaient finalement une mortalité de 17,8% à 84 jours<sup>[56]</sup>. Ces nouveaux scores MELD, GAHS et ABIC manquent encore de validations indépendantes. Les récentes recommandations des sociétés américaine<sup>[57]</sup> et européenne<sup>[58]</sup> ont ainsi indiqué l'usage de la DF de Maddrey en première intention, en cas de présomption d'hépatite alcoolique, pour estimer le pronostic.

## ■ Confirmation histologique de l'hépatite alcoolique

La confirmation histologique de l'hépatite alcoolique est souhaitable chez les patients avec une fonction discriminante de Maddrey supérieure à 32<sup>[57,58]</sup>. Cela nécessite une ponction biopsie hépatique réalisée le plus souvent par voie transjugulaire, en raison des anomalies de la coagulation. Du fait des risques hémorragiques, la pratique d'une biopsie systématique est discutée<sup>[59,60]</sup>. La décision de pratiquer la biopsie hépatique doit tenir compte du contexte clinique et des possibilités techniques locales. Les informations apportées par l'histologie sont d'ordre diagnostique, avec la présence d'une ballonnisation hépatocytaire, des corps de Mallory et une infiltration de PNN autour d'hépatocytes en voie de nécrose ou d'apoptose<sup>[61]</sup>. L'histologie précise également la présence et l'extension de la fibrose, la plupart du temps au stade de cirrhose. Dans 20 à 30% des cas, les signes d'hépatite alcoolique ne sont pas trouvés sur la biopsie hépatique de patients avec un score de Maddrey supérieur à 32<sup>[62]</sup>.

Des informations d'ordre pronostique tirées de l'analyse histologique ont récemment été rapportées. Dans une étude de 163 patients consommateurs excessifs d'alcool, avec un score moyen de Maddrey à 39 et non infectés, la présence d'une cholestase intralobulaire était un facteur indépendant (odds ratio [OR] : 3,9; intervalle de confiance [IC] [95%] : 1,96–7,8) de mortalité à trois mois, au même niveau de risque que le score de Maddrey (OR : 3,93; IC : 1,17–13,23)<sup>[63]</sup>. Les patients avec une cholestase intralobulaire avaient un niveau de bilirubinémie très significativement supérieur par rapport aux patients sans ce signe histologique. Enfin, 70% des patients décédés avaient une cholestase intralobulaire, versus seulement 25% chez les patients vivant à trois mois. Dans un autre travail comparant 54 patients en décompensation aiguë d'une cirrhose alcoolique avec une DF moyenne à  $49 \pm 30$ , à 48 patients en décompensation chronique de leur cirrhose alcoolique, c'est la cholestase ductulaire et la présence de corps de Mallory qui étaient des facteurs histologiques associés à la mortalité au 28<sup>e</sup> jour<sup>[64]</sup>. Des scores ont également été étudiés. Un score de stéatohépatite alcoolique (ASH) prédéfini de 0 à 5, basé sur l'évaluation du pourcentage de la ballonnisation hépatocytaire et l'inflammation lobulaire minime à sévère, a été étudié chez 68 patients en décompensation aiguë d'une cirrhose alcoolique<sup>[65]</sup>. Les patients avec un grade ASH 1 (scores 2 et 3) et ASH 2 (scores 4 et 5) avaient une survie au 28<sup>e</sup> jour significativement inférieure à celle des patients de grade 0 (scores 0 et 1). Au *cut-off* de 2,5, le score ASH avait une AUROC (*area under the receiver operating characteristic curve*) de 0,80 (0,68–0,91), une sensibilité à 73% et une spécificité à 71%. Une autre équipe a développé le Alcoholic Hepatitis Histological Score (AHHS) avec quatre paramètres histologiques indépendamment associés à la mortalité au 90<sup>e</sup> jour, à savoir le stade de fibrose, l'infiltration de PNN, la bilirubinostase et les mégamitochondries<sup>[66]</sup>. L'AHHS a été construit sur une population de 116 patients avec des signes histologiques d'hépatite alcoolique, puis validé dans deux cohortes indépendantes. L'AHHS est compris entre 0 à 7 points, avec une AUROC de 0,75 (95% ; IC : 0,65–0,84) pour la prédiction de la survie au 90<sup>e</sup> jour.



L'ensemble de ces données histologiques permettrait d'optimiser le classement des patients les plus sévères, pouvant bénéficier du traitement médical. Un facteur limitant est l'accessibilité à la technique de la biopsie transjugulaire, ce qui fait que seul un tiers des patients ont réellement une biopsie hépatique dans deux études d'observations des pratiques dans la vie réelle<sup>[5,67]</sup>. Des alternatives non invasives à la biopsie hépatique ont été étudiées, comme l'AshTest® ou le dosage sérique de la laminine, mais manquent encore de validations indépendantes<sup>[68,69]</sup>.

## ■ Traitement de première ligne de l'hépatite alcoolique sévère

### Arrêt de la consommation d'alcool et soutien nutritionnel

Le niveau de dépendance à l'alcool doit être évalué, entre autres, par le test AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), développé par l'Organisation mondiale de la santé. Dix questions explorent la consommation d'alcool, la dépendance et le retentissement, chaque item étant comptabilisé entre 0 à 4 points. Un test AUDIT supérieur ou égal à 8 indique une consommation à risque, avec une sensibilité de 92 % et une spécificité de 94 %<sup>[70]</sup>. Dans une étude récente, l'AUDIT moyen chez des patients ayant une hépatite alcoolique sévère a été mesurée à  $22,6 \pm 7,4$ <sup>[71]</sup>. L'arrêt de la consommation d'alcool et la mise en place d'une prise en charge addictologique sont des mesures recommandées en présence d'une hépatite alcoolique<sup>[57,58]</sup>. L'usage de l'intervention brève est préconisée avec un AUDIT entre 8 à 15 car elle baisse le niveau de consommation chez l'homme, et diminue la morbidité et la mortalité en médecine générale<sup>[72]</sup>. Une benzodiazépine, en particulier à demi-vie brève, est le traitement de choix en cas de syndrome de sevrage. Cependant, il n'y a pas de données spécifiques chez les patients cirrhotiques concernant l'acamprosate et la naltrexone, les deux seules molécules labellisées dans le traitement de la dépendance à l'alcool. Le baclofène a été testé dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo chez 84 patients cirrhotiques, dont 66 % étaient au stade C du score de Child-Pugh avec des niveaux maximaux de bilirubine à  $56 \mu\text{mol/l}$  et un INR à  $2,7$ <sup>[73]</sup>. Le groupe traité par baclofène pendant 12 semaines avait 71 % des patients abstinents versus 29 % dans le groupe placebo (OR : 6,3 ; IC : 2,4–16,1 ;  $p = 0,0001$ ), avec une bonne tolérance. Il n'y a pas à ce jour de données chez des patients cirrhotiques « Child-Pugh C » avec une hépatite alcoolique sévère.

La consommation chronique d'alcool est responsable d'une malnutrition pour 24 à 35 % des patients admis pour détoxification à l'alcool<sup>[74]</sup>, atteignant 100 % dans une étude de 365 patients ayant une hépatite alcoolique<sup>[75]</sup>. Les essais nutritionnels menés dans l'hépatite alcoolique ont montré une amélioration de la balance azotée et des constantes biologiques, mais pas d'augmentation significative de la survie<sup>[76]</sup>, sauf dans deux études. Cabré et al. avaient randomisé les patients avec une hépatite alcoolique sévère entre un traitement par corticostéroïdes versus une nutrition entérale. Avant un mois, il n'y avait pas de différence de survie, mais les patients du groupe nutrition décédaient à une médiane de sept jours versus 23 jours dans le groupe corticostéroïdes<sup>[19]</sup>. Mais, inversement, entre un mois et un an, il y avait significativement moins de décès dans le groupe nutrition entérale, notamment par infections. Dans un autre essai randomisé, la nutrition entérale associée à un stéroïde anabolisant pendant 12 semaines permettait d'avoir significativement moins de décès à un et à six mois<sup>[77]</sup>. En raison de ces données, la recherche de signes de dénutrition est donc recommandée chez tous les patients atteints d'hépatite alcoolique sévère, ainsi que la mise en place éventuelle d'une renutrition orale, entérale ou parentérale<sup>[57,58,76]</sup>.

### Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes ont été testés contre placebo dans 14 essais randomisés<sup>[6–19]</sup>. La survie à court terme était améliorée par

les corticostéroïdes dans cinq essais où l'hépatite alcoolique sévère était définie par la fonction discriminante de Maddrey ou la présence d'une encéphalopathie hépatique<sup>[6,10,11,17,18]</sup>. Deux méta-analyses ont confirmé ces données<sup>[20,21]</sup>. Deux autres méta-analyses provenant du groupe Cochrane ne montraient pas de gain de survie<sup>[22,24]</sup>. Dans l'une d'entre elles, l'analyse restreinte aux essais, où l'hépatite alcoolique sévère était définie par une DF supérieure ou égale à 32 ou la présence d'une encéphalopathie hépatique, montrait une amélioration de la survie par les corticostéroïdes<sup>[24]</sup>. Dans l'autre méta-analyse négative, les auteurs suggéraient une analyse à données individuelles pour résoudre la question<sup>[22]</sup>. Cela fut réalisée en «poolant» trois puis cinq essais randomisés<sup>[23,25]</sup>. Dans ces méta-analyses à données individuelles, la survie étaient significativement améliorée par les corticostéroïdes avec une survie à 28 jours à  $79,97 \pm 2,8 \%$  versus  $65,7 \pm 3,4 \%$  ( $p = 0,0005$ ) dans le groupe placebo<sup>[23]</sup>. La survie à six mois a été analysée sur deux essais possédant les données, montrant également une meilleure survie dans le groupe corticostéroïdes ( $67 \pm 5 \%$  versus  $43 \pm 6 \%$  ;  $p < 0,01$ )<sup>[23]</sup>.

Ainsi, les corticostéroïdes sont recommandés en traitement de première ligne par les sociétés savantes américaine et européenne<sup>[57,58]</sup>. En pratique, la prednisolone a été testée dans 12 essais sur 13. La dose est de 40 mg par jour de prednisolone pendant 28 jours, puis l'arrêt est soit brutal, soit progressif sur deux semaines, sans qu'il n'y ait eu d'étude comparative spécifique.

Les complications infectieuses des corticostéroïdes sont habituellement redoutées. Cependant, 25,6 % des patients ayant une hépatite alcoolique sévère sont d'emblée infectés avant tout traitement<sup>[78]</sup>. Dans une autre étude, le risque de nouvelles infections n'était pas plus élevé dans le groupe des patients avec une hépatite alcoolique sévère et traités par corticostéroïdes, par rapport à un groupe témoin composé de patients cirrhotiques sans hépatite alcoolique et sans corticostéroïdes<sup>[79]</sup>. La réponse au traitement par corticostéroïdes serait déterminante, avec 11,1 % d'infections de novo versus 42,5 % ( $p < 0,0001$ ) chez les patients non répondeurs<sup>[78]</sup>. Ces données suggèrent un dépistage systématique de l'infection avant de traiter par corticostéroïdes, mais ne permettent pas d'affirmer un risque accru d'infection sous corticostéroïdes. Enfin, le traitement préalable d'une infection bactérienne chez les patients souffrant d'une hépatite alcoolique sévère permet de débiter secondairement les corticostéroïdes avec la même survie que celle des patients non infectés et traités d'emblée par corticostéroïdes<sup>[78]</sup>.

### Pentoxifylline

La pentoxifylline est un inhibiteur de la phosphodiesterase et de la synthèse du TNF- $\alpha$ <sup>[80]</sup>. L'utilisation de la pentoxifylline dans l'hépatite alcoolique sévère découle d'une amélioration de la survie intrahospitalière observée dans un essai randomisé en double aveugle, essentiellement par une réduction significative du risque de syndrome hépatorénal<sup>[81]</sup>. La pentoxifylline est recommandée à 400 mg trois fois par jour par voie orale pendant quatre semaines en traitement de première ligne, soit au même niveau que les corticostéroïdes<sup>[57,58]</sup>, soit en cas de contre-indication aux corticostéroïdes ou en présence d'une insuffisance rénale débutante<sup>[82]</sup>. Dans un essai randomisé de faible effectif, les patients avec une hépatite alcoolique sévère et traités pendant trois mois par la pentoxifylline avaient une meilleure survie que ceux traités par corticostéroïdes pendant un mois<sup>[83]</sup>. Enfin, le groupe Cochrane a publié une méta-analyse de cinq essais, montrant une réduction de la mortalité dans le groupe pentoxifylline, ainsi qu'une réduction de la mortalité par syndrome hépatorénal, mais quatre essais sur cinq comportaient des risques de biais jugés élevés<sup>[84]</sup>.

## ■ Évaluation de l'efficacité du traitement

L'objectif thérapeutique majeur est d'améliorer la survie dans cette maladie grave. Les outils d'évaluation de l'efficacité thérapeutique prennent donc toute leur importance, tant pour prédire la réponse au traitement que pour décider de l'arrêt en cas de

non-réponse. La plupart des travaux ont été menés chez des patients traités par corticostéroïdes. Dans une étude rétrospective, la baisse précoce de la bilirubine au septième jour de traitement, définie par une valeur absolue à j7 inférieure, était associée à une survie de  $82,8 \pm 3,3\%$  à six mois versus seulement  $23 \pm 5,8\%$  en l'absence de baisse<sup>[85]</sup>. La baisse précoce de la bilirubine au septième jour était dans cette étude un facteur pronostique indépendant de la survie à six mois. Ces données ont été confirmées par une étude thérapeutique prospective indépendante<sup>[71]</sup>. Dans une autre étude, les facteurs associés à la survie au sixième mois ont été analysés chez 295 patients avec une hépatite alcoolique sévère<sup>[86]</sup>. Six variables indépendantes, l'âge, l'albuminémie, la bilirubine à j0 et à j7, l'insuffisance rénale, et le temps de prothrombine, étaient incorporées dans un score nommé modèle de Lille. Avec un *cut-off* à 0,45, le modèle de Lille permettait de prédire la survie au sixième mois avec une sensibilité de 76 % et une spécificité de 85 %. En utilisant la baisse précoce de la bilirubine à j7, ou le modèle de Lille inférieur à 0,45, 73,2 % et 62 % des patients respectivement pouvaient être classés comme étant répondeurs au traitement, avec la meilleure survie prévisible. A contrario, les patients non répondeurs étaient définis par l'absence de baisse de la bilirubine à j7 ou par un modèle de Lille supérieur ou égal à 0,45. Chez ces patients, la survie à six mois était plus faible, mais intéressait tout de même  $23 \pm 5,8\%$  à  $25 \pm 3,8\%$ <sup>[71,85]</sup>. Sur ces données rétrospectives, et sauf en cas d'infections bactériennes évolutives, l'arrêt des corticostéroïdes au septième jour doit être pesé au cas par cas car des patients peuvent encore tirer un bénéfice du traitement avec une réponse plus lente. Les notions de réponses « complète », « partielle » et « nulle » ont été mieux définies par une analyse du modèle de Lille selon la répartition en percentile ( $\leq 35^e$ ,  $35-70^e$ ,  $> 70^e$ ), correspondant à inférieur ou égal à 0,16, compris entre 0,16 et 0,56, et supérieur à 0,56, avec respectivement des pourcentages de survies à 28 jours de  $91,1 \pm 2,7\%$  versus  $79,4 \pm 3,8\%$  versus  $53,3 \pm 5,1\%$  ( $p < 0,0001$ )<sup>[25]</sup>. Seuls les patients avec un modèle de Lille supérieur à 0,56 ne tiraient aucun bénéfice du traitement par corticostéroïdes par rapport aux mêmes patients non traités par corticostéroïdes. Un modèle de Lille supérieur à 0,56, correspondant à la réponse nulle, pourrait représenter le *cut-off* décisionnel pour envisager l'arrêt des corticostéroïdes au septième jour.

## ■ Améliorer les résultats du traitement de l'hépatite alcoolique sévère

La survie des patients avec une hépatite alcoolique sévère a été améliorée par les corticostéroïdes, mais il reste une mortalité de 30 à 35 % à six mois, justifiant les essais thérapeutiques menés ces dix dernières années. On peut distinguer les essais de première ligne cherchant à faire mieux que les corticostéroïdes seuls, et les essais de deuxième ligne ciblant les malades non répondeurs aux corticostéroïdes.

### Essais thérapeutiques de première ligne

#### Traitements anti-TNF- $\alpha$

L'excès de TNF- $\alpha$ <sup>[44,87]</sup> et le lien direct avec la mortalité<sup>[88]</sup> représentent le rationnel pour l'utilisation de molécules anti-TNF- $\alpha$  spécifiques. L'infliximab a été testé le premier dans une étude randomisée en double aveugle<sup>[89]</sup>. L'infliximab était perfusé en intraveineux à 10 mg/kg aux semaines 0, 2 et 4, associé à la prednisolone à 40 mg par jour pendant quatre semaines, versus le groupe placebo plus prednisolone. Cet essai a été arrêté prématurément en raison d'une incidence significativement supérieure d'infections, et notamment d'infections sévères dans le groupe infliximab, associée à une fréquence plus importante de décès (différence non significative). L'hypothèse d'un traitement anti-TNF- $\alpha$  seul sans corticostéroïdes a été étudiée dans une autre étude randomisée en double aveugle comparant six injections sous-cutanées d'éta nercept versus placebo chez les malades ayant une hépatite alcoolique sévère selon un score de MELD supérieur

à 15<sup>[90]</sup>. À six mois, la mortalité était de 57,7 % versus 22,7 % ( $p=0,017$ ) dans les groupes éta nercept et placebo respectivement, avec également plus d'infections dans le groupe éta nercept, 34,6 % versus 9,1 % ( $p=0,04$ ). Selon ces résultats, l'infliximab et l'éta nercept sont clairement délétères dans l'hépatite alcoolique sévère.

Une autre approche est de combiner la pentoxifylline, par son activité anti-TNF- $\alpha$ , avec les corticostéroïdes. Deux essais randomisés ayant enrôlé respectivement 70 et 270 patients avec une hépatite alcoolique sévère ont comparé cette association versus corticostéroïdes seuls<sup>[91,92]</sup>. L'ajout de la pentoxifylline aux corticostéroïdes n'amenait aucun bénéfice de survie par rapport aux corticostéroïdes seuls. Il n'y avait pas non plus de différence dans la fréquence du syndrome hépatorénal. Enfin, la pentoxifylline a été étudiée dans un essai randomisé en double aveugle contre placebo chez des patients cirrhotiques « Child-Pugh C »<sup>[93]</sup>. L'étude était négative pour la survie à deux et à six mois. Dans le sous-groupe des 55 patients ayant une hépatite alcoolique sévère et traités par corticostéroïdes, l'ajout de la pentoxifylline n'apportait aucun bénéfice de survie versus le placebo<sup>[93]</sup>. La combinaison pentoxifylline et corticostéroïdes n'est pas supérieure au traitement par corticostéroïdes seuls.

#### Traitements antioxydants

L'excès d'espèces réactives à l'oxygène et la diminution des capacités antioxydantes de l'hépatocyte dans l'hépatite alcoolique sévère caractérisent le stress oxydatif à l'origine de lésions membranaires et de nécroses cellulaires<sup>[38]</sup>. La stratégie thérapeutique antioxydante vise à diminuer les substances pro-oxydantes circulantes et à restaurer les défenses antioxydantes. Cette option a été testée soit seule en monothérapie, soit combinée aux corticostéroïdes. En monothérapie, un essai randomisé a été arrêté à l'analyse intermédiaire car l'utilisation d'un cocktail antioxydant donné pendant 28 jours à la fois par voie orale et en perfusion était significativement inférieure à la prednisolone à 30 mg par jour, pour la survie à un mois<sup>[94]</sup>. Dans une autre étude, la N-acétylcystéine en perfusion pendant 14 jours plus une nutrition orale et entérale était comparée à la nutrition orale et entérale seule. Le groupe N-acétylcystéine avait à six mois une survie comparable à celle du groupe nutrition seule<sup>[95]</sup>.

La combinaison d'une stratégie antioxydante avec une stratégie anti-inflammatoire aurait l'avantage d'agir à la fois sur les deux phénomènes physiopathologiques, le stress oxydatif et l'excès de TNF- $\alpha$ . Dans un essai randomisé, la perfusion de N-acétylcystéine pendant une semaine avec un cocktail antioxydant par voie orale pendant six mois plus corticostéroïdes n'améliorait pas la survie par rapport au groupe placebo plus corticostéroïdes<sup>[96]</sup>. Cependant, la méthodologie de cet essai était complexe, avec l'analyse finale de plusieurs sous-groupes de 20 patients traités par la combinaison antioxydants plus corticostéroïdes, 18 patients par corticostéroïdes seuls, 16 patients par antioxydant seuls et 16 patients sans aucun traitement, suggérant une erreur statistique possible. Dans une autre étude multicentrique, 174 patients ayant une hépatite alcoolique sévère ont été randomisés entre une combinaison de N-acétylcystéine perfusée pendant cinq jours plus 40 mg de prednisolone par voie orale pendant un mois versus une perfusion de cinq jours de glucosé 5 % plus prednisolone pendant un mois<sup>[71]</sup>. Dans le groupe des patients traités par la combinaison thérapeutique, la mortalité était significativement moins importante à un mois (8 % versus 24 % ;  $p=0,006$ ), à deux mois, mais pas à six mois ( $p=0,07$ ) qui était l'objectif principal. Le nombre de décès par syndrome hépatorénal était significativement plus faible dans le groupe N-acétylcystéine plus corticostéroïdes versus dans le groupe corticostéroïdes seuls (9 % versus 22 % ; OR : 2,79 ; IC [95 %] : 1,08–7,42 ;  $p=0,02$ ). Ces résultats sont en faveur d'un gain de survie précoce avec cette nouvelle stratégie thérapeutique, qui a reçu une recommandation européenne comme traitement de première ligne possible dans l'hépatite alcoolique sévère<sup>[58]</sup>.

### Essais thérapeutiques de deuxième ligne

Vingt-six à 38 % des patients sont non répondeurs aux corticostéroïdes, définis par l'absence de baisse de la bilirubine ou

par un modèle de Lille supérieur à 0,45 au septième jour de traitement [71,85,86]. La mortalité de ces patients est dramatique avec seulement  $23 \pm 5,8\%$  à  $25 \pm 3,8\%$  de survivants au sixième mois [71,85,86]. La recherche d'une stratégie thérapeutique efficace de deuxième ligne est donc cruciale.

### Switch à la pentoxifylline ou à l'épuration extrahépatique par le système Mars®

Les mécanismes d'action de la pentoxifylline dans l'hépatite alcoolique sévère semblent différer de ceux des corticostéroïdes, passant plus par une prévention du syndrome hépatorénal que par une action anti-inflammatoire [82]. Cela a justifié l'essai de la pentoxifylline pour les patients non répondeurs aux corticostéroïdes. Malheureusement, dans deux essais non randomisés de faibles effectifs, le switch précoce à la pentoxifylline chez ces patients n'a pas amélioré la survie à un mois, ni à deux et à trois mois, ni diminué la fréquence du syndrome hépatorénal par rapport à la poursuite ou à l'arrêt des corticostéroïdes [97,98]. D'autre part, le switch à l'épuration extrahépatique sur colonne d'albumine par le système Mars® pour les patients non répondeurs a été étudié dans deux séries [99,100]. Les résultats étaient décevants avec une baisse de la bilirubine, mais pas d'amélioration de la survie.

### Transplantation hépatique précoce des patients non répondeurs aux corticostéroïdes

La transplantation hépatique est reconnue comme un traitement radical de la cirrhose alcoolique avancée au stade C du score de Child-Pugh [57,58], avec des résultats comparables à ceux des patients greffés pour une cirrhose non alcoolique [99,100]. À l'inverse, l'hépatite alcoolique sévère n'est pas considérée jusqu'à présent comme une indication de transplantation hépatique, en raison de considérations éthiques, s'agissant d'une maladie auto-infligée, du non-respect de la règle d'abstinence de six mois et du risque de rechute de l'addiction à l'alcool après la greffe. L'usage de la règle d'abstinence de six mois est controversé [101]. Cela restreint dramatiquement les chances d'accès des malades non répondeurs aux corticostéroïdes, car 70 à 80 % décéderont avant les six mois. Des analyses rétrospectives sur le foie explanté de malades greffés pour une cirrhose alcoolique ont montré que la survie à dix ans des patients ayant des signes histologiques d'hépatite alcoolique était comparable à celle des patients transplantés pour une cirrhose alcoolique sans hépatite alcoolique [99,100,102]. La survie du greffon était également comparable [100,102]. Cependant, dans ces séries, l'hépatite alcoolique correspondait majoritairement à une forme non sévère, et le traitement médical appliqué avant la transplantation n'était pas précisé, ni l'intention de la transplantation, réalisée d'emblée sans traitement médical, ou secondairement en situation d'échec du traitement médical. Dans deux études rétrospectives, dix et 11 patients transplantés avec des signes histologiques d'hépatite alcoolique et une DF de Maddrey supérieure ou égale à 32 avaient une survie semblable à celle des patients avec une DF de Maddrey inférieure à 32 [99,103]. Enfin, dans une étude cas-contrôle prospective, la transplantation hépatique précoce améliorait très significativement la survie des patients non répondeurs aux corticostéroïdes [104]. La survie était de  $71 \pm 9\%$  à deux ans chez les transplantés précoces, versus  $23 \pm 8\%$  chez les patients non répondeurs mais poursuivant les corticostéroïdes. Dans cette étude, la rechute de la consommation d'alcool était survenue chez trois patients transplantés, tous après le sixième mois de suivi postgreffe, sans impact négatif sur la survie du greffon. La fréquence de la récurrence de la consommation d'alcool est extrêmement variable d'une étude à l'autre, dépendant de la définition et du recul adoptés [99,100,102-105]. La présence de signes histologiques d'hépatite alcoolique sur le foie explanté a été associée à une récurrence plus fréquente de l'addiction à l'alcool avec une nouvelle maladie alcoolique du foie greffé rapidement progressive puis fatale [105], mais d'autres auteurs n'ont pas montré d'impact de cette récurrence sur le greffon ni sur la survie [99,100,102]. La transplantation hépatique est donc réalisable chez des patients non répondeurs et bien sélectionnés, avec un gain de survie.

## Conclusions

L'hépatite alcoolique aiguë sévère doit être reconnue par une DF de Maddrey supérieure ou égale à 32, et au mieux authentifiée par une histologie hépatique obtenue par voie transjugulaire. Les infections bactériennes, très fréquentes dans ce contexte, doivent être dépistées systématiquement. Les corticostéroïdes ou la pentoxifylline représentent le traitement de première ligne, associés à un soutien nutritionnel adapté et à une abstinence alcoolique. L'association corticostéroïdes plus N-acétylcystéine améliore la survie à court terme par rapport aux corticostéroïdes seuls, constituant une option thérapeutique de première ligne. La réponse au traitement est évaluée au septième jour par la baisse de la bilirubine ou un modèle de Lille inférieur à 0,56. Chez les patients non répondeurs aux corticostéroïdes, la transplantation hépatique précoce, chez des patients sélectionnés, améliore la survie significativement.

### “ Points essentiels

- Tout patient consommateur chronique et excessif d'alcool avec un ictère récent doit être évalué par le score de Maddrey, à la recherche d'une hépatite alcoolique aiguë sévère.
- Les corticostéroïdes représentent le traitement de première ligne, associés à un soutien nutritionnel adapté et à une abstinence alcoolique.
- La réponse au traitement est évaluée au septième jour, par la baisse de la bilirubine ou un score de Lille inférieur à 0,56.
- L'association corticostéroïdes-N-acétylcystéine améliore la survie à court terme par rapport aux corticostéroïdes seuls, constituant une option thérapeutique de première ligne. Chez les patients non répondeurs aux corticostéroïdes, la transplantation hépatique précoce, chez des patients sélectionnés, améliore la survie significativement.

**Déclaration d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



## Références

- [1] Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;**25**:108-11.
- [2] 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* 2007;**25**:1047-54.
- [3] Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, Decrombecque C, Robert B, Joly JP, et al. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;**28**:1188-98.
- [4] 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* 2011;**54**:760-4.
- [5] Nguyen-Khac E, Cadranel JF, Goichot B, Denis J, Bronowicki JP, Thevenot T, et al. Severe acute alcoholic hepatitis in France (AAH) in 2008: a nationwide survey results (AFEF, ANGH, SNFMI). *J Hepatol* 2010;**52**(Suppl. 1):S445.
- [6] Helman RA, Temko MH, Nye SW, Fallon HJ. Alcoholic hepatitis. Natural history and evaluation of prednisolone therapy. *Ann Intern Med* 1971;**74**:311-21.



- [7] Porter HP, Simon FR, Pope 2nd CE, Volwiler W, Fenster LF. Corticosteroid therapy in severe alcoholic hepatitis. A double-blind drug trial. *N Engl J Med* 1971;**284**:1350–5.
- [8] Campa JL, Hamlin Jr EM, Kirshbaum RJ, Olivier M, Redeker AG, Reynolds TB. Prednisone therapy of acute alcoholic hepatitis. Report of a controlled trial. *Ann Intern Med* 1973;**79**:625–31.
- [9] Blitzer BL, Mutchnick MG, Joshi PH, Phillips MM, Fessel JM, Conn HO. Adrenocorticosteroid therapy in alcoholic hepatitis. A prospective, double-blind randomized study. *Am J Dig Dis* 1977;**22**:477–84.
- [10] Lesesne HR, Bozymski EM, Fallon HJ. Treatment of alcoholic hepatitis with encephalopathy. Comparison of prednisolone with caloric supplements. *Gastroenterology* 1978;**74**(2Pt1):169–73.
- [11] Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber Jr FL, Mezey E, White Jr RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;**75**:193–9.
- [12] Shumaker JB, Resnick RH, Galambos JT, Makopour H, Iber FL. A controlled trial of 6-methylprednisolone in acute alcoholic hepatitis. With a note on published results in encephalopathic patients. *Am J Gastroenterol* 1978;**69**:443–9.
- [13] Depew W, Boyer T, Omata M, Redeker A, Reynolds T. Double-blind controlled trial of prednisolone therapy in patients with severe acute alcoholic hepatitis and spontaneous encephalopathy. *Gastroenterology* 1980;**78**:524–9.
- [14] Theodossi A, Eddleston AL, Williams R. Controlled trial of methylprednisolone therapy in severe acute alcoholic hepatitis. *Gut* 1982;**23**:75–9.
- [15] Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, Goldberg S, Kiernan T, Seef LB, et al. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 1984;**311**:1464–70.
- [16] Bories P, Guedj JY, Mirouze D, Yousfi A, Michel H. Treatment of acute alcoholic hepatitis with prednisolone. 45 patients. *Presse Med* 1987;**16**:769–72.
- [17] Carithers Jr 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* 1989;**110**:685–90.
- [18] Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992;**326**:507–12.
- [19] Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J, Quer JC, Sánchez-Lombraña JL, Parés A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000;**32**:36–42.
- [20] Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med* 1990;**113**:299–307.
- [21] Daures JP, Peray P, Bories P, Blanc P, Yousfi A, Michel H, et al. Corticoid therapy in the treatment of acute alcoholic hepatitis. Results of a meta-analysis. *Gastroenterol Clin Biol* 1991;**15**:223–8.
- [22] Christensen E, Gluud C. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut* 1995;**37**:113–8.
- [23] Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers Jr 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* 2002;**36**:480–7.
- [24] Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis—a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;**27**:1167–78.
- [25] Mathurin P, O’Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;**60**:255–60.
- [26] Albano E, Clot P, Morimoto M, Tomasi A, Ingelman-Sundberg M, French SW. Role of cytochrome P4502E1-dependent formation of hydroxyethyl free radical in the development of liver damage in rats intragastrically fed with ethanol. *Hepatology* 1996;**23**:155–63.
- [27] Cahill A, Cunningham CC, Adachi M, Ishii H, Bailey SM, Fromenty B, et al. Effects of alcohol and oxidative stress on liver pathology: the role of the mitochondrion. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;**26**:907–15.
- [28] Hirano T, Kaplowitz N, Tsukamoto H, Kamimura S, Fernandez-Checa JC. Hepatic mitochondrial glutathione depletion and progression of experimental alcoholic liver disease in rats. *Hepatology* 1992;**16**:1423–7.
- [29] Klassen LW, Tuma D, Sorrell MF. Immune mechanisms of alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 1995;**22**:355–7.
- [30] Oh SI, Kim CI, Chun HJ, Park SC. Chronic ethanol consumption affects glutathione status in rat liver. *J Nutr* 1998;**128**:758–63.
- [31] Fernandez-Checa JC, Ookhtens M, Kaplowitz N. Effects of chronic ethanol feeding on rat hepatocytic glutathione: relationship of cytosolic glutathione to efflux and mitochondrial sequestration. *J Clin Invest* 1989;**83**:1247–52.
- [32] Colell A, Garcia-Ruiz C, Miranda M, Ardite E, Mari M, Morales A, et al. Selective glutathione depletion of mitochondria by ethanol sensitizes hepatocytes to tumor necrosis factor. *Gastroenterology* 1998;**115**:1541–51.
- [33] Fernandez-Checa JC, Kaplowitz N, Garcia-Ruiz C, Colell A, Miranda M, Mari M, et al. GSH transport in mitochondria: defense against TNF-induced oxidative stress and alcohol-induced defect. *Am J Physiol* 1997;**273**:G7–17.
- [34] Adachi Y, Bradford BU, Gao W, Bojes HK, Thurman RG. Inactivation of Kupffer cells prevents early alcohol-induced liver injury. *Hepatology* 1994;**20**:453–60.
- [35] Mathurin P, Deng QG, Keshavarzian A, Choudhary S, Holmes EW, Tsukamoto H. Exacerbation of alcoholic liver injury by enteral endotoxin in rats. *Hepatology* 2000;**32**:1008–17.
- [36] Lands WE. Cellular signals in alcohol-induced liver injury: a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;**19**:928–38.
- [37] Pritchard MT, McMullen MR, Stavitsky AB, Cohen JI, Lin F, Medof ME, et al. Differential contributions of C3, C5, and decay-accelerating factor to ethanol-induced fatty liver in mice. *Gastroenterology* 2007;**132**:1117–26.
- [38] Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011;**141**:1572–85.
- [39] Yin M, Wheeler MD, Kono H, Bradford BU, Gallucci RM, Luster MI, et al. Essential role of tumor necrosis factor  $\alpha$  in alcohol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology* 1999;**117**:942–52.
- [40] Miller AM, Horiguchi N, Jeong WI, Radaeva S, Gao B. Molecular mechanisms of alcoholic liver disease: innate immunity and cytokines. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;**35**:787–93.
- [41] Sheron N, Bird G, Koskinas J, Portmann B, Ceska M, Lindley I, et al. Circulating and tissue levels of the neutrophil chemotaxin interleukin-8 are elevated in severe acute alcoholic hepatitis, and tissue levels correlate with neutrophil infiltration. *Hepatology* 1993;**18**:41–6.
- [42] Hrubec Z, Omenn GS. Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis: twin concordances for alcoholism and its biological end points by zygosity among male veterans. *Alcohol Clin Exp Res* 1981;**5**:207–15.
- [43] Nguyen-Khac E, Houchi H, Dupas JL, Daoust M, Naassila M. The -308 TNF $\alpha$  gene polymorphism in severe acute alcoholic hepatitis: identification of a new susceptibility marker. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;**32**:822–8.
- [44] Reed T, Page WF, Viken RJ. Genetic disposition to organ-specific endpoints of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;**20**:1528–33.
- [45] Tian C, Stokowski RP, Kershenovich D, Ballinger DG, Hinds DA. Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease. *Nat Genet* 2010;**42**:21–3.
- [46] Trépo E, Gustot T, Degré D, Lemmers A, Verset L, Demetter P, et al. Common polymorphism in the PNPLA3/adiponutrin gene confers higher risk of cirrhosis and liver damage in alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2011;**55**:906–12.
- [47] Stickel F, Buch S, Lau K, Meyer zu Schwabedissen H, Berg T, Ridinger M, et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology* 2011;**53**:86–95.
- [48] Nguyen-Khac E, Houchi H, Dreher ML, Herpe YE, Naassila M. Is PNPLA3 polymorphism involved in severe acute alcoholic hepatitis? *Hepatology* 2011;**54**(Suppl. 4):1308.
- [49] Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2002;**2**:2.
- [50] Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KV, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;**41**:353–8.
- [51] 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* 2005;**42**:700–6.
- [52] Soulati AS, Dourakis SP, Alexopoulou A, Deutsch M, Vasilieva L, Archimandritis AJ. Predicting utility of a model for end stage liver disease in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2006;**12**:4020–5.

- [53] Forrest EH, Evans CD, 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* 2005;**54**:1174–9.
- [54] Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, Fisher NC, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut* 2007;**56**:1743–6.
- [55] Dominguez M, Rincón D, Abalde JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;**103**:2747–3756.
- [56] Forrest EH, Fisher NC, Singhal S, Brind A, Haydon G, O'Grady J, et al. Comparison of the Glasgow alcoholic hepatitis score and the ABIC score for the assessment of alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2010;**105**:701–2.
- [57] 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. *Hepatology* 2010;**51**:307–28.
- [58] European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012;**57**:399–420.
- [59] Forrest EH. Is a liver biopsy necessary in alcoholic hepatitis? *J Hepatol* 2012;**56**:1427–8.
- [60] Hamid R, Forrest EH. Is histology required for the diagnosis of alcoholic hepatitis: a review of published randomized controlled trials. *Gut* 2011;**60**:A233.
- [61] Hall PD. Pathological spectrum of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol Suppl* 1994;**2**:303–13.
- [62] Mathurin P, Poynard T, Ramon MJ, Degott C, Bedossa P, Cas-sard T, et al. Intérêt de la biopsie hépatique: pour la sélection des sujets suspects d'hépatite alcoolique sévère. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;**16**(Suppl. 2bis):A231.
- [63] Spahr L, Rubbia-Brandt L, Genevay M, Hadengue A, Giostra E. Early liver biopsy, intraparenchymal cholestasis, and prognosis in patients with alcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterol* 2011;**11**:115.
- [64] Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, Wilmer A, Maleux G, Roskams T, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut* 2010;**59**:1561–9.
- [65] Mookerjee RP, Lackner C, Stauber R, Stadlbauer V, Deheragoda M, Aigelsreiter A, et al. The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2011;**55**:1103–11.
- [66] Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, Duarte-Rojo A, Smyrk TC, Michelina J, et al. Development and validation of a novel histological classification with prognosis value for alcoholic hepatitis [abstract]. *Hepatology* 2011;**54**(Suppl.):1292.
- [67] Ahn J, Morgan TR, Cohen SM. Evaluation and management of alcoholic hepatitis: a survey of current practices [abstract]. *Hepatology* 2009;**50**(Suppl.):651.
- [68] Thabut D, Naveau S, Charlotte F, Massard J, Ratzliff V, Imbert-Bismut F, et al. The diagnostic value of biomarkers (AshTest) for the prediction of alcoholic steato-hepatitis in patients with chronic alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2006;**44**:1175–85.
- [69] Castera L, Hartmann DJ, Chapel F, Guettier C, Mall F, Lons T, et al. Serum laminin and type IV collagen are accurate markers of histologically severe alcoholic hepatitis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2000;**32**:412–8.
- [70] Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption. II. *Addiction* 1993;**88**:791–804.
- [71] Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chate-lain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;**365**:1781–9.
- [72] Kaner EF, Dickinson HO, Beyer F, Pienaar E, Schlesinger C, Campbell F, et al. The effectiveness of brief alcohol interventions in primary care settings: a systematic review. *Drug Alcohol Rev* 2009;**28**:301–23.
- [73] Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Miri-jello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;**370**:1915–22.
- [74] Teixeira J, Mota T, Fernandes JC. Nutritional evaluation of alcoholic inpatients admitted for alcohol detoxification. *Alcohol Alcohol* 2011;**46**:558–60.
- [75] Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, Goldberg SJ, Cronic KA, Veterans Administration Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. *Am J Med* 1984;**76**:211–22.
- [76] Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Review article: nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;**184**:357–73.
- [77] Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH, 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.
- [78] Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009;**137**:541–8.
- [79] Richardet JP, Valtier S, Campillo B. Évaluation du risque infectieux au cours de la corticothérapie pour hépatite alcoolique grave. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;**32**(Suppl. 1):A82.
- [80] Zabel P, Schade FU, Schlaak M. Inhibition of endogenous TNF formation by pentoxifylline. *Immunobiology* 1993;**187**:447–63.
- [81] Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;**119**:1637–48.
- [82] Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, Rowe IA, Houlihan DD. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;**37**:845–54.
- [83] De BK, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2009;**15**:1613–9.
- [84] Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, Gluud C. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD007339.
- [85] Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonell N, Fartoux L, Serfaty L, et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2003;**38**:1363–9.
- [86] 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* 2007;**45**:1348–54.
- [87] Bird GL, Sheron N, Goka AK, Alexander GJ, Williams RS. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis. *Ann Intern Med* 1990;**112**:917–20.
- [88] Felver ME, Mezey E, McGuire M, Mitchel MC, Herlong HF, Veech GA, et al. Plasma tumor necrosis factor alpha predicts decreased long-term survival in severe alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 1990;**14**:255–9.
- [89] Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004;**39**:1390–7.
- [90] Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Aqel B, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008;**135**:1953–60.
- [91] Sidhu SS, Goyal O, Singla P, Gupta D, Sood A, Chhina RS, et al. Corticosteroid plus pentoxifylline is not better than corticosteroid alone for improving survival in severe alcoholic hepatitis (COPE trial). *Dig Dis Sci* 2012;**57**:1664–71.
- [92] Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, Nahon P, Carbonell N, Boursier J, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;**310**:1033–41.
- [93] Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;**138**:1755–62.
- [94] Phillips M, Curtis H, Portmann B, Donaldson N, Bomford A, O'Grady J. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis – a randomised clinical trial. *J Hepatol* 2006;**44**:784–90.
- [95] Moreno C, Langlet P, Hittelet A, Lasser L, Degré D, Evrard S, et al. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial. *J Hepatol* 2010;**53**:1117–22.
- [96] Stewart S, Prince M, Bassendine M, Hudson M, James O, Jones D, et al. A randomized trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2007;**47**:277–83.
- [97] Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevoet H, Texier F, Thévenot T, 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.



- [98] Watson E, Lafferty H, Forrest EH. When corticosteroids fail: rescue treatment with pentoxifylline for alcoholic hepatitis [abstract]. *J Hepatol* 2008;**48**(Suppl. 2):S366.
- [99] Tomé S, Martínez-Rey C, González-Quintela A, Gude F, Brage A, Otero E, et al. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002;**36**:793–8.
- [100] Wells JT, Said A, Agni R, Tome S, Hughes S, Dureja P, et al. The impact of acute alcoholic hepatitis in the explanted recipient liver on outcome after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;**13**:1728–35.
- [101] Beresford TP, Everson GT. Liver transplantation for alcoholic liver disease: bias, beliefs, 6-month rule, and relapse—but where are the data? *Liver Transpl* 2000;**6**:777–8.
- [102] Singal AK, Bashar H, Anand BS, Jampana SC, Singal V, Kuo YF. Outcomes after liver transplantation for alcoholic hepatitis are similar to alcoholic cirrhosis: exploratory analysis from the UNOS database. *Hepatology* 2012;**55**:1398–405.
- [103] Graziadei I, Nachbaur K, Sperner-Unterweger B, Mark W, Margreiter R, Vogel W. Excellent outcome of patients with acute alcoholic hepatitis after liver transplantation [abstract]. *Hepatology* 2007;**46**(Suppl. 1):482.
- [104] 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* 2011;**365**:1790–800.
- [105] Conjeevaram HS, Hart J, Lissos TW, Schiano TD, Dasgupta K, Befeler AS, et al. Rapidly progressive liver injury and fatal alcoholic hepatitis occurring after liver transplantation in alcoholic patients. *Transplantation* 1999;**67**:1562–8.

E. Nguyen-Khac, MD, PhD (nguyen-khac.eric@chu-amiens.fr).

Service d'hépatogastro-entérologie, CHU d'Amiens, place Victor-Pauchet, 80054 Amiens cedex, France.

Inserm Eri 24 GRAP, Université Jules-Verne-Picardie (UPJV), rue des Louvels, 80000 Amiens, France.

UFR de médecine, Université Jules-Verne-Picardie (UPJV), rue des Louvels, 80000 Amiens, France.

D. Chatelain, MD, PhD.

UFR de médecine, Université Jules-Verne-Picardie (UPJV), rue des Louvels, 80000 Amiens, France.

Service d'anatomopathologie, CHU d'Amiens, 80054 Amiens, France.

H. Houchi, PhD.

Inserm Eri 24 GRAP, Université Jules-Verne-Picardie (UPJV), rue des Louvels, 80000 Amiens, France.

V. Lloyd.

Service d'hépatogastro-entérologie, Inserm Eri 24, Université de Picardie, CHU d'Amiens, place Victor-Pauchet, 80054 Amiens cedex, France.

Inserm Eri 24 GRAP, Université Jules-Verne-Picardie (UPJV), rue des Louvels, 80000 Amiens, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Nguyen-Khac E, Chatelain D, Houchi H, Lloyd V. Hépatite alcoolique aiguë sévère. EMC - Hépatologie 2014;9(3):1-9 [Article 7-036-A-10].

Disponibles sur [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos/  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations



Cas  
clinique

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur [em-consulte.com](http://em-consulte.com) et [em-premium.com](http://em-premium.com) :

## 1 autoévaluation

*[Cliquez ici](#)*