

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2017

N° 116

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

par

Raphaël BESNARD
né le 03/06/1988 à Rennes

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2017

Décroissance de la bilirubine avant la mise en route d'une corticothérapie systémique en tant que marqueur prédictif de la survie chez les patients atteints d'hépatite alcoolique aiguë sévère, résultat d'une cohorte de validation.

Président : Monsieur le Professeur S. BRULEY DES VARANNES

Directeur de thèse : Madame le Dr I. ARCHAMBEAUD

COMPOSITION DU JURY

Président du jury : Monsieur le Professeur S. BRULEY DES VARANNES, Professeur Universitaire et Praticien Hospitalier, service d'hépatogastro-entérologie, CHU de Nantes

Directeur de thèse : Madame le Docteur I. ARCHAMBEAUD, Praticien Hospitalier, service d'hépatogastro-entérologie, CHU de Nantes

Membres du jury :

Monsieur le Professeur J-F. MOSNIER, Professeur Universitaire et Praticien Hospitalier, service d'anatomo-pathologie, CHU de Nantes

Monsieur le Professeur E. CORON, Professeur Universitaire et Praticien Hospitalier, service d'hépatogastro-entérologie, CHU de Nantes

Monsieur le Docteur J. GOURNAY, Praticien Hospitalier, service d'hépatogastro-entérologie, chef du service d'hépatogastro-entérologie, CHU de Nantes

REMERCIEMENTS

Au Professeur S. BRULEY DES VARANNES, président du jury

Merci d'avoir accepté de juger notre travail et de présider ce jury.

Merci pour votre soutien et la formation que vous m'avez apportée durant mon internat.

Au Docteur I. ARCHAMBEAUD, directrice de thèse

Merci pour ton soutien et ta disponibilité durant ces années d'internat, pour les connaissances en hépatologie et dans la gestion de soins continus que tu m'as permis d'acquérir, pour tes précieux conseils et ton implication sans faille jusqu'au dernier moment dans la réalisation de ce travail.

Aux membres du jury :

Au Professeur J-F. MOSNIER

Merci d'avoir accepté de participer au jury de ce travail.

Merci pour votre disponibilité et vos enseignements en anatomo-pathologie.

Au Professeur E. CORON

Merci d'avoir accepté de participer au jury de ce travail.

Merci pour ton implication continue dans la formation théorique et pratique des internes.

Au Docteur J. GOURNAY

Merci d'avoir accepté de participer au jury de ce travail.

Merci pour vos enseignements en hépatologie et pour vos précieux conseils qui m'ont guidé pour la préparation de ce travail.

A l'ensemble des médecins et de l'équipe soignante du service d'hépatogastro-entérologie du CHU de Nantes,

A l'ensemble des équipes médicales et soignantes du CHD de La-Roche-Sur-Yon et du CHD de Cholet,

A mes co-internes en or (Paulo, Catherine, Maeva, Marion, Astrid, Mathieu, Sarah, Greg) avec qui j'ai traversé cet internat avec plaisir, qui m'ont soutenu dans les moments difficiles et accompagné dans des soirées de décompression mémorables, mais qui doivent encore progresser un peu aux flèches avant de briguer le titre !

A tous mes amis dont le soutien n'a jamais failli,

A mon père : ta sagesse, ta bienveillance, ta joie de vivre et ton soutien à 100 % dans toutes mes grandes décisions m'ont toujours poussé à réaliser mes rêves.

A ma mère, partie trop tôt : maman, toi qui m'avais déjà imaginé médecin alors que je venais de naître, j'aurais tant aimé que tu sois encore là à mes côtés pour assister à cet accomplissement, je pense fort à toi et je n'oublierai jamais tous les moments de bonheur passés ensemble.

A mes sœurs, Ludmila et Magali : la distance nous sépare mais je serai toujours là pour vous.

A Laure : ton soutien et ton amour sont pour moi une source de joie et d'inspiration inépuisable.

Table des matières

PREMIÈRE PARTIE : ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR L'HÉPATITE ALCOOLIQUE

AIGUË – REVUE DE LA LITTÉRATURE	8
I. INTRODUCTION.....	9
II. ÉPIDÉMIOLOGIE	9
III. PHYSIOPATHOLOGIE	10
A. <i>La stéatose</i>	10
B. <i>L'inflammation</i>	11
C. <i>Le stress oxydatif</i>	13
IV. DIAGNOSTIC	14
A. <i>Présentation clinico-biologique</i>	14
B. <i>De la suspicion diagnostique à la confirmation histologique</i>	14
C. <i>Caractéristiques histologiques</i>	15
V. SCORES PRONOSTIQUES.....	16
A. <i>Le score de Maddrey</i>	16
B. <i>Autres scores</i>	16
VI. TRAITEMENT.....	17
A. <i>Prise en charge initiale</i>	17
B. <i>Traitement étiologique</i>	18
C. <i>Traitement médicamenteux de l'hépatite alcoolique</i>	19
D. <i>Transplantation hépatique</i>	22
VII. TRAVAUX EN COURS ET PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES	23
A. <i>L'axe entéro-hépatique</i>	23
B. <i>Les mécanismes inflammatoires</i>	24
C. <i>Les lésions hépatiques</i>	24
VIII. BIBLIOGRAPHIE	26

SECONDE PARTIE : **32**

LA DÉCROISSANCE DE LA BILIRUBINE AVANT LA MISE EN ROUTE D'UNE CORTICOTHÉRAPIE SYSTÉMIQUE EN TANT QUE MARQUEUR PRÉDICTIF DE LA SURVIE CHEZ

**LES PATIENTS ATTEINTS D'HÉPATITE ALCOOLIQUE AIGUË SÉVÈRE, RÉSULTAT D'UNE
COHORTE DE VALIDATION. 32**

**DECREASED BILIRUBIN PRIOR TO INITIATION OF SYSTEMIC CORTICOSTEROID THERAPY
AS A PREDICTIVE MARKER OF SURVIVAL IN PATIENTS WITH SEVERE ACUTE ALCOHOLIC
HEPATITIS, RESULTS OF A VALIDATION COHORT..... 32**

I. INTRODUCTION..... 34

II. METHODS 34

 A. *Inclusion criteria and treatment protocol* 34

 B. *Liver biopsy*..... 35

 C. *Histopathologic preparation and analysis* 35

 D. *Data collection*..... 35

 E. *Statistical analysis* 37

III. RESULTS..... 37

 A. *General characteristics*..... 37

 B. *Univariate analysis* 39

 C. *DBBS and A-DBBS* 42

 D. *Association with the Lille model*..... 44

IV. DISCUSSION 45

V. BIBLIOGRAPHY..... 47

VI. APPENDIX:..... 50

Table des illustrations

Figure 1 : Métabolisme de l'éthanol par l'acétaldéhyde et le cytochrome P-450 2E1 ..	10
Figure 2 : Mécanismes intra-hépatocytaires de la constitution de la stéatose hépatique	11
Figure 3 : Translocation des lipopolysaccharides bactériens et action sur les cellules de Kupffer.....	12
Figure 4 : Bases physiopathologiques de la maladie alcoolique du foie	13
Figure 5 : Hépatite aiguë avec hépatocytes ballonnés contenant des corps de Mallory-Denk (flèche), stéatose, et présence de polynucléaires avec cholestase intra-lobulaire.....	15
Figure 6 : Survie des patients atteints d'hépatite alcoolique aiguë sévère ayant reçu ou non une corticothérapie systémique	19
Figure 7 : Survie des patients selon le score de Lille (a : Lille \leq 0,16 ; b : 0,56 > Lille > 0,16 ; Lille \geq 0,56).	
Figure 8 : Mécanismes d'actions des traitements actuels et de traitements à l'étude dans l'hépatite alcoolique aiguë	23

**Première partie : état actuel des connaissances sur
l'hépatite alcoolique aiguë – Revue de la littérature**

I. Introduction

L'hépatite alcoolique aiguë fait partie d'un ensemble d'hépatopathies d'origine alcoolique regroupées sous le nom de maladies alcooliques du foie (MAF, ou ALD pour *alcoholic liver disease*).

Cette expression regroupe les atteintes hépatiques pouvant résulter d'une consommation alcoolique chronique excessive et comprend : la stéato-hépatite, la stéatose hépatique, la fibrose, la cirrhose, le carcinome hépatocellulaire (CHC), et l'hépatite alcoolique (HA) (1).

Une consommation moyenne supérieure à 80 à 100 g d'éthanol par jour pendant 5 ans est généralement rapportée chez les patients atteints d'HA (2,3).

Plusieurs présentations cliniques sont possibles, de la découverte fortuite de lésions histologiques caractéristiques chez un patient asymptomatique jusqu'à la décompensation de cirrhose avec engagement du pronostic vital en cas d'hépatite alcoolique aiguë sévère (HAA : 40 % de mortalité à 6 mois) (4).

II. Épidémiologie

La consommation excessive d'alcool est responsable d'environ 3,3 millions de décès par an dans le monde, soit 5,9 % de l'ensemble des décès (5). Elle est également à l'origine de la moitié des cas de cirrhose.

Environ 20 % des patients ayant une consommation excessive d'alcool présentent des lésions histologiques d'HA (6). Cependant, la prévalence de cette affection reste mal connue, notamment en raison de la nécessité d'une confirmation histologique pour un diagnostic formel.

Certains facteurs de risque d'HA ont été identifiés : obésité, sexe féminin, jeune âge, alcoolisations massives répétées (« binge-drinking »), hépatopathie chronique sous-jacente (notamment l'hépatite chronique C), facteurs génétiques (ethnie, polymorphisme PLP3) (7–9).

III. Physiopathologie

La survenue d'une HA est le résultat d'interactions complexes entre le métabolisme de l'éthanol, l'inflammation, le système immunitaire, le microbiote intestinal et la présence éventuelle de lésions hépatiques sous-jacentes (1,10).

La compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'HAA a beaucoup progressé depuis 40 ans. Les travaux sont motivés par la nécessité d'améliorer le traitement médical de cette affection grave, au taux de mortalité toujours élevé en dépit des thérapeutiques actuelles.

A. La stéatose

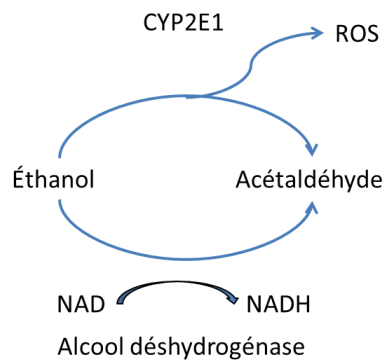


Figure 1 : Métabolisme de l'éthanol par l'acétaldéhyde et le cytochrome P-450 2E1

L'éthanol est transformé dans les hépatocytes en acétaldéhyde puis en acétate au cours d'une réaction induite principalement par l'alcool-déshydrogénase (ADH) et accessoirement par le cytochrome P-450 2E1 (CYP2E1) (Figure 1). L'oxydation préférentielle de l'éthanol modifie le potentiel d'oxydoréduction hépatocytaire en consommant le NAD oxydé (éthanol + NAD = acétaldéhyde + NADH). Cette consommation de NAD prive l'hépatocyte d'un substrat essentiel pour la bêta-oxydation des acides gras, sensée produire de l'ATP. Les acides gras s'accumulent alors sous forme de triglycérides.

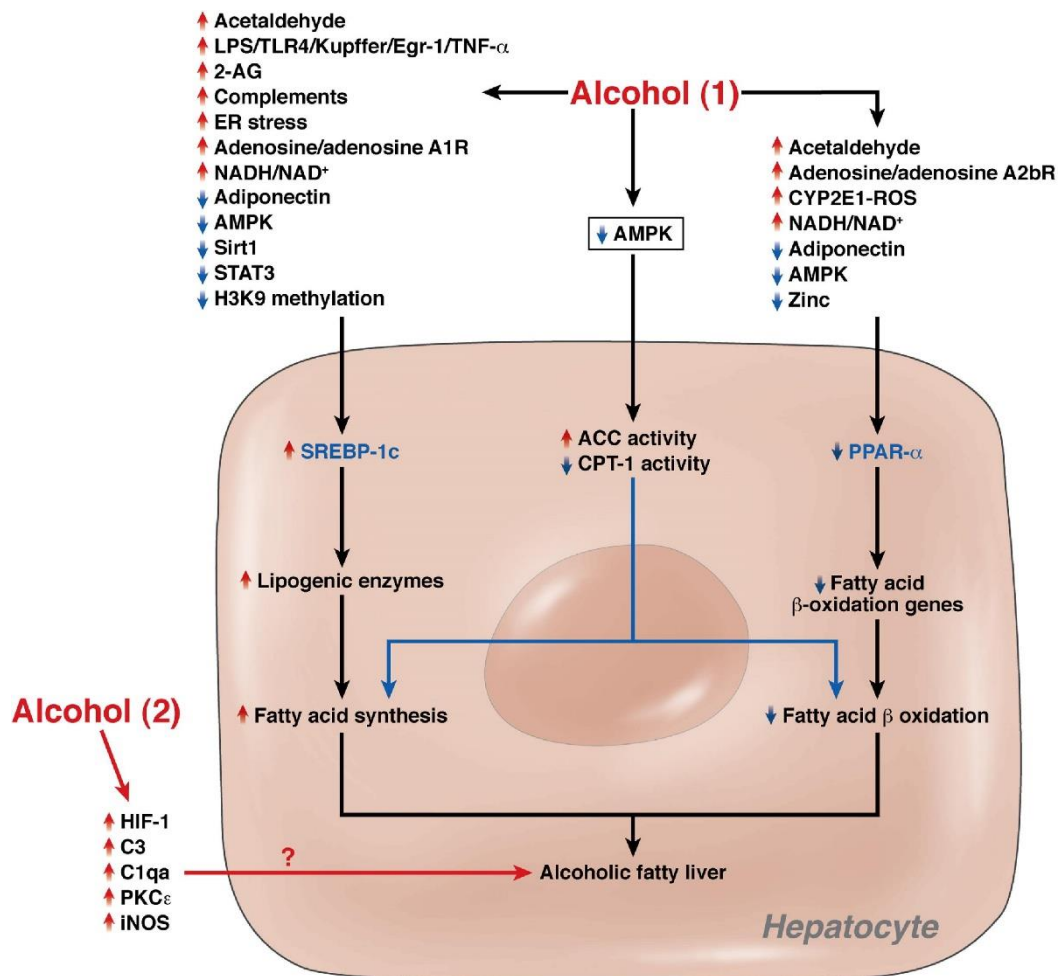


Figure 2 : Mécanismes intra-hépatocytaires de la constitution de la stéatose hépatique

Source : GAO B, BATALLER R. *Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and New Therapeutic Targets.*

Gastroenterology. 2011 Nov;141(5):1572–85

L'acétaldéhyde est un composé toxique dont l'accumulation au sein des hépatocytes provoque une modification de facteurs de transcription. Les principaux phénomènes observés sont une libération de SREBP 1-c et une inactivation du récepteur membranaire PPAR- α , induisant la synthèse endogène d'acides gras et inhibant leur export (Figure 2) (10). Cette accumulation d'acides gras est à l'origine de l'apparition des lésions de stéatose.

B. L'inflammation

1. Via l'action directe de l'éthanol

La présence d'éthanol au niveau hépatocyttaire provoque une saturation de l'ADH. Une partie de l'éthanol est alors métabolisée par le CYP2E1. Des dérivés réactifs de l'oxygène (reactive oxygen species : ROS) sont produits de façon aléatoire au niveau du site actif du

CYP2E1 lors de cette réaction (11–13). Ces ROS sont des médiateurs naturels de l'inflammation mais leur accumulation peut conduire à un stress oxydatif susceptible de provoquer des lésions cellulaires.

2. Via l'activation de l'immunité innée

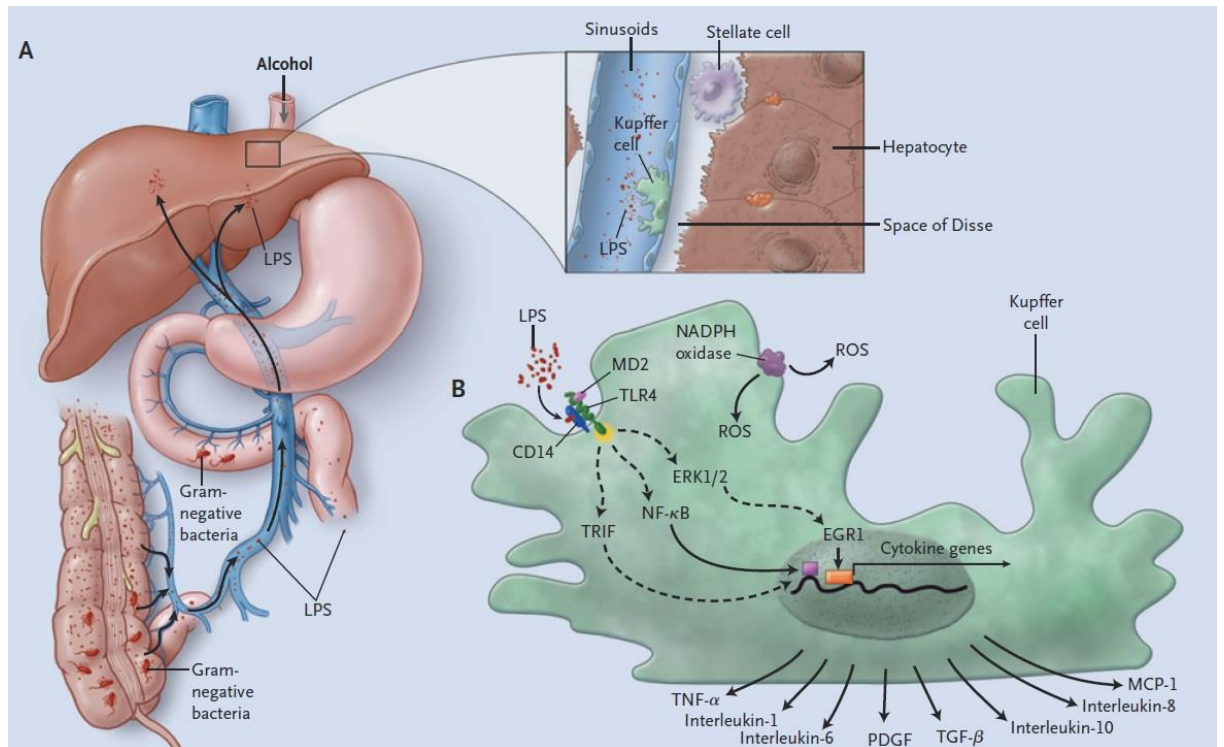


Figure 3 : Translocation des lipopolysaccharides bactériens et action sur les cellules de Kupffer

Source : Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med.* 2009 Jun 25;360:2758–69.

La consommation d'alcool, même ponctuelle, est responsable d'une augmentation du taux sérique d'endotoxines bactériennes (lipopolysaccharides : LPS) (14). Cet effet est dû à deux grands mécanismes : une augmentation de la perméabilité intestinale (Figure 3), puis secondairement, une modification du microbiote à l'origine d'une augmentation de la production bactérienne de LPS (15,16). Ces dernières interagissent avec les cellules du système immunitaire, en partie via le récepteur TLR4 des cellules de Kupffer et macrophages. Elles entraînent leur activation inappropriée et disproportionnée, notamment par le biais de la production de ROS (17–19). Les cellules de Kupffer produisent également de

grandes quantités de tumor necrosis factor alpha (TNF- α), dont le taux est corrélé à la survenue de lésions hépatiques (20).

3. Via l'activation de l'immunité adaptative

Les ROS sont libérées au niveau de la membrane interne des mitochondries ainsi que par le CYP2E1. Ces composés entraînent une peroxydation des lipides, conduisant à la formation de groupes carbonyles sur les protéines constitutionnelles. Les protéines ainsi modifiées peuvent alors se lier à l'acétaldéhyde et former des néo-antigènes, à l'origine de réactions auto-immunes (21).

C. Le stress oxydatif

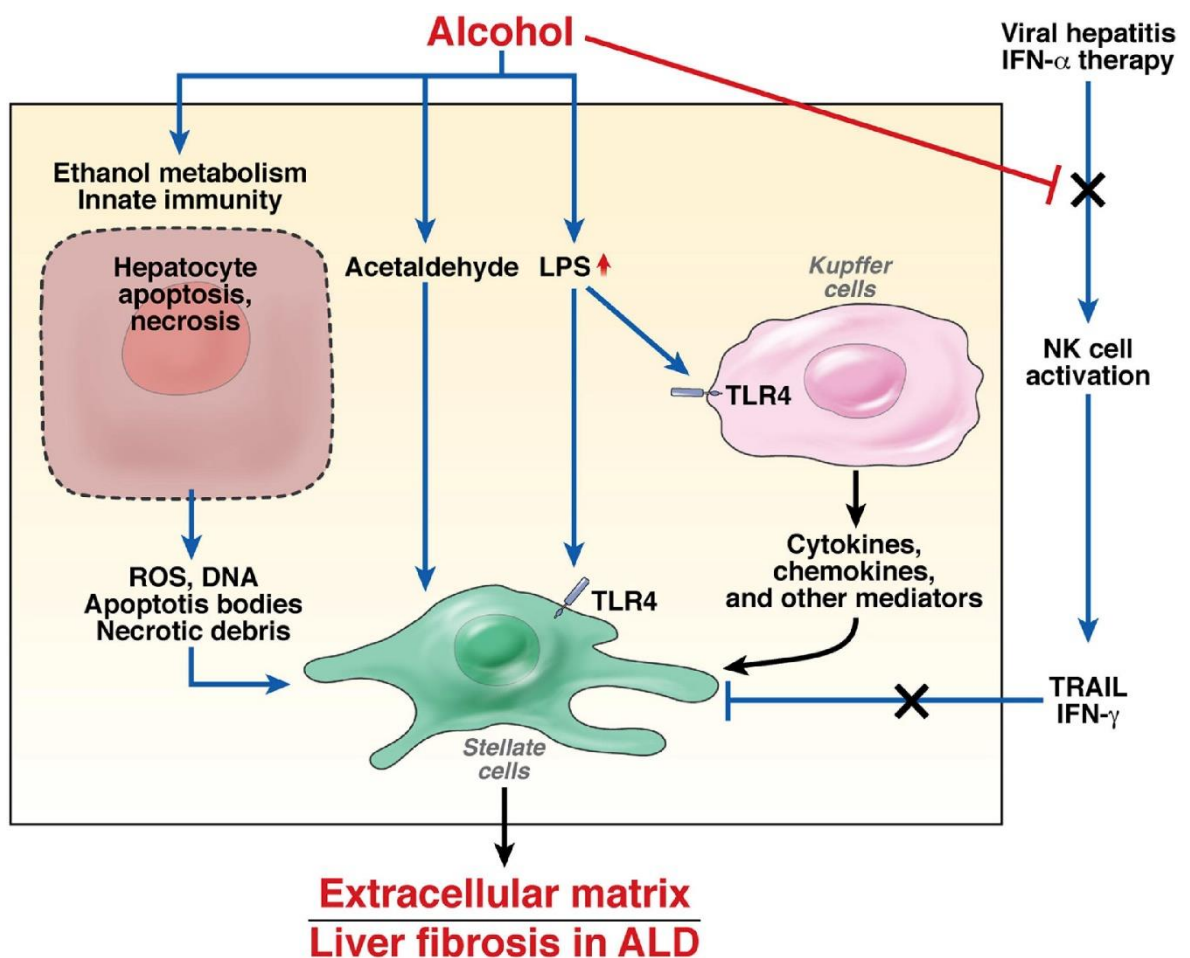


Figure 4 : Bases physiopathologiques de la maladie alcoolique du foie.

Source : GAO B, BATALLER R. *Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and New Therapeutic Targets.*

Gastroenterology. 2011 Nov;141(5):1572–85

L'ensemble des réactions inflammatoires induites par la consommation chronique d'alcool conduit à l'instauration d'un stress oxydatif au sein du parenchyme hépatique. C'est le déséquilibre entre la réponse inflammatoire chronique d'une part, et la régénération hépatique d'autre part (médiée par des cytokines anti-inflammatoires et le recrutement de polynucléaires neutrophiles), qui provoque, à terme, des lésions histologiques (13,21,22) (Figure 4).

IV. Diagnostic

A. Présentation clinico-biologique

L'hépatite alcoolique aiguë survient le plus souvent dans un contexte d'hépatopathie sous-jacente dont elle provoque une décompensation appelée « acute on chronic liver failure » (ACLF). La présentation clinique est dominée par un ictère (37 à 60 % des cas), le plus souvent présent depuis moins de 3 mois. Les symptômes associés peuvent être : une altération de l'état général avec une dénutrition, des nausées et/ou vomissements, une fièvre, une hépatomégalie, une décompensation hépatique avec des signes d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire, voire un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) (23,24).

Le bilan biologique initial révèle systématiquement une élévation de la bilirubine, fréquemment cytolysse modérée prédominant sur les ASAT à plus de deux fois la normale, une élévation des gamma GT, une hyperuricémie, une hypoalbuminémie, une hypomagnésémie, une hypokaliémie, une hyperferritinémie, une hypertriglycéridémie, une leucocytose, une thrombopénie et des troubles de l'hémostase (TP abaissé, INR élevé) (1,23).

B. De la suspicion diagnostique à la confirmation histologique

Il n'existe pas d'examen non invasif permettant d'établir avec certitude un diagnostic d'hépatite alcoolique aiguë. La confirmation diagnostique ne peut être obtenue que par l'analyse anatomo-pathologique d'une biopsie hépatique. Cette dernière peut être réalisée par voie transcutanée lorsque la fonction hémostatique le permet, ou bien, le plus souvent, par voie transjugulaire en radiologie interventionnelle.

En raison d'un risque non négligeable de complications potentiellement graves liées à ce geste (hématome, hémopéritoine, hémothorax, plaie biliaire et péritonite biliaire, fistules), la réalisation d'une biopsie hépatique ne doit être envisagée qu'en cas de suspicion d'hépatite alcoolique aiguë sévère.

C. Caractéristiques histologiques

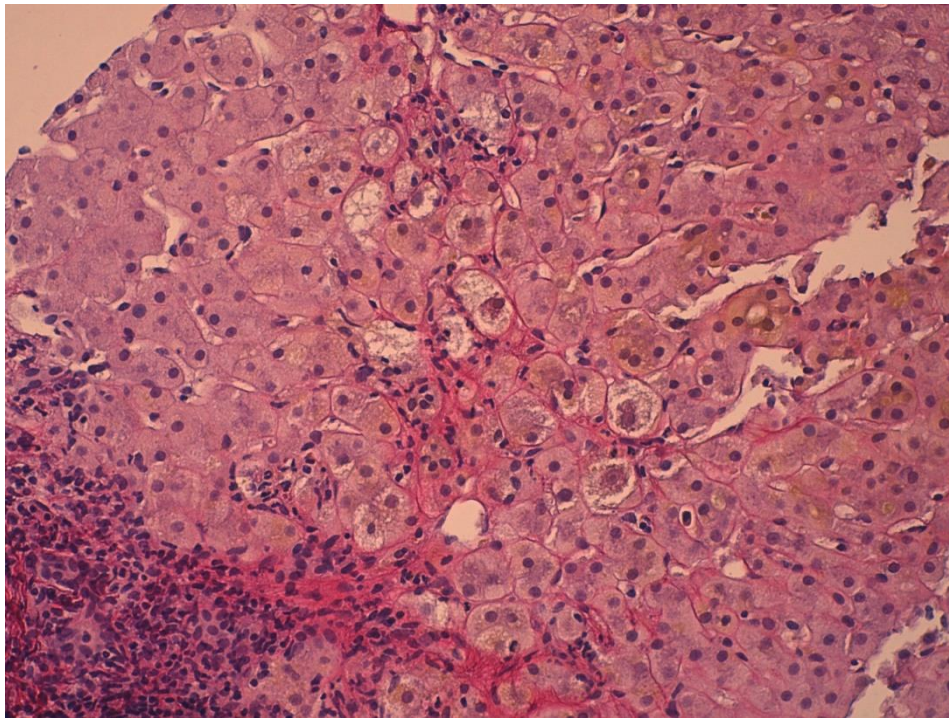


Figure 5 : Hépatite aiguë avec hépatocytes ballonnés contenant des corps de Mallory-Denk (flèche), stéatose, et présence de polynucléaires avec cholestase intra-lobulaire

Crédit photographique : Pr J-F. MOSNIER, service d'anatomo-pathologie, CHU de Nantes

Le diagnostic d'HAA est confirmé par la présence d'un faisceau d'arguments histologiques, interprétés en association avec la forte suspicion clinico-biologique.

Les lésions les plus caractéristiques sont les suivantes : une ballonnisation des hépatocytes, une nécrose hyaline se traduisant par la présence de corps de Mallory intra-hépatocytaires (amas résiduels de microfilaments du cytosquelette consécutifs à la toxicité de l'alcool et de ses métabolites), un infiltrat inflammatoire à prédominance de polynucléaires neutrophiles, une stéatose macrovacuolaire et des mégamitochondries (Figure 5).

À ces lésions s'associent le plus souvent les stigmates d'une hépatopathie alcoolique plus ou moins avancée. Il peut s'agir de lésions allant d'une simple stéatose hépatique

jusqu'à une cirrhose constituée (fibrose sinusoïdale, voire également péricentrolobulaire et périportale) (23,25,26).

V. Scores pronostiques

A. Le score de Maddrey

Le score de Maddrey, également appelé « modified Discriminant Function » (défini en 1978 et modifié en 1989), est le score pronostique historique qui permet de classer les HAA en formes sévères et modérées. La forme sévère (35 % de mortalité à 1 mois) est définie par un score mDF \geq 32, alors que la mortalité de la forme modérée (mDF < 32) n'est que de 10 % à 1 mois (27,28).

Le score mDF se définit par la formule suivante :

$$mDF = 4,6 \times (\text{temps de Quick du patient} - \text{temps de Quick du témoin}) + (\text{bilirubine totale en } \mu\text{mol/l}) / 17$$

Il permet d'identifier les patients chez lesquels une prise en charge thérapeutique intensifiée s'impose.

B. Autres scores

1. Le score de MELD (Model for End-stage Liver Disease)

Développé initialement afin de prédire la survie des patients après la pose d'un TIPS, puis secondairement adapté pour hiérarchiser les patients en attente de transplantation hépatique, le score de MELD a été validé en tant que score pronostique dans l'hépatite alcoolique aiguë sévère. Un score de MELD > 21 était équivalent à un score de mDF \geq 32 en termes de prédiction de la mortalité à 30 et 90 jours (29,30).

La formule du score de MELD est la suivante :

$$MELD = 3,78 \times \ln(\text{bilirubine [mg/dl]}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 9,57 \times \ln(\text{créatinine [mg/dl]}) + 6,43$$

2. Le score de Glasgow hépatique

Ce score a été déterminé en 2005 à partir d'une cohorte de 241 patients puis validé sur une cohorte de 195 patients considérés comme atteints d'une HAA sévère, mais sans preuve

histologique systématique. Il est basé sur l'âge, l'urée, la bilirubine, le temps de prothrombine et le taux de leucocytes. Un score de Glasgow ≥ 9 à J7 de la corticothérapie était supérieur au score de MELD en termes de prédiction de la survie à 1 mois et à 3 mois (précision de 83% contre 41 %). Cependant, lors de cette comparaison, le cut-off du score de MELD était fixé à 11 tandis que les précédentes études avaient fixé la limite à un score de MELD > 21 . Enfin, qu'il soit calculé à J1 ou à J7, le score de Glasgow ≥ 9 était supérieur au score de mDF ≥ 32 en termes de précision (31).

3. Le score ABIC

Publié en 2008 à partir de deux cohortes prospectives de patients atteints d'HAA prouvées histologiquement (103 patients puis 80 pour la cohorte de validation), le score ABIC permet une stratification selon la mortalité à 90 jours. Les patients sont classés en risque élevé (ABIC ≥ 9 : 75% de mortalité), risque modéré ($9 > \text{ABIC} \geq 6,71$: 30% de mortalité) et bas (ABIC < 6.71 : 0% de mortalité). La mortalité à un an a également été évaluée lors de l'étude (32).

La formule du score ABIC est la suivante :

$$ABIC = (\text{âge} \times 0,1) + (\text{bilirubine} \times 0,08) + (\text{créatinine} \times 0,3) + (\text{INR} \times 0,8)$$

VI. Traitement

La connaissance des mécanismes physiopathologiques de l'HA a grandement progressé mais les ressources thérapeutiques médicamenteuses n'ont que peu évolué durant les quarante dernières années.

La prise en charge de l'HAA dépend de sa sévérité. Elle se décompose en trois grands axes : la prise en charge initiale, le traitement étiologique et le traitement médicamenteux.

A. Prise en charge initiale

1. Générale

Toute décompensation d'une hépatopathie sous-jacente doit être prise en charge le plus précocement possible. Un syndrome hépatorénal est ainsi traité par remplissage vasculaire, associé au besoin à un agent vasoconstricteur. Un syndrome hémorragique, favorisé par les troubles de l'hémostase et l'hypertension portale doit être recherché et

traité. De même, l'identification et l'accompagnement d'un syndrome de sevrage est systématique.

2. Traitement précoce d'un foyer infectieux

Les patients atteints d'HAA sévère présentent un risque infectieux majeur : un épisode infectieux survient chez 25 % des patients avant corticothérapie, puis 24 % après le début du traitement) (33). Ces infections sont favorisées par la décompensation hépatique ainsi que par une dénutrition fréquente. En cas de confirmation diagnostique d'HAA sévère, le principal traitement médical reposera sur une corticothérapie systémique prolongée (Cf. infra). Un bilan infectieux complet est donc préconisé dès l'admission du patient, afin de traiter précocement tout foyer infectieux débutant susceptible de compromettre la prise en charge ultérieure (33). Des études sont par ailleurs en cours afin d'évaluer l'intérêt d'une antibiothérapie systématique chez les patients atteints d'HAA sévère traitée par corticothérapie. Le protocole AntibioCor, coordonné par les Pr Mathurin et Louvet au CHU de Lille, compare actuellement contre placebo un traitement par Amoxicilline pendant toute la durée de la corticothérapie.

B. Traitement étiologique

1. Sevrage alcoolique

La prévention du syndrome de sevrage et de ses complications à la phase initiale repose sur une hydratation abondante, une vitaminothérapie et l'usage de benzodiazépines.

L'entretien d'une abstinence au long cours est essentiel et relève d'une prise en charge pluridisciplinaire pouvant faire intervenir un addictologue (avec éventuellement une aide pharmacologique au sevrage), un psychologue et/ou un psychiatre et un hépatologue.

2. Hépatopathie sous-jacente

Un bilan d'hépatopathie est systématique lors de la prise en charge d'une hépatite alcoolique aiguë. Il permet notamment de rechercher et de traiter des comorbidités susceptibles d'aggraver la maladie alcoolique du foie. Il peut s'agir par exemple d'une hépatite virale chronique, d'un syndrome métabolique, d'un CHC, etc.

3. Support nutritionnel

La dénutrition protéino-énergétique est très fréquente au diagnostic et nécessite une prise en charge précoce après un bilan approfondi de l'état nutritionnel. La nutrition entérale systématique n'améliore pas la survie globale et n'est donc pas recommandée en routine mais elle semble avoir un impact positif sur l'encéphalopathie hépatique (34).

C. Traitement médicamenteux de l'hépatite alcoolique

1. Corticothérapie systémique et score de Lille

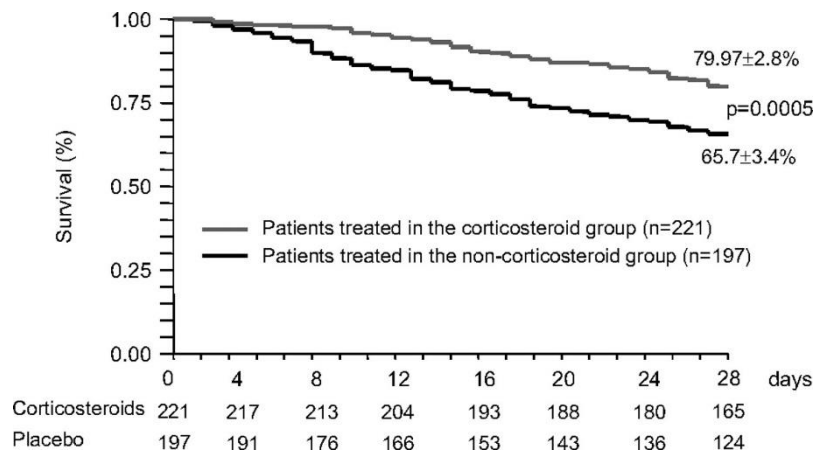


Figure 6 : Survie des patients atteints d'hépatite alcoolique aiguë sévère ayant reçu ou non une corticothérapie systémique

Méta-analyse de 5 études randomisées, 418 patients inclus, 197 non-traités et 221 traités.

Source : Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al.

Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. Gut. 2011 Feb 1;60(2):255–60

Seule la corticothérapie systémique a fait la preuve formelle de son efficacité dans le traitement médicamenteux ayant de l'HAA (27,28,35–38) (Figure 6). Son bénéfice est cependant restreint à une augmentation de la survie à court terme sans amélioration de la survie globale, au prix d'une augmentation du nombre de complications infectieuses (36,39).

Le mode d'action de la corticothérapie repose sur son effet immunosuppresseur, régulant ainsi l'activation excessive du système immunitaire notamment secondaire à la génération de TNF- α , de ROS et de néo-antigènes.

En raison du risque de complications propre au traitement par corticoïdes et de l'existence de patients non répondeurs, une évaluation de la réponse à la corticothérapie est effectuée lors du 7^e jour de traitement par le biais du score de Lille (40).

Développé à partir de l'étude de deux cohortes prospectives de 320 puis 118 patients, ce score s'appuie sur l'analyse de six variables comprenant notamment l'évolution de la bilirubine lors de la première semaine de traitement. Il est déterminé selon la formule suivante :

$$R = 3,19 - 0,101*(\text{âge}) + 0,147*(\text{Albumine}) + 0,0165*(\Delta \text{ Bili}) - 0,206*IR - 0,0065*(\text{Bili J0}) - 0,0096*(\text{INR})$$

$$\text{Lille} = \text{Exp}(-R) / [1 + \text{Exp}(-R)]$$

Albumine : à J0, en g/L

Bili J0 : bilirubine en $\mu\text{mol/L}$ à J0

Δ Bilirubine = évolution de la bilirubine en $\mu\text{mol/L}$ entre J0 et J7

IR = Insuffisance rénale : si créatinine > 115 $\mu\text{mol/L}$, IR = 1 ; si créatinine < 115 $\mu\text{mol/L}$, IR = 0

La valeur du score de Lille permet de classer les patients de 2 façons différentes :

- Soit en termes de « répondeurs » (Lille < 0,45 : 20 % de décès à 6 mois) et « non répondeurs » (Lille \geq 0,45 : 70 % de décès à 6 mois, environ 40 % des patients)
- Soit en termes de « répondeurs complets » (Lille \leq 0,16 : moins de 10 % de décès à 1 mois), « non répondeurs complets » (Lille \geq 0,56 : 45 % de décès à 1 mois) et « répondeurs partiels (ou intermédiaires) » (0,56 > Lille > 0,16 : 20 % de décès à un mois) (37)

Au-delà d'un score de Lille \geq 0,56, la mortalité des patients sous corticothérapie rejoint celle de ceux sous placebo.

La posologie recommandée est de 40 mg d'équivalent prednisolone par jour, pour une durée totale de 28 jours.

Une réévaluation est faite à 7 jours du début du traitement afin calculer le score de Lille, et le traitement est interrompu en cas de score \geq 0,56 voire \geq 0,45.

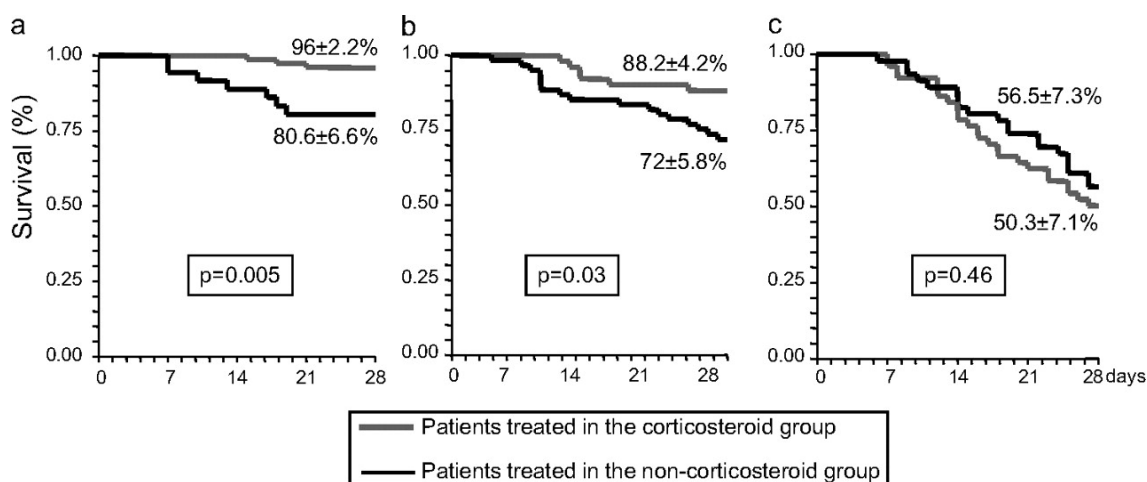


Figure 7 : Survie des patients selon le score de Lille (a : Lille $\leq 0,16$; b : $0,56 > \text{Lille} > 0,16$; Lille $\geq 0,56$).

Source : Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al.

Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. Gut. 2011 Feb 1;60(2):255–60

2. Pentoxifylline

La pentoxifylline est un inhibiteur de phosphodiesterase induisant une diminution de la transcription de certaines cytokines dont l'anti-TNF- α . Son usage (seule ou en association avec la corticothérapie) dans la prise en charge de l'hépatite alcoolique aiguë sévère a fait l'objet de plusieurs travaux aux résultats contradictoires (41–45).

Une méta-analyse récente la recommande en seconde intention dans les cas où la corticothérapie serait contre-indiquée (36). Un effet positif en termes de prévention du syndrome hépatorénal avait été évoqué mais n'a pas été retrouvé dans une grande étude randomisée (STOPAH) (43).

La posologie classiquement recommandée est de 1200 mg par jour en trois prises orales de 400 mg, pour une durée de 28 jours.

3. N-acétylcystéine

La N-acétylcystéine (NAC) est un précurseur du glutathion employé dans le traitement de l'HAA pour son action antioxydante. Elle est administrée par voie veineuse selon un protocole précis : 150 mg/kg en une heure, puis 50 mg/kg en 4h, puis 100 mg/kg en 16h, puis 100 mg/kg toutes les 24h pour 4 jours de traitement au total.

Les résultats des études dans le cadre du traitement de l'HAA sont relativement décevants (36,46), bien qu'un bénéfice modeste de la NAC en association aux corticoïdes semble exister en termes de prévention des complications infectieuses (47). Dans cette étude, le groupe corticoïdes seuls avait présenté 42 % d'infections, contre 16 % dans le groupe corticoïdes + NAC. La NAC peut donc être proposée dans ce contexte, au vu de sa bonne tolérance clinique.

D. Transplantation hépatique

Les patients non répondeurs à la corticothérapie ont un pronostic sombre, avec une mortalité de 75 % à six mois en cas de score de Lille $\geq 0,45$ (40). En l'absence de ressource thérapeutique médicamenteuse, la question de la transplantation hépatique se pose chez ces patients. L'essai publié par Mathurin et al en 2011 portait sur l'étude de 26 patients pris en charge pour une hépatite alcoolique aiguë sévère, non répondeurs la corticothérapie (score de Lille $\geq 0,45$) (48). L'inclusion relevait de critères de sélection stricts, restreignant les indications de transplantation aux patients présentant toutes les caractéristiques suivantes : une première décompensation révélatrice de l'hépatopathie alcoolique, l'absence de pathologie sévère associée, une compréhension claire du pronostic et des enjeux ainsi qu'une volonté ferme de sevrage complet et définitif, un entourage familial proche et impliqué dans la démarche de soins. Les résultats de ce travail étaient encourageants, avec seulement 3 patients sur 26 ayant repris une consommation alcoolique après transplantation. Les taux de survie à 6 mois nettement supérieurs à ceux des patients sous traitement médical seul ($77 \pm 8\%$ contre $23 \pm 8\%$), proches de ceux des patients répondeurs à la corticothérapie. D'autres études sont venues appuyer ces résultats en termes de taux d'entretien du sevrage et de survie du greffon (49,50). Une étude de validation multicentrique (Quicktrans) est en cours depuis 2012. Elle concernera plus de 200 patients les résultats devraient être publiés courant 2019.

La transplantation hépatique précoce dans le cadre de l'HAA sévère cortico-résistante ne concerne cependant qu'une infime proportion de patients en raison des critères de sélection et de la pénurie de greffons.

VII. Travaux en cours et perspectives thérapeutiques

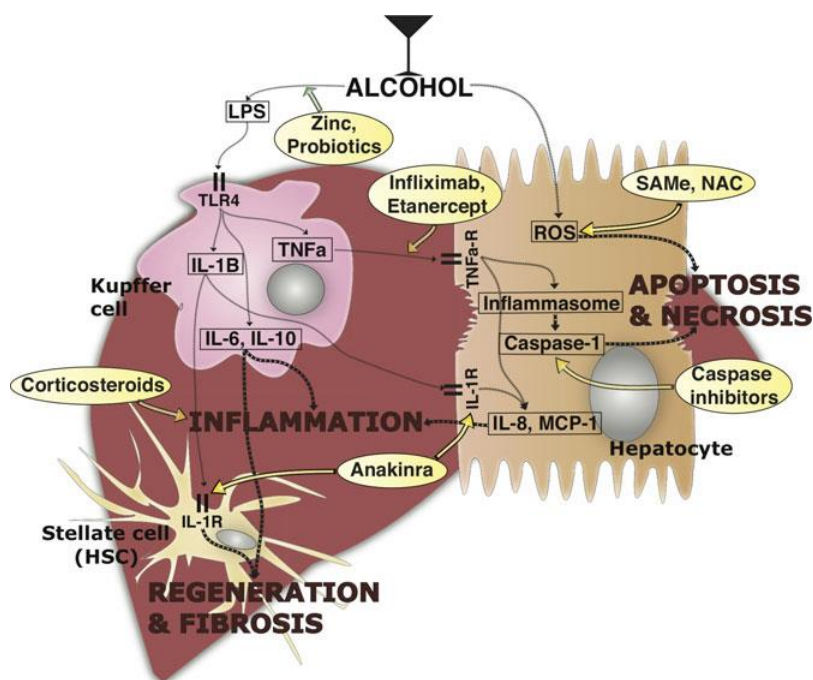


Figure 8 : Mécanismes d'actions des traitements actuels et de traitements à l'étude dans l'hépatite alcoolique aiguë

Source : Yeluru A, Cuthbert JA, Casey L, Mitchell MC. Alcoholic Hepatitis: Risk Factors, Pathogenesis, and Approach to Treatment. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016 Feb;40(2):246–55.

Les travaux récents sur l'HAA sévère ont permis d'optimiser la prise en charge thérapeutique afin de proposer aux patients un traitement adapté selon leur réponse thérapeutique. Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement médicamenteux susceptible d'améliorer l'espérance de vie à moyen et long terme. C'est pourquoi de nombreuses études ont pour objectif une amélioration de la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'HAA, afin de développer de nouvelles thérapeutiques ciblées visant à stabiliser voire améliorer la fonction hépatique des patients.

Trois grands axes de la physiopathologie hépatique peuvent être individualisés (24).

A. L'axe entéro-hépatique

L'augmentation de la perméabilité intestinale chez les patients atteints de maladie alcoolique du foie favorise le passage de LPS bactériennes vers la circulation portale, entraînant l'activation des récepteurs TLR4 à la surface des cellules de Kupffer et des macrophages. Ce phénomène contribue à l'instaurer puis l'entretien d'une inflammation

chronique pouvant conduire à une hépatite alcoolique. Un essai clinique de phase 2 en cours étudie l'impact de l'administration orale de colostrum bovin enrichi en IgG hyperimmunes dirigées contre les LPS chez des patients en cours de corticothérapie pour une HAA.

Une autre piste de recherche concerne l'usage d'antagonistes des récepteurs TLR4.

La carence en zinc potentialise les lésions hépatiques dues à l'alcool en majorant la perméabilité intestinale et le stress oxydatif. Une autre étude teste actuellement l'association de zinc, de pentoxifylline et d'Anakinra (anti-IL-1) en comparaison avec la corticothérapie systémique chez les patients atteints d'HAA (Figure 8).

Enfin, d'autres travaux en cours étudient l'impact des lactobacilles sur le déséquilibre de la flore intestinale des consommateurs excessifs d'alcool.

B. Les mécanismes inflammatoires

Plusieurs traitements médicamenteux à l'étude ciblent différentes étapes de l'entretien de la réponse inflammatoire dans l'HA. Ainsi, l'Anakinra, un antagoniste des récepteurs à l'IL-1 ayant fait la preuve de son efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde, est actuellement testé en association avec la pentoxifylline versus corticothérapie (Figure 8).

Certains micro-ARN (ARN non codants ayant des fonctions de régulation de l'expression de gènes) voient leur concentration modifiée en cas d'exposition à l'alcool et représentent ainsi des cibles thérapeutiques à explorer (51).

Des traitements anti-TNF α ont également été testés dans la prise en charge de l'HAA mais ne sont pas recommandés en raison d'une surmortalité par infections dans ce contexte (52,53).

Le Farnesoid X Receptor (FXR) est un récepteur nucléaire se liant aux acides biliaires. Son inactivation chez la souris provoque une accumulation d'acides biliaires, une augmentation des triglycérides, une insulino-résistance et une progression plus rapide vers une HA (54). Ce récepteur est peu actif en cas de maladie alcoolique du foie. Un essai de phase 2 en cours teste l'impact de l'acide orbéticholique (un agoniste FXR) en tant que traitement de l'HA.

C. Les lésions hépatiques

La polynucléose neutrophile est associée à un plus mauvais pronostic dans l'HAA sévère, probablement en raison d'une altération du fonctionnement des leucocytes

circulants secondaire au stress oxydatif, caractérisée notamment par une activité de phagocytose diminuée. A l'opposé, la présence de polynucléaires neutrophiles au sein du parenchyme hépatique favorise la régénération du parenchyme hépatique (55,56).

Partant du postulat que des cellules jeunes sont moins à risque de présenter une altération de leurs fonctions que des cellules soumises de façon prolongée à un stress oxydatif, le recours au G-CSF a été étudié dans la prise en charge de l'HAA sévère (57–59). Les résultats de ces premiers travaux sont en faveur d'une amélioration de la fonction hépatique et de la survie chez les patients traités mais ils doivent encore être confirmés par des études complémentaires.

En dehors de la modulation de l'inflammation, certaines cytokines interviennent dans la régénération hépatique (IL-10 et IL-22). Leur usage en association avec le traitement de l'HAA sévère est une piste à explorer.

VIII. Bibliographie

1. Chayanupatkul M. Alcoholic hepatitis: A comprehensive review of pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6279.
2. Savolainen VT, Liesto K, Männikkö A, Penttilä A, Karhunen PJ. Alcohol Consumption and Alcoholic Liver Disease: Evidence of a Threshold Level of Effects of Ethanol. *Alcohol Clin Exp Res*. 1993 Sep 1;17(5):1112–7.
3. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatol Baltim Md*. 1997 Jan;25(1):108–11.
4. Mathurin P. Corticosteroids for alcoholic hepatitis—what’s next? *J Hepatol*. 2005 Sep 1;43(3):526–33.
5. Organization WH. Global Status Report on Alcohol and Health, 2014. World Health Organization; 2014. 389 p.
6. 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 May 1;25(9):1047–54.
7. Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of Alcoholic Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2004 Aug;24(03):217–32.
8. Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med*. 1990 Jan 11;322(2):95–9.
9. Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput J-C, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatol Baltim Md*. 2002 Mar;35(3):635–8.
10. GAO B, BATALLER R. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and New Therapeutic Targets. *Gastroenterology*. 2011 Nov;141(5):1572–85.
11. Yeluru A, Cuthbert JA, Casey L, Mitchell MC. Alcoholic Hepatitis: Risk Factors, Pathogenesis, and Approach to Treatment. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016 Feb;40(2):246–55.
12. Porubsky PR, Meneely KM, Scott EE. Structures of Human Cytochrome P-450 2E1. *J Biol Chem*. 2008 Nov 28;283(48):33698–707.

13. Mansouri A, Gaou I, De Kerguenec C, Amsellem S, Haouzi D, Berson A, et al. An alcoholic binge causes massive degradation of hepatic mitochondrial DNA in mice. *Gastroenterology*. 1999 Jul;117(1):181–90.
14. Bala S, Marcos M, Gattu A, Catalano D, Szabo G. Acute Binge Drinking Increases Serum Endotoxin and Bacterial DNA Levels in Healthy Individuals. *PLOS ONE*. 2014 mai;9(5):e96864.
15. Keshavarzian A, Holmes EW, Patel M, Iber F, Fields JZ, Pethkar S. Leaky gut in alcoholic cirrhosis: a possible mechanism for alcohol-induced liver damage. *Am J Gastroenterol*. 1999 Jan;94(1):200–7.
16. Parlesak A, Schäfer C, Schütz T, Bode JC, Bode C. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease**Dedicated to Dr. Dr. Herbert Falk, Director of the Falk Foundation, on the occasion of his 75th birthday. *J Hepatol*. 2000 May 1;32(5):742–7.
17. Bautista AP. Impact of alcohol on the ability of Kupffer cells to produce chemokines and its role in alcoholic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Apr;15(4):349–56.
18. Laso F-J, Lapeña P, Madruga JI, San Miguel JF, Orfao A, Iglesias MC, et al. Alterations in Tumor Necrosis Factor- α , Interferon- γ , and Interleukin-6 Production by Natural Killer Cell-Enriched Peripheral Blood Mononuclear Cells in Chronic Alcoholism: Relationship with Liver Disease and Ethanol Intake. *Alcohol Clin Exp Res*. 1997 Oct 1;21(7):1226–31.
19. Paik Y-H, Schwabe RF, Bataller R, Russo MP, Jobin C, Brenner DA. Toll-Like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2003 May 1;37(5):1043–55.
20. Bird GL, Sheron N, Goka AK, Alexander GJ, Williams RS. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis. *Ann Intern Med*. 1990 Jun 15;112(12):917–20.
21. Meagher EA, Barry OP, Burke A, Lucey MR, Lawson JA, Rokach J, et al. Alcohol-induced generation of lipid peroxidation products in humans. *J Clin Invest*. 1999 Sep;104(6):805–13.

22. Lu Y, Zhuge J, Wang X, Bai J, Cederbaum AI. Cytochrome P450 2E1 contributes to ethanol-induced fatty liver in mice. *Hepatology* Baltim Md. 2008 May;47(5):1483–94.
23. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med*. 2009 Jun 25;360(26):2758–69.
24. Singal AK, Kodali S, Vucovich LA, Darley-Usmar V, Schiano TD. Diagnosis and Treatment of Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016 Jul 1;40(7):1390–402.
25. 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*. 2016 Apr;150(4):785–90.
26. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *J Hepatol*. 2012 Aug 1;57(2):399–420.
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*. 1989 May 1;110(9):685–90.
28. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL, Ramond M-J, 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 Apr 1;36(4):480–7.
29. 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.
30. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KVN, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* Baltim Md. 2005 Feb;41(2):353–8.
31. 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*. 2005 Aug;54(8):1174–9.

32. Dominguez M, Rincón D, Abrales 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 Nov;103(11):2747–56.
33. Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology*. 2009 Aug;137(2):541–8.
34. Antar R, Wong P, Ghali P. A meta-analysis of nutritional supplementation for management of hospitalized alcoholic hepatitis. *Can J Gastroenterol*. 2012 Jul;26(7):463–7.
35. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 1978 Aug;75(2):193–9.
36. Singh S, Murad MH, Chandar AK, Bongiorno CM, Singal AK, Atkinson SR, et al. Comparative Effectiveness of Pharmacological Interventions for Severe Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(4):958–970.e12.
37. Mathurin P, O’Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut*. 2011 Feb 1;60(2):255–60.
38. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis – a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jun 1;27(12):1167–78.
39. Mathurin P. Therapeutic management of alcoholic hepatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015 Sep;39, Supplement 1:S41–5.
40. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond M-J, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*. 2007 Jun 1;45(6):1348–54.
41. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of STeroids or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis (STOPAH): a 2x2 factorial, randomised controlled trial [Internet]. [cited 2017 Apr 17]. Available from: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta191020/#/full-report>

42. Louvet A. Prednisolone vs. pentoxifylline for severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2014 Oct 1;61(4):723–4.
43. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al. Prednisolone or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med.* 2015 Apr 23;372(17):1619–28.
44. 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 Dec 1;119(6):1637–48.
45. Thiele M, Askgaard G, Krag A, Gluud LL. No additional effect of adding pentoxifylline to corticosteroids in severe alcoholic hepatitis: Meta-analyses of randomised controlled trials. *Hepatology [Internet].* 2012 Oct 1 [cited 2017 Aug 17];56. Available from: <https://insights.ovid.com/hepatology/hepa/2012/10/001/no-additional-effect-adding-pentoxifylline/1653/01515467>
46. 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 Dec 1;53(6):1117–22.
47. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet M-A, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N-Acetylcysteine in Severe Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med.* 2011 Nov 10;365(19):1781–9.
48. 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 Nov 10;365(19):1790–800.
49. Lee BP, Chen P-H, Haugen C, Hernaez R, Gurakar A, Philosophe B, et al. Three-year Results of a Pilot Program in Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis: *Ann Surg.* 2017 Jan;265(1):20–9.
50. 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 Dec 1;13(12):1728–35.
51. McDaniel K, Herrera L, Zhou T, Francis H, Han Y, Levine P, et al. The functional role of microRNAs in alcoholic liver injury. *J Cell Mol Med.* 2014 Feb;18(2):197–207.

52. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet M-A, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2004 May;39(5):1390–7.
53. 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 Dec;135(6):1953–60.
54. Wu W-B, Chen Y-Y, Zhu B, Peng X-M, Zhang S-W, Zhou M-L. Excessive bile acid activated NF-kappa B and promoted the development of alcoholic steatohepatitis in farnesoid X receptor deficient mice. *Biochimie*. 2015 Aug 1;115:86–92.
55. Michelena J, Altamirano J, Abraldes JG, Affò S, Morales-Ibanez O, Sancho-Bru P, et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2015 Sep;62(3):762–72.
56. Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, Wright GAK, Hodges SJ, Davies NA, et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology*. 2007 Sep;46(3):831–40.
57. Moreau MDR, Rautou MDP-E. Editorial: G-CSF Therapy for Severe Alcoholic Hepatitis: Targeting Liver Regeneration or Neutrophil Function? *Am J Gastroenterol*. 2014 Sep;109(9):1424–6.
58. Garg V, Garg H, Khan A, Trehanpati N, Kumar A, Sharma BC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34(+) cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*. 2012 Mar;142(3):505–512.e1.
59. Kedarisetty CK, Anand L, Bhardwaj A, Bhadoria AS, Kumar G, Vyas AK, et al. Combination of granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin improves outcomes of patients with decompensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2015 Jun;148(7):1362–1370.e7.

Seconde partie :

La décroissance de la bilirubine avant la mise en route d'une corticothérapie systémique en tant que marqueur prédictif de la survie chez les patients atteints d'hépatite alcoolique aiguë sévère, résultat d'une cohorte de validation.

Decreased bilirubin prior to initiation of systemic corticosteroid therapy as a predictive marker of survival in patients with severe acute alcoholic hepatitis, results of a validation cohort.

Abstract

Introduction. Acute alcoholic hepatitis (AAH) is a serious condition treated in first-line with a 28-days corticosteroid therapy (CT), with a response rate of 60 %. Non-responders are identified at the seventh day of treatment by the Lille model, especially based on bilirubin levels at day 0 and day 7. In our centre, an exploratory cohort has shown that the spontaneous decrease in bilirubin levels before steroids (DBBS) was a significant independent predictor of the 3-month survival. The aim of this study was to confirm the DBBS impact on short-term survival in patients with severe AAH.

Patients and Methods. From January 2011 to April 2016, 123 patients hospitalized in Nantes University Hospital for a histologically proven AAH were retrospectively included. All of them had a Maddrey discriminant function (mDF) ≥ 32 and were treated by corticosteroids for at least 1 day. The decrease in bilirubin levels was measured during the week prior to CT initiation (DBBS) and from admission to CT initiation (A-DBBS). The primary endpoint was the 3-month survival, in patients with or without DBBS or A-DBBS. Other clinical and biological data were collected, and prognostic scores including the Lille model were calculated.

Results. Mean age was 54.2 years and 85 (69 %) patients were men. All patients had active alcohol consumption. The mean delay before CT initiation was 8.8 days. The 3 and 6-month survival was respectively 69 % and 66 %. DBBS was observed for 61 (49.6 %) patients and A-DBBS was observed for 60 (48.8 %) patients. The 3-months survival rates were 74 % among DBBS patients and 78 % among A-DBBS patients. A-DBBS was related to 3-month survival but not DBBS. The combination of A-DBBS and the Lille model score showed a difference in 3-month survival for patients whose Lille model score was greater than 0.45, according to their A-DBBS status.

Conclusion. The present study confirmed that the decrease in bilirubin levels from admission to CT initiation (A-DBBS) but not the week prior to CT initiation had a prognostic impact in patients with severe acute alcoholic hepatitis. The impact of A-DBBS on the survival rate could lead to an improvement in the discriminatory capacities of the Lille model.

I. Introduction

Acute alcoholic hepatitis (AAH) is a major cause of liver failure in patients with high alcohol consumption. In severe forms, identified by a modified discriminant function (mDF) ≥ 32 , 1 month mortality is 35 % (1–3). In severe AAH, randomised controlled trials showed that a 28-day corticosteroid therapy (CT) improved short-term survival (3,4). However, the frequency and severity of adverse events associated with CT requires rigorous selection of patients to treat (5–7). The Lille model score can help physicians to determine whether patients could benefit from CT or not. However, CT effectiveness remains uncertain for patients whose Lille model score is between 0.45 and 0.56 (7,8).

Many published data in the literature have already demonstrated the prognostic impact of an early change in bilirubin levels after the initiation of a CT (9–11). However, only a few studies focused on the prognostic impact of early evolution of clinical and biological markers prior to the introduction of CT (12,13). Early detection of patients at risk of not benefiting from CT (non-response to CT) could be useful to physicians to anticipate alternative treatments such as early-liver transplantation or research protocols (14,15).

In our centre, an exploratory cohort of 106 patients who received CT for a severe AAH showed a strong association between spontaneously decreased bilirubin before steroids (DBBS) and 3-month survival. Furthermore, the combination of DBBS and a Lille model score ≤ 0.45 had a higher specificity compared to Lille model score alone to predict 3-month mortality: 88% vs 78% (16).

The aim of this study was to build up a validation cohort to confirm these preliminary results and to propose a combination between DBBS and Lille model predicting CT response and 3-month mortality.

II. Methods

A. Inclusion criteria and treatment protocol

Inclusion criteria: All patients with severe alcoholic hepatitis (AAH) admitted in Nantes University Hospital and who fulfilled all the following criteria were retrospectively included: Maddrey modified discriminant function (mDF) ≥ 32 , histologically confirmed AAH and at

least one day of CT. Patients who were treated twice or more for distinct AAH episodes were enrolled for the last one only.

Treatment protocol: CT was administered according to the following protocol: 40 mg of prednisolone (or equivalent) were given every day for 28 days (17). N-acetyl-cysteine (NAC) infusions were delivered from day 1 to day 5 of hospitalization, in 5 % glucose solution (G5 %), at a dose of 150 mg/kg for the first 30 minutes in 250 mL of G5 %, 50 mg/kg for 4 hours in 500 mL of G5 %, 100 mg/kg for 16 hours in 1000 mL of G5 % and 100 mg/kg/day in 1000 mL of G5 % for the 4 following days (18).

B. Liver biopsy

Percutaneous liver biopsies were performed whenever patient's clotting permitted it: prothrombin rate (PR) \geq 50 % and platelet numeration \geq 50 G/L. Otherwise, transjugular biopsy was performed, using a 18 G needle.

C. Histopathologic preparation and analysis

Liver biopsies were first fixed in formalin for 24 hours. They were then embedded in paraffin and cut into 4 μ m-thick sections. Several cut levels were made to assess lesions heterogeneity. Cuts were finally stained, using haematoxylin and eosin staining, a collagen (picroSirius or Masson's Trichrome) and Perls' staining. AAH diagnosis was confirmed by the simultaneous presence of hepatocytes lesions and neutrophilic infiltration. Hepatocytes lesions were characterized by the presence of clarified, ballooned and necrotic hepatocytes, apoptotic bodies and Mallory bodies.

D. Data collection

Patients were first identified through histopathologic diagnostic codes (ADICAP codes FF376**). Patients' medical, biological and demographic data were retrospectively retrieved from the institutional electronic medical database and/or medical folders. Date of death or last follow-up were collected in the hospital register or within the general practitioner's databases and regional death registers. The cumulative death number was calculated at 1, 2, 3, 6 and 12 months (one month was defined as 30.4375 days, which represents 1/12 year).

Following clinical data were collected at admission: age, gender, encephalopathy grades and ascites grades. During hospitalization, occurrence of haemorrhage (from any

cause), any infectious episode (before or after CT), and administration of N-acetyl-cysteine were also reported.

Regarding biological data, values of serum total bilirubin, prothrombin time (PT) and its rate (PR), INR, serum albumin and serum creatinine were reported at admission and at the day of initiation of CT. Total serum bilirubin was also collected 7 days before the initiation of CT (or 4 days before CT initiation when data were unavailable before).

When total serum bilirubin levels decreased between 7 (or 4) days before CT and the day of its initiation, it was considered as a DBBS. Another criterion named A-DBBS was defined when a decrease in serum total bilirubin levels occurred between admission and CT initiation.

The model for end-stage liver disease (MELD) score was calculated at admission using the following formula (19,20):

$$\mathbf{MELD} = 3.78 \times \ln(\text{bilirubin [mg/dl]}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 9.57 \times \ln(\text{creatinine [mg/dl]}) + 6.43$$

The modified Maddrey's discriminant function (mDF) was calculated at admission and at day 0 of CT as follows (1,2):

$$\mathbf{mDF} = 4.6 \times (\text{PT patient} - \text{PT control}) + (\text{total bilirubin in } \mu\text{mol/l}) / 17$$

The Child-Pugh score was calculated at day 0 of CT (Child-Pugh score parameters are reported in appendix). The Lille model score (using prothrombin time) was calculated at after seven days of CT as follows:

$$\mathbf{Lille\ model} = \text{Exp}(-R) / [1 + \text{Exp}(-R)]$$

$$\mathbf{R} = 3.19 - 0.101 * (\text{age}) + 0.147 * (\text{albumin in g/L}) + 0.0165 * (\text{bilirubin D7-D0 in } \mu\text{mol/L}) - 0.206 * \text{RF} \text{ (*renal failure: 0 if } < 115 \mu\text{mol/L, 1 if } \geq 115 \mu\text{mol/L}) - 0.0065 * (\text{Bilirubin D0 in } \mu\text{mol/L}) - 0.0096 * (\text{PT in sec})$$

Patients were considered as satisfactory responders when the Lille model score was < 0.45, complete responders when it was ≤ 0.16 , partial responders when it was > 0.16 but < 0.56 and null responders when it was ≥ 0.56 (7,8,10). In that last case, CT were discontinued.

E. Statistical analysis

The primary endpoint was the 3-month survival. All clinical and biological features were assessed by univariate analysis, using Student's t-test and Mann-Whitney test for quantitative values, as χ^2 and Fisher exact test were used for qualitative values. Comparisons were performed between dead and alive patients at 3 months and between patients who displayed a DBBS or A-DBBS and patients who did not.

A log-rank test and a Kaplan-Meier analysis were performed to compare patients with or without DBBS and with or without A-DBBS regarding 3-month survival rate. Subgroup analyses were carried out according to the Lille model score with a cut-off at 0.45.

Statistical analyses were performed using XLStat® 2017 software, version 19.4.

III. Results

A. General characteristics

From 2011 January 1st to 2016 April 31st, 123 patients were included. All of them had a histologically proven AAH, an mDF score ≥ 32 and had received at least one day of CT. For two patients hospitalized and treated twice for an AAH, only the last episode was taken in account. Two patients could not be included because of missing data. Lille model score could not be calculated for 4 patients who died before day seven of CT. They were nevertheless included, but ignored for statistical analyses requiring Lille model values. The mean follow-up was 24 months (from 7 days to 77 months). The first censored patient had a follow-up of 13.3 months.

NAC infusions treatments could not be confirmed for 5 patients, who were therefore considered not to have received it.

Clotting laboratory data were not exhaustive for some patients of the cohort: prothrombin rate was given in percentage without patient's prothrombin time and INR. These values were estimated retrospectively using a method explained in the appendix.

The cohort's mean age was 54.2 years (from 26 to 78 years) and 85 (69 %) patients were men. All the general characteristics are reported in Table 1.

At admission, 39 patients (31.7 %) had hepatic encephalopathy and 81 (65.9 %) had ascites. The mean serum total bilirubin was 195 ± 144 $\mu\text{mol/L}$ (31 to 881) and 21 (17.1 %)

patients had a renal injury (serum creatinine > 115 µmol/L). Mean mDF was 71 ± 31 (33.5 to 206.4) and the mean MELD was 21 ± 8 (7.8 to 48.1).

During hospitalization, 92 (74.8 %) patients received NAC infusions, 48 (39 %) patients had an infectious episode, 30 (24.4 %) had a haemorrhagic episode (from any cause).

The mean delay before CT initiation was 8.8 days (2 to 23 days).

At initiation of CT, 20 (16.3 %) patients had a renal injury. For 98 patients, we could evaluate the evolution of bilirubin over a period of 7 days before CT (DBBS). In other subjects (n = 25), we could only study the evolution of bilirubin between day 4 before CT and day 0. The DBBS status was observed for 61 (49.6 %) patients and the A-DBBS status was observed for 60 (48.8 %) patients.

At day 7 of CT, The Lille model score was ≤ 0.16 for 23 (19.3 %) patients, < 0.45 for 66 patients (55.5 %), between 0.45 and 0.56 for 13 (10.9 %) patients and ≥ 0.56 for 40 (33.6 %) patients. The mean Lille model score was 0.44 ± 0.28 (0.01 to 0.99).

Survival rates at 1, 2, 3, 6 and 12 months were respectively 85 %, 76 %, 69 %, 66 % and 59 % (Figure 1).

The 3 and 6-months survival rates according to Lille model are reported on Table 2.

Table 1: clinical and biochemical features of patients included in the validation cohort

Number of patients	123
Male sex, n° (%)	85 (69.1)
Age (years), median (range)	55 (26-78)
Presence of ascites, n° (%)	81 (65.9)
Encephalopathy, n° (%)	39 (31.7)
Bilirubin at admission (µmol/l), median (range)	146 (31-881)
Prothrombin time (s), median (range)	25.8 (18.8-57.2)
Albumin (g/l), median (range)	24 (16-38)
Serum creatinine (µmol/L), median (range)	63 (33-914)
Child-Pugh score, median (range)	12 (8–15)
Maddrey function (DF), median (range)	62.9 (33.5-206.4)
MELD, median (range)	19.2 (7.8-48.1)
Haemorrhage, n° (%)	30 (24.4)
Infectious episode, n° (%)	48 (39)
NAC infusion, n° (%)	92 (74.8)*

*5 patients without data considered not to have received NAC

Table 2: 3 and 6-month survival regarding Lille model scores

Lille model	≤ 0.16	< 0.45	≥ 0.45	≥ 0.56
Alive at 3 months	21	53	32	19
Total	23	66	53	40
3-month survival rate (%)	91.3	80.3	60.4	47.5
Alive at 6 months	20	51	30	18
Total	23	66	53	40
6-month survival rate (%)	87	77.3	56.6	45

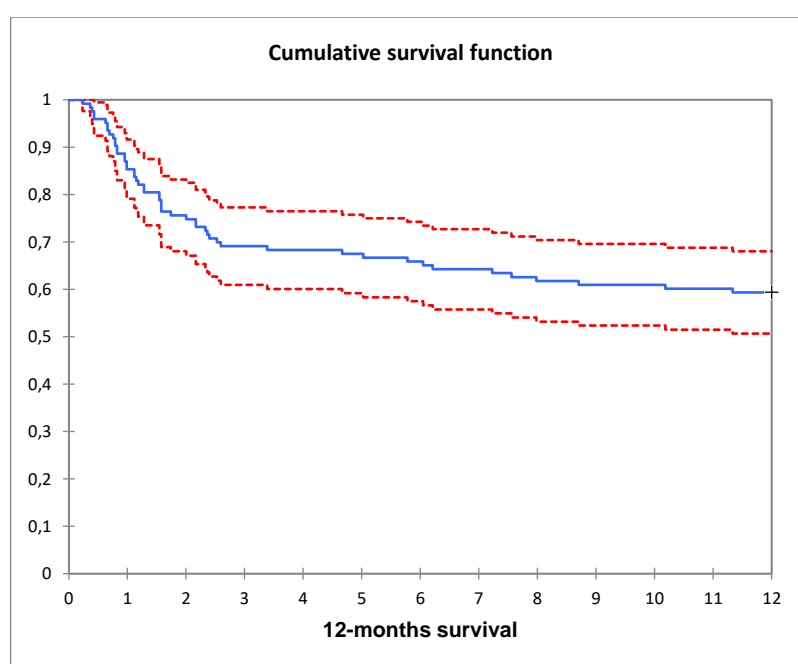


Figure 1: 12-month survival of patients included in the validation cohort

B. Univariate analysis

The 3-month survival rate was associated with 4 clinical variables: age ($p = 0.016$), infectious episode ($p = 0.039$), encephalopathy ($p < 0.0001$), delay before CT ($p = 0.013$) and 3 laboratory variables: serum total bilirubin whenever it was measured ($p = 0.003$ at admission), creatinine at admission and D0 of CT (respectively: $p = 0.019$ and $p < 0.0001$) and PT at CT initiation ($p = 0.006$) (Table 3 & Table 4).

Serum creatinine values and encephalopathy were the most strongly associated with the 3-month survival rate.

The MELD score at admission, the mDF at CT initiation, and the Lille model were also assessed and showed a strong association with the 3-month survival rate (respectively: $p = 0.0003$, $p = 0.001$, $p < 0.0001$). For the mDF score at admission, no significant association was found with the 3-month survival rate ($p = 0.088$).

Table 3: Univariate analysis on quantitative variables

Variables	After 3 months		p values		
	Status	Average	Student t test	Mann-Whitney	
Age (years)	Alive	52.8 ± 8.7	0.016	0.005	
	Dead	57.2 ± 10.4			
Bilirubin (µmol/L)	Alive	176.5 ± 138	0.03	0.02	
	Dead	237.1 ± 149.6			
Creatinine (µmol/L)	Alive	79.7 ± 72.3	0.019	0.002	
	Dead	129.8 ± 161.8			
Albumin (g/L)	Alive	25 ± 4.6	0.199	0.125	
	Dead	23.8 ± 4.2			
PR (%)	Alive	39.7 ± 9.6	0.086	0.083	
	Dead	36.4 ± 9.3			
PT (sec)	Alive	26.7 ± 6.4	0.244	0.162	
	Dead	28.2 ± 6.7			
INR	Alive	2.1 ± 0.6	0.233	0.136	
	Dead	2.3 ± 0.6			
Bilirubin at 7 (or 4) days before CT initiation (µmol/L)	Alive	178.6 ± 141.7	0.011	0.003	
	Dead	251.6 ± 148.7			
Bilirubin (µmol/L)	Alive	193 ± 166.2	0.033	0.009	
	Dead	263.9 ± 174.6			
Creatinine (µmol/L)	Alive	61.7 ± 29	< 0.0001	0.0001	
	Dead	109.9 ± 90.3			
Albumin (g/L)	Alive	25 ± 4.7	0.7	0.891	
	Dead	25.4 ± 5.7			
PR (%)	Alive	37.6 ± 9.6	0.012	0.006	
	Dead	32.6 ± 11.1			
PT (sec)	Alive	27.7 ± 6.2	0.006	0.012	
	Dead	32 ± 10.9			
INR	Alive	2.2 ± 0.6	0.005	0.009	
	Dead	2.7 ± 1.1			
Bilirubin at day 7 of CT initiation (µmol/L)	Alive	150.2 ± 152.8	0.001	0.0004	
	Dead	260 ± 188.9			
Bilirubin variations	From admission to day 0 of CT (µmol/L)	Alive	16.5 ± 86	0.57	0.239
		Dead	26.8 ± 105.4		
	From 7 (or 4) days before CT to day 0 of CT (µmol/L)	Alive	14.3 ± 72	0.886	0.638
		Dead	12.3 ± 78.1		
From day 0 to day 7 of CT (µmol/L)	Alive	-42.8 ± 65.6	0.023	0.003	
	Dead	-6 ± 104.6			
Delay before CT (days)	Alive	8.2 ± 3.5	0.013	0.046	
	Dead	10.2 ± 5.1			
mDF score at admission	Alive	68.1 ± 30.8	0.088	0.034	
	Dead	78.5 ± 31.6			
mDF score at day 0 of corticoid therapy	Alive	73.6 ± 31.8	0.001	0.001	
	Dead	97.9 ± 49.7			
MELD at admission	Alive	19.7 ± 7	0.0003	0.001	
	Dead	25 ± 8.4			
Lille model	Alive	0.37 ± 0.25	< 0.0001	0.0002	
	Dead	0.61 ± 0.30			

CT: corticosteroid treatment, mDF: Maddrey discriminant function, MELD: model for end-stage liver disease

Table 4: Univariate analysis on qualitative variables

Variables	Modality	Deaths at 3 months / modality	p value	
			Khi ²	Fisher
Sex	M	25/85 (29.4 %)	0.595	0.67
	F	13/38 (34.2 %)		
Haemorrhage	Yes	7/30 (23.3 %)	0.303	0.368
	No	31/93 (33.3 %)		
Infection	Yes	20/48 (42.7 %)	0.039	0.047
	No	18/75 (24 %)		
NAC	Yes	30/92 (32.6 %)	0.478	0.653
	No	8/31 (25.8 %)		
Ascites	Yes	26/81 (32.1 %)	0.688	0.837
	No	12/42 (28.6 %)		
Encephalopathy	Yes	22/39 (56.4 %)	< 0.0001	< 0.0001
	No	16/84 (19 %)		
Child-Pugh at day 0 of corticoid therapy	B	3/13 (23 %)	0.519	0.753
	C	35/110 (31.8 %)		
Renal Injury at admission	Yes	10/21 (46.6 %)	0.069	0.076
	No	28/102 (27.4 %)		
Renal Injury at day 0 of CT	Yes	13/20 (65 %)	0.0003	0.001
	No	25/103 (24.3 %)		
DBBS at admission	Yes	13/60 (21.7 %)	0.031	0.034
	No	25/63 (39.7 %)		
DBBS at 7 (or 4) days before CT	Yes	16/61 (26.2 %)	0.267	0.33
	No	22/62 (35.5 %)		
Lille model score	< 0.45	13/66 (19.7 %)	0.017	< 0.0001
	≥ 0.45	21/53 (39.6 %)		
Decreased bilirubin from day 0 to day 7 of CT	Yes	16/83 (19.3 %)	0.001	0.002
	No	18/36 (50 %)		

NAC: N-acetyl-cysteine, CT: corticosteroid treatment, DBBS: decrease in bilirubin before steroids

C. DBBS and A-DBBS

DBBS: Among patients who died at 3 months, 16 (42.1 %) patients had DBBS and 22 (57.9 %) patients did not. There was no significant association between the 3-month survival rate and DBBS as defined in the exploratory cohort (68.4 ± 2.4 days vs 63 ± 3.1 days, p [log-rank test] = 0.219, p [khi²] = 0.267).

A-DBBS: When considering the A-DBBS status, a significant difference in 3-months survival was observed (66.1 ± 2.2 days for A-DBBS vs 62.1 ± 3.1 days for no A-DBBS, p [log-rank test] = 0.028). This difference persisted at 6 months (p [khi²] = 0.014). The 3 and 6-month survival rates were respectively 78.3 % and 76.7 %.

Among the 38 patients who died at 3 months, 13 (34.2 %) had A-DBBS and 25 (65.8 %) did not ($p [khi^2] = 0.031$).

The mean delay before CT initiation was 10.08 days for DBBS patients (95 % CI: 8.94-11.22, min: 2, max: 21) and 9.38 days for A-DBBS patients (95 % CI: 8.37-10.39, min: 2, max: 21).

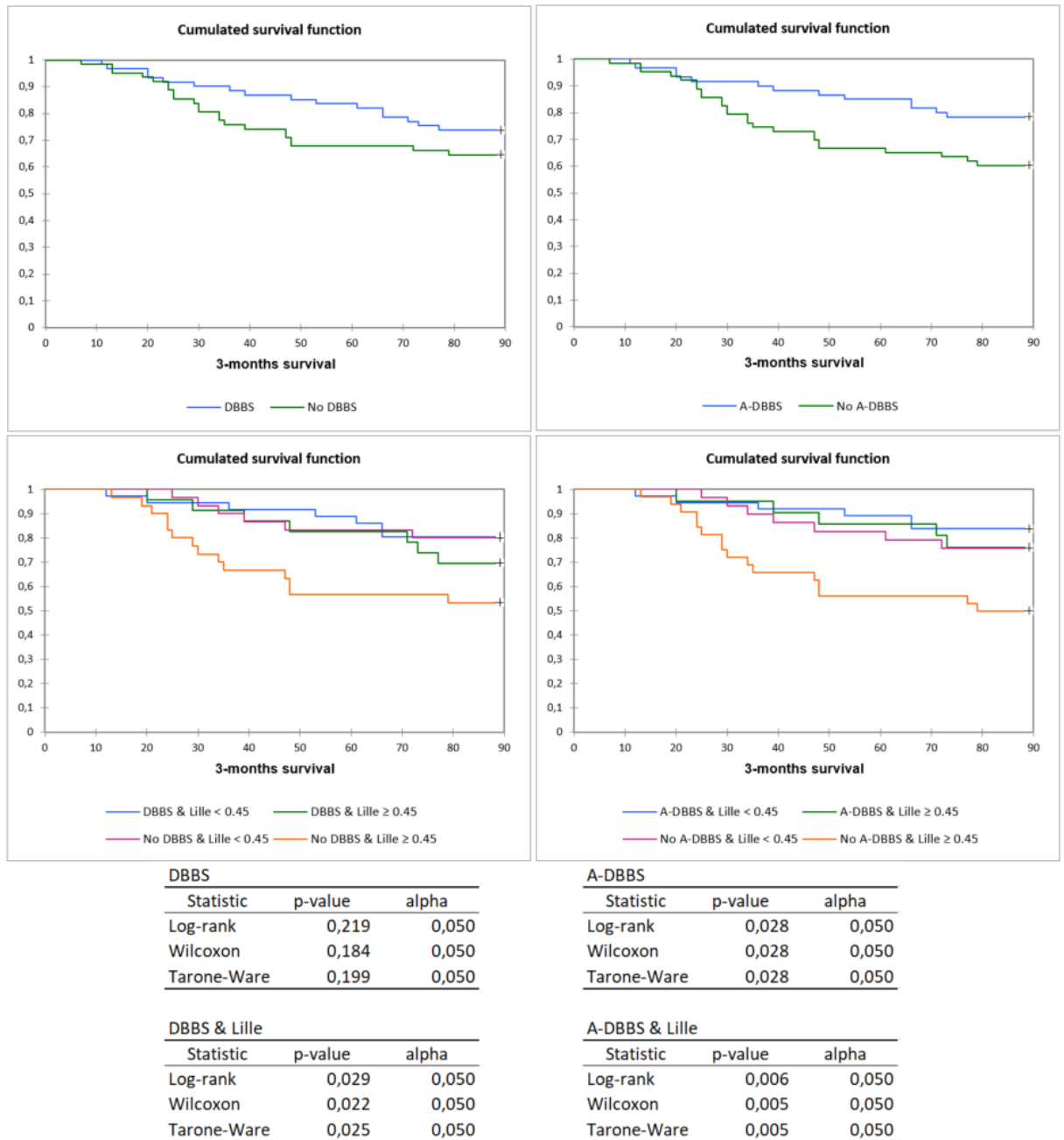


Figure 2: Kaplan-Meier curves and log-rank tests regarding 3-month survival

- Between DBBS groups (left upper curve) and between A-DBBS groups (right upper curve)
- Between DBBS groups and between A-DBBS groups according to Lille model (< or ≥ 0.45, lower curves)

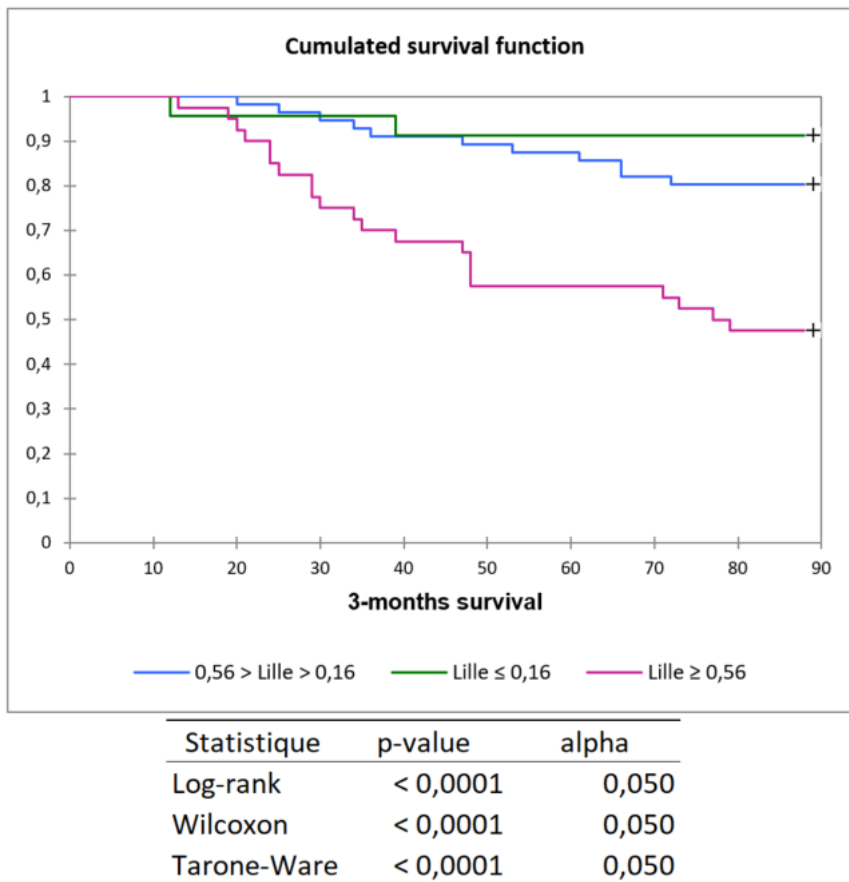


Figure 3: 3-month survival with Lille model cut-offs at 0.16 and 0.56

D. Association with the Lille model

Log-rank analyses and Kaplan-Meier curves shown in Figure 2 compare DBBS and A-DBBS patients based on their Lille model score (< or \geq 0.45). Patients' survival regarding Lille model score cut-offs at 0.16 and 0.56 is presented in Figure 3.

A difference in 3-month survival was observed with a Lille model score cut-off at 0.45: 84.7 % (72 of 85) patients survived when the Lille model score was < 0.45 and 60.4 % (32 of 53) patients survived when the Lille model score was \geq 0.45 ($p = 0.017$).

Patients with no-ADBBS and a Lille model \geq 0.45 had the worst 3-month survival rate, which was similar to patients with a Lille model > 0.56 (respectively 50 % vs 47.5 %, NS).

Patients who had no-ADBBS but a Lille Model < 0,45 had the same survival rate as patients with A-DBBS and a Lille model \geq 0,45 (respectively 75.9 % vs 76.2 %, NS) (Figure 2).

Patients who had both Lille model < 0.45 an A-DBBS had the best survival rate (83.8 %).

IV. Discussion

This study was intended to confirm, in a validation cohort, the impact on survival of spontaneous changes in total serum bilirubin levels before corticosteroid treatment in patients with severe acute alcoholic hepatitis. In our cohort, the decrease in bilirubin before steroids (DBBS), as defined in the exploratory cohort, had no significant association with the 3-month survival rate (16). Thus, the decrease in bilirubin levels from admission to CT initiation (A-DBBS) was associated with the 3-month and 6-month survival. A-DBBS was observed in 49 % of patients and 78.3 % patients who had A-DBBS were alive at 3 months, while 66 % of patients who did not were dead.

Our work does support the results of previous studies that focused on the identification of prognostic criteria of severe AAH (1,10,11,19–21). In fact, we describe comparable mortality rates and statistical associations between patients' survival and renal injury, encephalopathy, bilirubin values, decrease of haemostatic function, prognostic scores.

Regarding the impact of spontaneous improvement of liver function on survival, the results of our study are consistent with those reported within the Asian population by Lee et al (12), who proposed a prognostic score including spontaneous decrease in bilirubin levels within the first week of hospitalization. This score defined 4 categories of patients whom 3-month cumulative survival rates were: 97.8 %; 78.4 %; 58.6 %; and 27.5 %. Limitations of this study were that no prognostic score was used for patients' inclusion, no liver biopsy confirmation was required, and only liver-related deaths were taken in account.

The main difference between the study from Lee et al. and our study is that we assessed the variation in bilirubin levels within the seven days before CT and from admission to CT initiation, whereas Lee et al assessed it within the seven first days of hospitalization.

In a prospective cohort of 362 patients, Louvet et al pointed out an association between spontaneous improvement of liver function (from admission to initiation of CT, such as A-DBBS) and 6-month survival rate in univariate analysis, although the statistical association did not exist in multivariate analysis (13).

In our cohort, the DBBS had a lower impact on the 3-month survival rate than expected by the exploratory cohort (16). This could be explained by the extended delay before initiation of CT for some patients: late introduction of CT is commonly due to

intercurrent events such as infectious or haemorrhagic episodes. In these clinical situations, we can assume that the evolution in bilirubin levels, one week prior to CT, is no longer the mark of a spontaneous improvement of liver function.

Thus, spontaneous evolution in serum bilirubin level assessed during the first days of hospitalization could be more pertinent than during the last days before corticosteroid therapy initiation.

In 2011, Mathurin et al. defined a new cut-off in the Lille model to assess response to CT. Patients whose Lille model score was ranged between 0.16 and 0.56 were thus considered as partial responders that could still benefit from CT, whereas the precedent cut-off was 0.45. However, among patients whose Lille model ranges between 0.45 and 0.56, the benefit of CT remains debated. In our study, patients with a Lille model ≥ 0.45 and no-ADBBS had the same 3-month survival rate as patients with a Lille model > 0.56 (50 % vs 47.5 %, NS). In addition, patients with a Lille model ≥ 0.45 and A-DBBS had the same survival rate as patients with a Lille model < 0.45 but no A-DBBS. In these patients, benefit of a corticosteroid therapy is most likely. It appears that the combination of A-DBBS and the Lille model score might be a useful tool to guide therapeutic decisions for these patients.

Our findings show that in patients without A-DBBS, especially partial responders to CT with a Lille model ≥ 0.45 , should be spotted for more aggressive treatment such as liver transplantation.

Future works could focus on patients with a Lille Model score comprised between 0.45 and 0.56 with or without spontaneous evolution of bilirubin levels before CT in order to improve Lille model's discriminative capacities.

V. Bibliography

1. 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.* 1989 May 1;110(9):685–90.
2. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 1978 Aug;75(2):193–9.
3. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL, Ramond M-J, 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 Apr 1;36(4):480–7.
4. Singal AK, Kodali S, Vucovich LA, Darley-USmar V, Schiano TD. Diagnosis and Treatment of Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016 Jul 1;40(7):1390–402.
5. Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology.* 2009 Aug;137(2):541–8.
6. Singh S, Murad MH, Chandar AK, Bongiorno CM, Singal AK, Atkinson SR, et al. Comparative Effectiveness of Pharmacological Interventions for Severe Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015 Oct;149(4):958–970.e12.
7. Mathurin P. Therapeutic management of alcoholic hepatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015 Sep;39, Supplement 1:S41–5.
8. Mathurin P, O’Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut.* 2011 Feb 1;60(2):255–60.
9. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond M-J, 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 Dec 1;38(6):1363–9.
10. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond M-J, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology.* 2007 Jun 1;45(6):1348–54.

11. 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*. 2005 Aug;54(8):1174–9.
12. Lee M, Kim W, Choi Y, Kim S, Kim D, Yu SJ, et al. Spontaneous Evolution in Bilirubin Levels Predicts Liver-Related Mortality in Patients with Alcoholic Hepatitis. *PLOS ONE*. 2014 juil;9(7):e100870.
13. Louvet A., Colin M., Lassailly G. et al. Spontaneous improvement of liver function is not a strong predictor of outcome in patients with severe alcoholic hepatitis treated with corticosteroids. Poster Int Liver Congr [Internet]. 2012 Nov 13;(24229). Available from:
<http://liverlearning.aasld.org/aasld/2012/thelivermeeting/24229/alexandre.louvet.spontaneous.improvement.of.liver.function.is.not.a.strong.html?f=p14m3s186377>
14. 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 Nov 10;365(19):1790–800.
15. Lee BP, Chen P-H, Haugen C, Hernaez R, Gurakar A, Philosophe B, et al. Three-year Results of a Pilot Program in Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis: *Ann Surg*. 2017 Jan;265(1):20–9.
16. Freyssinet et al. Bilirubin Evolution Before Therapy In Patients With Severe Acute Alcoholic Hepatitis Treated By Corticosteroid - Medical Thesis (unpublished). Poster International Liver Congress; 2012.
17. Ramond M-J, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Théodore C, Chaput J-C, et al. A Randomized Trial of Prednisolone in Patients with Severe Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med*. 1992 Feb 20;326(8):507–12.
18. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet M-A, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N-Acetylcysteine in Severe Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med*. 2011 Nov 10;365(19):1781–9.
19. 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.

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* Baltim Md. 2005 Feb;41(2):353–8.

21. Dominguez M, Rincón D, Abrales 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 Nov;103(11):2747–56.

22. ISI and INR [Internet]. [cited 2017 Aug 30]. Available from: http://www.practical-haemostasis.com/Miscellaneous/Miscellaneous%20Tests/isi_and_inr.html

VI. Appendix:

Haemostatic values estimation:

PT and INR were estimated as retrospectively: in fact, only one reagent was used in the hospital over a given period. Its control prothrombin time and period of use were known. A calibration curve was determined for each reagent used (using laboratory reported PT and known patients' PR values) (Fig. 4). Patient's PTs were then estimated. The mean ISI (international sensitivity index) was thus determined for each reagent using the formula listed below (22):

$$INR = (PT_p/PT_c)^{ISI}$$

$$ISI = \ln(INR)/(\ln(PT_p/PT_c))$$

INR values were then estimated. Margins of error were lesser than 0.1 for INR and less than 0.5 seconds for PT.

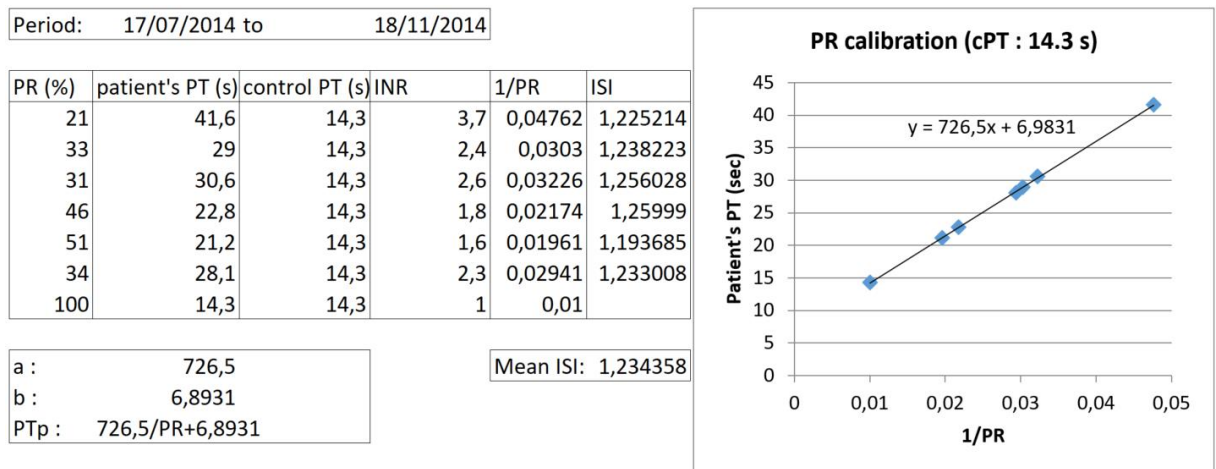


Figure 4: Example of PR calibration curve used to determine patient's PT and INR

Table 5: Child-Pugh Table

Child-Pugh	1	2	3
PT (sec)	> 50	40 to 50	< 40
Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	< 35	35 to 50	> 50
Albumin (g/L)	> 35	28 to 35	< 28
Ascites	None	Grade 1	Grade \geq 2
Encephalopathy	None	Grade 1-2	Grade 3-4

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Professeur Stanislas BRULEY
DES VARANNES

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Docteur Isabelle
ARCHAMBEAUD

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascal JOLLIET

Résumé

Introduction. L'hépatite alcoolique aiguë (HAA) est traitée en première intention par une corticothérapie systémique de 28 jours, avec un taux de réponse de 60%. Les non-répondeurs sont identifiés au septième jour de traitement par le score de Lille, basé notamment sur les valeurs de bilirubine à J0 et J7 de traitement. Dans notre centre, une cohorte exploratoire a montré que la diminution spontanée de la bilirubine avant introduction de la corticothérapie (DBBS) était significativement liée au taux de survie à 3 mois. L'objectif de cette étude était de confirmer l'impact de la DBBS sur la survie à court terme chez les patients atteints d'HAA sévère.

Patients et méthodes. De janvier 2011 à avril 2016, 123 patients hospitalisés à l'hôpital universitaire de Nantes pour une HAA histologiquement prouvée ont été rétrospectivement inclus. Tous avaient un score de Maddrey ≥ 32 et ont été traités par corticostéroïdes durant au moins 1 jour. La diminution des taux de bilirubine a été mesurée au cours de la semaine précédant l'initiation de la corticothérapie (DBBS), et de l'admission à l'initiation de la corticothérapie (A-DBBS). Le critère de jugement principal était la survie à 3 mois, chez les patients avec ou sans DBBS ou A-DBBS.

Résultats. L'âge moyen était de 54,2 ans et 85 (69%) des patients étaient des hommes. Tous les patients avaient une consommation active d'alcool. Le délai moyen avant l'initiation de la corticothérapie était de 8,8 jours. La survie à 3 et 6 mois était respectivement de 69% et de 66%. Une DBBS a été observée pour 61 (49,6%) des patients et une A-DBBS a été observée pour 60 patients (48,8%). Les taux de survie à 3 mois étaient de 74% chez les patients présentant une DBBS et de 78% chez les patients présentant une A-DBBS. L'A-DBBS était liée à la survie à 3 mois, mais pas la DBBS. Parmi les patients dont le score de Lille était supérieur à 0,45, il existait une différence significative sur la survie à 3 mois selon le statut A-DBBS des patients.

Conclusion. Cette étude a confirmé que la diminution du taux de bilirubine de l'admission à l'initiation de la corticothérapie (A-DBBS) avait un impact pronostique chez les patients atteints d'hépatite alcoolique aiguë sévère (cette association n'était pas retrouvée pour la DBBS). L'impact de l'A-DBBS sur la survie pourrait permettre une amélioration des capacités discriminatoires du score de Lille et guider les décisions thérapeutiques chez certains patients.

Abstract

Introduction. Acute alcoholic hepatitis (AAH) is a serious condition treated in first-line with a 28-days corticosteroid therapy (CT), with a response rate of 60 %. Non-responders are identified at the seventh day of treatment by the Lille model, especially based on bilirubin levels at day 0 and day 7. In our centre, an exploratory cohort has shown that the spontaneous decrease in bilirubin levels before steroids (DBBS) was a significant independent predictor of the 3-month survival. The aim of this study was to confirm the DBBS impact on short-term survival in patients with severe AAH.

Patients and Methods. From January 2011 to April 2016, 123 patients hospitalized in Nantes University Hospital for a histologically proven AAH were retrospectively included. All of them had a Maddrey discriminant function (mDF) ≥ 32 and were treated by corticosteroids for at least 1 day. The decrease in bilirubin levels was measured during the week prior to CT initiation (DBBS) and from admission to CT initiation (A-DBBS). The primary endpoint was the 3-month survival, in patients with or without DBBS or A-DBBS. Other clinical and biological data were collected, and prognostic scores including the Lille model were calculated.

Results. Mean age was 54.2 years and 85 (69 %) patients were men. All patients had active alcohol consumption. The mean delay before CT initiation was 8.8 days. The 3 and 6-month survival was respectively 69 % and 66 %. DBBS was observed for 61 (49.6 %) patients and A-DBBS was observed for 60 (48.8 %) patients. The 3-months survival rates were 74 % among DBBS patients and 78 % among A-DBBS patients. A-DBBS was related to 3-month survival but not DBBS. The combination of A-DBBS and the Lille model score showed a difference in 3-month survival for patients whose Lille model score was greater than 0.45, according to their A-DBBS status.

Conclusion. The present study confirmed that the decrease in bilirubin levels from admission to CT initiation (A-DBBS) but not the week prior to CT initiation had a prognostic impact in patients with severe acute alcoholic hepatitis. The impact of A-DBBS on the survival rate could lead to an improvement in the discriminatory capacities of the Lille model.