

**UNIVERSITÉ DE NANTES**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2021

N° 2021-154

**THÈSE**

Pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

DES de Médecine d'Urgence

Par

Nicolas BROBST

Né le 10 avril 1993 à Neuilly sur Seine

---

Présentée et soutenue publiquement le 01/10/2021

---

**L'hépatite alcoolique aiguë en réanimation :  
Description d'une cohorte de 45 patients**

---

Président : Monsieur le Professeur Philippe LE CONTE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Charlotte GARRET

## Remerciements

**A Monsieur le Professeur Philippe LE CONTE**, je vous témoigne, pour votre bienveillance et votre accompagnement depuis le début mon l'internat, ma sincère reconnaissance et mon profond respect. Je vous remercie de me faire l'honneur d'être le président du jury de cette thèse.

**A Monsieur le Professeur Éric BATARD**, vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

**A Monsieur le Professeur Emmanuel CANET**, je vous remercie de siéger au jury de cette thèse et de l'intérêt que vous portez à ce travail. Apprendre à vos côtés fût une expérience enrichissante, tant intellectuellement qu'humainement.

**A Madame le Docteur Charlotte GARRET**, qui a accepté le titre de directeur de thèse. Je te remercie pour ta pédagogie, ta disponibilité et tes précieux encouragements tout au long de ces mois de travail.

A toi Maman, tu m'as permis d'atteindre mon objectif de devenir médecin. Je ne pourrai jamais assez te remercier de m'avoir accompagné dans cette aventure et de m'avoir donné les moyens d'y parvenir. Tendrement.

A Papa, Marie, merci de tout ce que vous avez fait pour moi et de m'avoir permis de réaliser ce parcours. A Simon, petit frère, je te souhaite de pouvoir réaliser ce que tu voudras dans la vie.

A ma grand-mère qui aurait aimé être des nôtres pour partager ce moment. Je pense tendrement à toi dans cette importante étape.

A Elsa et Pascal, merci de m'avoir soutenu pendant ces années, de m'avoir accompagné. Aux bons souvenirs de pelage de mandarine !

A Thotho, Wandoush, Mano et Yonyon, nous nous suivons depuis ces amphis en P1, j'ai pour tous les 4 une énorme tendresse et beaucoup de reconnaissance.

A Guillaume, tu as égaillé ma P1. Merci de tout ce que tu as fait.

Aux co-externes KBsians, Vinh, Virginie, Pauline, Valentine, Pilou, Anaëlle G, Anaëlle C, Anne-Lyse, Cacouille, Diane, Adrien, Manon, Estelle et beaucoup d'autres... Merci de m'avoir accompagné entre travail intense et soirées étudiantes à l'origine de précieuses amitiés.

A Chichoune, pour toutes ces soirées passées à refaire le monde, nous avons grandi ensemble autour d'une belle amitié. Merci pour tes conseils et tes encouragements.

Aux amis du premier semestre Romain, Pauline, Lucie, Lyse, Justine, Hugo, Aurélien, Mélanight, Julie, Flo, Robin, Marion, Mélissa... A notre amitié que j'espère longue.

Aux sablais, Mel, Will, Sarah, Greg, Vivien, Marie N, Ines, Marie C, Thom, Arthur, Sof, merci à tous pour votre soutien et pour nos aventures au rythme des grosses moulas!

Aux co-internes de cardio, merci de m'avoir fait adorer ce semestre qui fut intense en travail et en amitié.

A Alexandre, merci à toi pour ces moments passés ensemble.

A Flo, pour notre si belle amitié et tous ces bons moments partagés. A Alex, merci pour toutes ces petites attentions que tu avais envers nous pendant la D4.

A Antho, Léa et Amélie, mes petits bibous nantais en kilt. Merci pour tout.

A Gwen, mon frère, pour toutes nos aventures et nos fous rires, merci de ton soutien infaillible. A très vite « Aux deux amis qui vous font des pâtes » ! Tu sais toute l'affection que j'ai pour toi.

A Alizée, merci de m'avoir encouragé pendant ces longs mois de travail. Tu m'as supporté, encouragé, soutenu dans les moments difficiles. J'ai une énorme reconnaissance envers toi de m'avoir fait rire et respirer lorsque j'en avais besoin. J'ai hâte de pouvoir te rendre au quotidien tout le bonheur que tu m'apportes.

A toutes les personnes des équipes médicales et paramédicales avec qui j'ai pris plaisir à travailler et qui cultivent l'amour de la médecine, je vous remercie du fond du cœur.

A toutes les personnes non citées, famille, amis...

## Table des matières

|      |   |    |
|------|---|----|
| I.   | Introduction .....  | 5  |
| 1.   | Epidémiologie.....  | 5  |
| 2.   | Diagnostic.....   | 5  |
| 3.   | Complications de l’HAA .....  | 6  |
| 4.   | Thérapeutiques .....  | 7  |
| 5.   | Pronostic et HAA en réanimation.....  | 10 |
| II.  | Matériel et méthode.....  | 11 |
| 1.   | Design de l’étude et population .....   | 11 |
| 2.   | Données recueillies .....   | 11 |
| 3.   | Statistiques .....  | 13 |
| III. | Résultats.....  | 14 |
| 1.   | Description de la population et caractéristiques à l’admission .....                                  | 14 |
| 2.   | Complications et évolution au cours de la prise en charge en médecine intensive-<br>réanimation ..... | 16 |
| 3.   | Mortalité et causes de décès .....  | 18 |
| 4.   | Recherche de facteurs associés à la mortalité.....  | 18 |
| IV.  | Discussion.....   | 21 |
| V.   | Conclusion.....   | 24 |

# I. Introduction

## 1. Epidémiologie

L'hépatite alcoolique aiguë (HAA) est une pathologie liée à une consommation chronique excessive d'alcool, caractérisée par une inflammation hépatique aiguë. Dans sa forme sévère, l'HAA est l'une des plus agressives des hépatopathies d'origine alcoolique. Elle est le plus souvent observée entre 40 et 60 ans (1). La présence d'un surpoids ou d'une obésité et le sexe féminin sont des facteurs de risque d'HAA (2).

Il existe peu de données épidémiologiques concernant l'HAA. En 2008, l'incidence de cette pathologie en France était estimée à 3804 patients et 666 décès. Il faut considérer ces résultats avec prudence car seulement 34% des HAA étaient prouvées histologiquement (3). Bien que régulièrement suspectée, elle n'est que rarement prouvée en raison de la difficulté d'accès et du caractère invasif de la ponction-biopsie hépatique permettant de confirmer le diagnostic.

## 2. Diagnostic

L'HAA est suspectée devant un ensemble d'arguments clinico-biologiques. La survenue d'un ictère dans les semaines précédentes chez un patient qui consomme de l'alcool excessivement et depuis plusieurs années est évocatrice du diagnostic. Les diagnostics différentiels sont la décompensation de cirrhose et les hépatites d'une étiologie non alcoolique (virales, médicamenteuses, auto immunes, maladie de Wilson et l'hépatite carcinomateuse).

A l'heure actuelle, aucun marqueur biologique n'est spécifique de l'HAA. Elle se caractérise généralement par une cytolyse modérée ( $<10N$ ) prédominant sur les ASAT. La bilirubine totale est élevée ( $>50\mu\text{mol/L}$ ), à prédominance conjuguée. Un syndrome inflammatoire avec une hyperleucocytose à prédominance neutrophile est souvent présent (1). Le taux de prothrombine (TP), l'INR ainsi que l'albumine sont souvent perturbés, témoins de l'insuffisance hépato-cellulaire. En cas de suspicion d'HAA, le score de Maddrey modifié est calculé par la formule :  $\text{score de Maddrey} = 4,6 \times (\text{temps de Quick du patient} - \text{temps de Quick}$

du témoin) + (bilirubine totale en  $\mu\text{mol/l}$ ) / 17 (4). Un score de Maddrey supérieur à 32 traduit une HAA sévère, avec une mortalité entre 20 et 35% à 1 mois (5).

La confirmation du diagnostic d'HAA est histologique. La ponction-biopsie hépatique (PBH) est le plus souvent réalisée par voie trans-jugulaire car la voie trans-hépatique est la plupart du temps contre indiquée en raison des troubles de l'hémostase. On peut observer un infiltrat inflammatoire avec la présence de polynucléaires neutrophiles. La présence de corps de Mallory, inclusions intracellulaires éosinophiles, traduit une désorganisation du cytosquelette induite par l'alcool. Une ballonnisation des hépatocytes traduisant la stéatose peut être présente, liée à un œdème cellulaire consécutive, à une déstabilisation membranaire. Une fibrose hépatique est fréquemment observée, péricentrolobulaire et périportale. La fibrose intrasinusoïdale est caractéristique des lésions d'HAA.

### 3. Complications de l'HAA

Les principales complications de l'HAA sont l'encéphalopathie hépatique, l'hémorragie digestive, l'insuffisance rénale aiguë et les infections (6).

Dans une étude incluant 73 patients atteints d'HAA confirmée histologiquement, l'encéphalopathie hépatique était présente chez 23.3% des patients et était significativement associée à une surmortalité à 3 mois (7).

L'HAA sévère s'accompagne de troubles de la coagulation et d'hypertension portale qui favorisent les hémorragies digestives. Dans une revue de la littérature reprenant 661 patients atteints d'HAA, la seconde cause de décès après l'insuffisance hépatique terminale était l'hémorragie digestive dans 21% des cas (6). Une étude danoise menée à partir de registres nationaux avait montré que 11% des patients cirrhotiques atteints d'HAA étaient décédés d'hémorragie sur varice œsophagienne dans les 3 mois suivant le diagnostic (8).

La survenue d'une insuffisance rénale aiguë est présente chez plus de 20% des patients qui présentent une HAA et augmente la mortalité à court terme (9). Dans une étude rétrospective, menée sur 195 patients, le syndrome hépatorénal était présent chez 30% des patients atteints d'une HAA, et chez seulement 9% des patients porteurs d'une cirrhose sans HAA. Un score de MELD >20, contrairement au score de Maddrey > 32, était un facteur prédictif indépendant de présenter des complications dont le syndrome hépatorénal de type 1 (10).

La survenue d'une infection, le plus souvent bactérienne, est une complication fréquente de l'HAA, et représente une des trois principales causes de décès après l'insuffisance hépatique terminale et l'hémorragie digestive (6). Les infections les plus fréquentes sont les infections de liquide d'ascite, les bactériémies, les pneumopathies et les infections urinaires. Une étude française a mis en évidence une incidence de 25% d'infections à la suite d'un dépistage systématique lors du diagnostic d'HAA (Radiographie de thorax, ECBU (examen cytobactériologique des urines), hémocultures et asciculture (11). Les principaux agents bactériens sont les bacilles gram négatifs (*Escherichia Coli* principalement), et les cocci gram positifs (*Staphylocoque Aureus* et *Entérocoque Faecalis*) (12). Les infections fongiques sont également fréquemment observées chez les patients atteints d'HAA, et le pronostic est très sombre. En particulier, une infection à *Aspergillus* a été mise en évidence chez 16% des patients d'une étude prospective incluant 94 HAA prouvées histologiquement, après un délai médian de 26 jours (13). La survie sans transplantation pour les patients ayant développé une aspergillose invasive était de 0%.

## 4. Thérapeutiques

### 1. Corticothérapie

Depuis l'étude princeps de Maddrey en 1978, la corticothérapie est la pierre angulaire du traitement de l'HAA (4). Elle diminue la mortalité à un mois chez les patients ayant une HAA sévère. Dans les formes non sévères, lorsque le score de Maddrey est inférieur à 32, la corticothérapie n'est pas recommandée car elle n'améliore pas la survie (14).

Elle est généralement administrée sous forme de Prednisolone à la dose de 40mg/j (15,16). Lorsqu'elle est mise en place, son efficacité est évaluée par la réponse biologique précoce. Dans une étude prospective de 238 patients, la baisse de la bilirubine à 7 jours était significativement associée à une augmentation de survie à 6 mois (17). Le score de Lille est un score dynamique qui permet d'évaluer la réponse aux corticoïdes. Lorsqu'il est inférieur à 0,45 le patient est considéré comme répondeur à la corticothérapie. En cas de non-réponse à la corticothérapie, le risque de décès à 6 mois est de 75% contre 20% chez les patients répondeurs (18). Une étude complémentaire a permis de mettre en évidence deux seuils intermédiaires. Le premier  $< 0,16$  identifie les patients présentant une réponse complète avec un bon pronostic (moins de 10% de décès à un mois). Le second  $> 0,56$  pour lequel les patients

sont considérés non répondeurs avec un mauvais pronostic (Plus de 45% de décès à un mois). Entre ces deux valeurs les patients ont une réponse dite intermédiaire avec un risque de décès de 20% à un mois (15). En pratique, les corticoïdes sont administrés 28 jours chez les patients ayant une réponse complète ou intermédiaire, et sont arrêtés après 7 jours chez les patients non répondeurs.

## 2. Pentoxifylline

Dans une étude incluant 101 patients atteints d'HAA sévère, la Pentoxifylline augmentait la survie à 1 mois contre placebo, probablement en lien avec la diminution de l'incidence du syndrome hépato rénal (19). Cependant ces résultats étaient discordants avec les résultats de deux autres études. La première étude comparait corticothérapie seule contre corticothérapie et pentoxifylline. Il n'y avait pas de différence sur la mortalité à 6 mois entre les deux groupes mais la survenue de syndrome hépatorénal était moins fréquente dans le groupe pentoxifylline (20). La seconde est l'étude STOPAH, incluant 1103 patients, qui comparait placebo, corticothérapie, pentoxifylline, corticothérapie et pentoxifylline. En dehors d'une discrète augmentation de la survie à un mois dans le groupe corticothérapie, il n'y avait pas de différence entre les autres groupes. De plus, il n'y avait pas de différence significative sur la survie entre les 4 groupes à 3 mois et à un an (21).

## 3. N-Acétylcystéine

Deux études n'ont pas montré d'amélioration de la survie, que la N-Acétylcystéine soit associée à un support nutritionnel ou à une corticothérapie (22,23). Ces résultats sont à pondérer par les résultats d'une étude prospective randomisée française menée sur 174 patients, qui montrait une augmentation de la survie à 1 mois, mais pas à 6 mois alors que c'était le critère de jugement principal (24).

## 4. Autres thérapeutiques

Dans une étude prospective multicentrique comprenant 71 patients, la nutrition entérale comparée à la corticothérapie n'améliorait pas la survie (25). L'administration d'une alimentation hypercalorique était même délétère par rapport à une alimentation standard chez les patients traités par corticothérapie dans un contexte d'HAA (26).

L'administration d'Infliximab et d'une corticothérapie montrait une mortalité plus élevée que l'association d'un placebo et d'une corticothérapie dans une étude prospective française



arrêtée prématurément (27). L'Infliximab pourrait cependant jouer un rôle dans la prévention du syndrome hépato rénal (28). Un essai qui comparait l'Etanercept et placebo avait montré une surmortalité à 6 mois dans le groupe Etanercept (29).

Le GCS-F (Granulocyte colony-stimulating factor), en comparaison avec un placebo a été étudié dans une étude prospective en double aveugle de 430 patients. Il augmentait le taux de survie à 3 mois chez les patients atteints d'HAA sévère résistante à la corticothérapie sans effet indésirable (30). Cette thérapeutique prometteuse, nécessite d'autres études pour confirmer ces résultats.

Une étude randomisée prospective a étudié la suppléance hépatique extracorporelle continue chez les patients avec un score de Maddrey >32 et MELD <35 en comparaison avec le traitement de référence. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes, cependant les résultats d'un sous-groupe (MELD <28, sans insuffisance rénale et sans thrombopénie profonde) étaient encourageants pour réaliser de nouvelles études (31).

## 5. Transplantation hépatique

Les patients atteints d'HAA ne sont par définition pas sevrés de leur consommation chronique d'alcool. La pénurie de greffon hépatique et l'inquiétude quant à la survie du greffon en cas d'échec d'abstinence sont des obstacles majeurs à la transplantation hépatique. Ainsi, une procédure accélérée de transplantation hépatique a été étudiée chez 26 patients cortico-résistants avec un taux de survie significativement plus élevé par rapport aux patients non greffés, et proche du taux de survie des patients répondeurs à la corticothérapie à 6 mois. Chez ces 26 patients greffés, seuls 3 patients avaient repris une consommation d'alcool après 2 ans ou plus d'abstinence (32). Une étude rétrospective multicentrique américaine a inclus 147 patients greffés pour une HAA sévère et résistante à la corticothérapie (Score de Maddrey médian= 78, MELD médian= 35, Score de Lille médian= 0,82). Le taux de survie à 1 et 3 ans était de 94% et 84% respectivement (33).

L'étude QUICKTRANS-HAA a terminé les inclusions de patients pour essayer de démontrer la non-infériorité concernant la rechute alcoolique après 2 ans de suivi chez les patients transplantés en procédure accélérée par rapports aux patients transplantés après 6 mois d'abstinence dans le cadre d'une cirrhose d'origine alcoolique. Les résultats sont en attente.

A ce jour, l'HAA n'est donc plus une contre-indication à la transplantation hépatique qui doit être discutée au cas par cas avec les centres de référence.

## 5. Pronostic et HAA en réanimation

Le score de MELD (Model for End-stage Liver Disease) est régulièrement utilisé pour apprécier la mortalité à court terme dans l'HAA. Dans une étude américaine, il a été démontré qu'un score de MELD supérieur à 21 permettait de prédire la mortalité à 3 mois avec une sensibilité et une spécificité à 75%. Dans cette étude, les scores de MELD et de Maddrey étaient comparables pour estimer la mortalité à 1 et 3 mois (7). Cependant, une autre étude menée sur 45 patients mettait en évidence une infériorité du score de MELD par rapport au score de Maddrey à 1 et 3 mois (34).

Récemment, le concept d'« acute-on-chronic liver failure » (ACLF) a été défini comme une forme de décompensation aiguë de cirrhose associée à 1 ou plusieurs dysfonctions d'organe. L'HAA est fréquemment associée à une ACLF (35). Dans l'étude CANONIC, l'ACLF a été définie en 3 grades de gravité croissante en fonction du nombre de défaillances d'organes (foie, rein, hémodynamique, coagulation, état de conscience, et système respiratoire). La mortalité chez les patients qui n'avaient pas d'ACLF était de 5% à 28 jours alors que les patients qui avaient une ACLF de grade 1, 2 et 3 avaient une mortalité à 22%, 32% et 79% respectivement à 28 jours (36). Dans une étude prospective de 165 patients, la survenue d'une infection uniquement après le diagnostic d'HAA était un facteur de risque de développer une ACLF. La présence d'une ACLF était également liée à une diminution de l'efficacité de la corticothérapie (37). L'étude européenne PREDICT, multicentrique et prospective, a mis en évidence qu'une HAA sévère était présente chez 44% des patients qui présentaient une ACLF (38).

A notre connaissance, aucune étude à ce jour, n'a analysé spécifiquement la mortalité des patients admis en réanimation avec une HAA confirmée histologiquement. Le pronostic des patients atteints d'une HAA en réanimation reste mal connu. Ce travail a pour but de décrire les caractéristiques clinico-biologiques des patients hospitalisés en réanimation avec un diagnostic prouvé histologiquement d'HAA, ainsi que les facteurs associés à la mortalité.

## II. Matériel et méthode

### 1. Design de l'étude et population

Cette étude observationnelle, rétrospective, a été menée de façon monocentrique au CHU (centre hospitalo-universitaire) de Nantes. A partir de la classification internationale des maladies (CIM-10), nous avons identifié l'ensemble des patients hospitalisés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 décembre 2020, en médecine intensive-réanimation, avec les codes K 700, K701, K702, K 703, K704 K 709, K 720 et K 729 correspondant à une affection hépatique ou à un diagnostic d'hépatite. Nous avons recueilli les données des patients avec une HAA confirmée histologiquement.

Critères d'inclusion :

- Patient majeur
- Hospitalisé en médecine intensive-réanimation
- HAA prouvée histologiquement par PBH

Critères d'exclusion :

- Patient mineur

### 2. Données recueillies

Les données suivantes ont été recueillies :

- Données démographiques des patients, comorbidités (Virus de l'hépatite B et C, hypertension artérielle, cancer solide ou hémopathie, maladie respiratoire chronique, diabète, insuffisance respiratoire chronique, dysfonction cardiaque, cirrhose) et traitements habituels lors de l'admission à l'hôpital.
- Paramètres biologiques à l'admission et après 7 jours de traitement par corticothérapie (numération de formule sanguine, plaquettes, ionogramme sanguin, bilan hépatique, bilirubine totale, gaz du sang et lactates artériels, TP, INR, facteur V, albumine, protidémie).

- Scores de gravité SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) et SAPSII (Simplified Acute Physiology Score II) à l'admission en réanimation.
- Etat de choc (d'origine septique, hémorragique ou cardiogénique) défini par une insuffisance circulatoire aiguë avec persistance d'une hypotension artérielle inférieure à 65mmHg malgré la mise en place d'un remplissage vasculaire par 500mL de sérum physiologique (39).
- Infections présentes à l'admission en réanimation et infections survenant au cours du séjour en réanimation (avant et après initiation de la corticothérapie). Un sepsis présent à l'admission en réanimation était défini par un score SOFA supérieur ou égal à 2 ou une augmentation d'au moins 2 points en cas de défaillance d'organe préexistante, avec une infection suspectée et une antibiothérapie initiée dans les 24h suivant l'admission en réanimation. Une infection considérée comme survenue avant l'introduction de la corticothérapie devait être diagnostiquée, et une antibiothérapie mise en place, avant l'introduction de la corticothérapie. Les infections apparues après l'introduction de la corticothérapie devaient être diagnostiquées, avec mise en place d'une antibiothérapie, après l'introduction de la corticothérapie. Lorsqu'un patient présentait deux infections concomitantes (deux infections présentes avant ou après la corticothérapie), l'infection la plus sévère et prouvée bactériologiquement a été intégrée dans les résultats. Une infection de liquide d'ascite était définie par une concentration en PNN supérieure à 250/mm<sup>3</sup> (40). Une infection urinaire était définie par des signes fonctionnels urinaires et un ECBU avec une leucocyturie supérieure à 10 éléments/mm<sup>3</sup> (40). L'infection urinaire sur sonde était diagnostiquée s'il y avait en plus une atteinte à type de foyer de néphrite ou pyélite à l'imagerie. Une pneumopathie bactérienne était définie par une anomalie auscultatoire en foyer, l'apparition ou l'aggravation d'un foyer radiologique, associée à deux critères parmi une température inférieure à 35 °C ou supérieure à 38 °C, l'apparition d'une toux, la modification récente d'une expectoration chronique, une hyperleucocytose supérieure à 12000/mm<sup>3</sup> (40). Le diagnostic de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) était suspecté devant l'apparition ou la persistance d'une opacité parenchymateuse sur la radio pulmonaire associée à au moins deux des critères suivants: température corporelle supérieure à 38,5°C ou inférieur à 35,5°C, hyperleucocytose supérieure à 10000/mm<sup>3</sup> ou leucopénie inférieure à 4000/mm<sup>3</sup>, et

aspiration trachéo-bronchiques purulentes. Le diagnostic était confirmé par un examen bactériologique semi-quantitatif positif : lavage broncho-alvéolaire ( $>10^4$  cfu/mL), aspiration endotrachéale ( $>10^6$  cfu/mL) ou prélèvement distal protégé ( $>10^3$  cfu/mL) (41).

- Complications de la prise en charge en réanimation (hémorragie digestive, décompensation œdémato-ascitique, syndrome hépato-rénal, thrombose veineuse, évènement ischémique), transplantation hépatique. Le syndrome hépato-rénal était défini par les critères suivants : cirrhose avec ascite, créatinine plasmatique supérieure à  $133 \mu\text{mol/L}$ , ou créatininémie de base ayant doublée, absence d'amélioration du taux de créatinine plasmatique restant supérieur à  $133 \mu\text{mol/L}$  ou supérieur à deux fois la normale, après interruption des diurétiques depuis au moins deux jours associée à une expansion volémique par albumine ( $1 \text{ g/kg/j}$  jusqu'à  $100 \text{ g/j}$ ), absence d'état de choc, pas de traitement néphrotoxique récent ou en cours, pas d'atteinte rénale organique (protéinurie inférieure à  $0,5 \text{ g/j}$ , pas d'hématurie, échographie rénale normale) (42).
- Traitements au cours de la réanimation : administration d'une antibiothérapie curative, la mise en place d'un TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt), administration d'une corticothérapie (posologie et durée), suppléances d'organes (amines vasopressives, épuration extra-rénale, ventilation non invasive et ventilation mécanique)

### 3. Statistiques

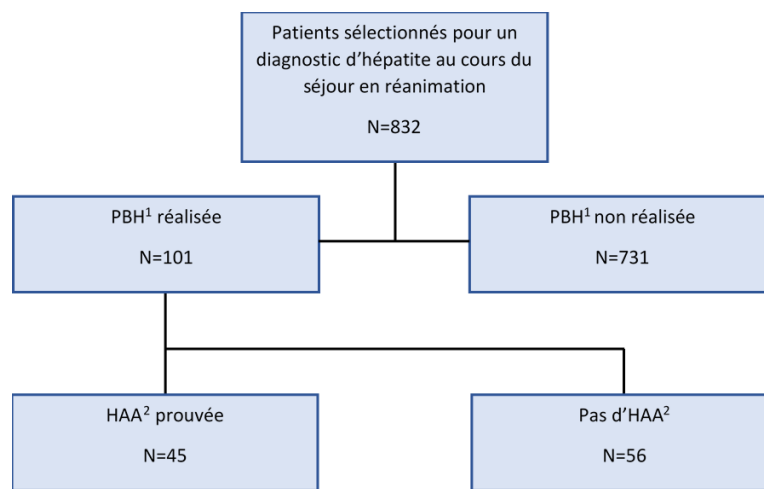
L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel BiostaTGV. Les variables qualitatives ont été exprimées en fréquences et pourcentages, les variables continues ont été exprimées en médianes avec écart interquartile, 25-75<sup>ème</sup> percentiles. Les moyennes n'ont pas été présentées car la taille des effectifs ne permettait pas de mettre en évidence une distribution normale. L'analyse univariée des caractéristiques entre les groupes « vivants » et « décédés » a été réalisée à l'aide d'un test exact de Fischer pour les variables qualitatives car les effectifs étaient faibles. En l'absence de distribution normale, un test de Mann-Whitney a été utilisé pour les variables qualitatives sur toutes les données disponibles. Le risque alpha a été fixé à 5%. L'analyse multivariée n'a pas été réalisée étant donné la taille de l'effectif et le nombre de données à comparer.

### III. Résultats

#### 1. Description de la population et caractéristiques à l'admission

Nous avons analysé 832 dossiers de patients à partir des registres du CHU de Nantes. Parmi eux, 101 patients avaient eu une biopsie hépatique dont 45 patients avec une confirmation anatomopathologique en faveur d'HAA et ont été inclus dans l'étude (figure 1). Le comité d'éthique de la SRLF a approuvé l'étude (CE SRLF 19-54).

**Figure 1.** Flow chart de l'étude



<sup>1</sup> Ponction-biopsie hépatique

<sup>2</sup> Hépatite alcoolique aiguë

Les caractéristiques démographiques des patients, ainsi que leurs caractéristiques clinico-biologiques à l'admission en réanimation sont détaillées dans le tableau 1. Les patients étaient majoritairement des hommes (64,4%), l'âge médian lors de la prise en charge était de 51 ans et 77,8% des patients avaient une cirrhose constituée mise en évidence par l'analyse de la PBH. La plus fréquente des comorbidités recueillies était l'hypertension artérielle présente dans 31% des cas. La moitié des patients présentaient un état de choc à leur admission en réanimation dont 54,5% d'origine septique et 45,5% d'origine hémorragique. Un sepsis était présent à l'admission en réanimation pour 64% des patients, dont plus d'un tiers étaient des sepsis sans point d'appel. Les médianes du score de Maddrey et de MELD étaient élevées, respectivement à 60 et 25,5.

**Tableau 1.** Résumé des caractéristiques démographiques et clinico-biologiques des patients à l'admission en réanimation.

| Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques               | Total n=45                    |
|--|-------------------------------|
| <b>Age, années, médiane [Q1 ; Q3]</b>                                | 51 [44 ; 59]                  |
| <b>Sexe masculin, n (%)</b>  | 29 (64,4%)                    |
| <b>Indice de masse corporelle (IMC), médiane [Q1 ; Q3]</b>           | 26 [23,8 ; 29,4]              |
| <b>Conjoint, n (%)</b>   | 22 (50%)                      |
| <b>Emploi, n (%)</b>   | 7 (16,3%)                     |
| <b>Tabagisme, n (%)</b>  | 26 (76,5%)                    |
| <b>Consommation d'alcool déclarée (g/j), médiane [Q1 ; Q3]</b>       | 98 [61 ; 159]                 |
| <b>Comorbidités, n (%)</b>   |                               |
| Virus de l'hépatite B (VHB)  | 1 (2,2%)                      |
| Virus de l'hépatite C (VHC)  | 1 (2,2%)                      |
| Cancer solide ou hémopathie  | 1 (2,2%)                      |
| Cirrhose constituée (prouvée à la PBH)                               | 35 (77,8%)                    |
| Diabète  | 2 (4,4%)                      |
| Hypertension artérielle  | 14 (31,1%)                    |
| Dysfonction cardiaque  | 5 (11,1%)                     |
| Maladie respiratoire   | 3 (6,7%)                      |
| Insuffisance rénale chronique  | 1 (2,2%)                      |
| <b>Traitements à l'admission, n (%)</b>                              |                               |
| Diurétiques  | 6 (13,3%)                     |
| Bêtabloquant   | 7 (15,6%)                     |
| Anti-agrégant plaquettaire   | 3 (6,7%)                      |
| Anticoagulant  | 0 (0%)                        |
| Inhibiteur de la pompe à protons                                     | 7 (15,6%)                     |
| Corticoïde avant l'hospitalisation                                   | 2 (4,4%)                      |
| Immunosuppresseur  | 1 (2,2%)                      |
| <b>Provenance, n (%)</b>   |                               |
| Service d'accueil des urgences                                       | 17 (37,8%)                    |
| SAMU <sup>1</sup>  | 3 (6,7%)                      |
| Autre service hospitalier  | 25 (55,6%)                    |
| <b>Score SOFA<sup>2</sup> total à l'admission, médiane [Q1 ; Q3]</b> | 9 [7 ; 12]                    |
| Respiratoire   | 0 [0 ; 2]                     |
| Hémodynamique  | 0 [0 ; 3]                     |
| Rénal  | 0 [0 ; 2]                     |
| Hépatique  | 4 [3 ; 4]                     |
| Neurologique   | 1 [0 ; 3]                     |
| Coagulation  | 2 [0 ; 2]                     |
| <b>Score SAPS II<sup>3</sup>, médiane [Q1 ; Q3]</b>                  | 52 [40 ; 70]                  |
| <b>Choc initial, n (%)</b>   | 22 (48,9%)                    |
| Septique   | 12 (26,7%)                    |
| Hémorragique   | 10 (22,2%)                    |
| Cardiogénique  | 0 (0,0%)                      |
| <b>Sepsis à l'entrée en réanimation, n (%)</b>                       | 29 (64,4%)                    |
| Pulmonaire   | 10 (22,2%)                    |
| Infection de liquide d'ascite  | 4 (8,8%)                      |
| Urinaire   | 1 (2,2%)                      |
| Cutané, dentaire ou infection de cathéter                            | 2 (4,4%)                      |
| Sepsis sans point d'appel  | 12 (26,7%)                    |
| <b>Paramètres biologiques, médiane [Q1 ; Q3]</b>                     |                               |
| Albumine (g/L)   | 22 [18,4 ; 26]                |
| TP <sup>4</sup> / Facteur V  | 37 [31 ; 48] / 54 [39 ; 65,5] |
| INR <sup>5</sup>   | 2,0 [1,9 ; 2,5]               |
| Bilirubine totale (mmol/L)   | 198 [117 ; 341]               |
| GGT <sup>6</sup> (UI/L)  | 370 [177 ; 633]               |
| PAL <sup>7</sup> (UI/L)  | 156 [105 ; 220]               |
| ASAT <sup>8</sup> (UI/L)   | 136 [83 ; 211]                |

|  |                    |
|--|--------------------|
| ALAT <sup>9</sup> (UI/L)                             | 43 [32 ; 81]       |
| Protidémie (g/L)                                     | 56 [49 ; 64]       |
| Créatinine (µmol/L)                                  | 84 [53 ; 207]      |
| Natrémie (mmol/L)                                    | 135 [130 ; 138]    |
| Hémoglobine (g/dL)                                   | 8,8 [8,2 ; 11,1]   |
| Leucocytes (G/L)                                     | 11,4 [9,0 ; 20,1]  |
| Polynucléaires neutrophiles (G/L)                    | 8,3 [6,8 ; 17,4]   |
| Plaquettes (G/L)                                     | 92 [68 ; 151]      |
| <b>Gazométrie, médiane [Q1 ; Q3]</b>                 |                    |
| pH   | 7,4 [7,3 ; 7,5]    |
| PaO2 (kPa)   | 10,3 [7,6 ; 12,3]  |
| PaCO2 (kPa)  | 4,0 [3,5 ; 4,7]    |
| Lactates (mmol/L)                                    | 2,4 [1,9 ; 5,2]    |
| <b>Score de Maddrey, médiane [Q1 ; Q3]</b>           | 60 [46 ; 74]       |
| <b>Score de MELD<sup>10</sup>, médiane [Q1 ; Q3]</b> | 25,5 [20,3 ; 29,8] |

<sup>1</sup> Service d'aide médicale urgente

<sup>2</sup> Le SOFA peut varier de 0 (moins grave) à 24 (le plus grave). Un score  $\geq 2$  est associé à un risque de mortalité de 10% chez les patients pour lesquels une infection est suspectée.

<sup>3</sup> Le SAPS II peut varier de 0 (moins grave) à 163 (le plus grave, avec un risque de décès prévu à 100%) ; les patients ayant obtenu un score de 50 ont un risque de décès prévu de 46,1%.

<sup>4</sup> Taux de Prothrombine

<sup>5</sup> International Normalized Ratio

<sup>6</sup> GammaGlutamyl Transférase

<sup>7</sup> Phosphatases Alcalines

<sup>8</sup> Aspartate Amino Transférase

<sup>9</sup> Alanine Amino Transférase

<sup>10</sup> Model of End-stage Liver Disease

## 2. Complications et évolution au cours de la prise en charge en médecine intensive-réanimation

Les complications survenues lors de la prise en charge en réanimation et les données biologiques à J7 de la corticothérapie sont détaillées dans le tableau 2. Une corticothérapie dans le cadre du traitement de l'HAA a été débutée chez 93,3% des patients pendant au moins 24h. Une infection a été diagnostiquée chez 45,5% des patients avant la mise en place d'une corticothérapie et près d'un quart des patients (23,1%) ont présenté une infection après mise en place de la corticothérapie. Au total, 60% des patients ont développé une infection durant leur hospitalisation. Les autres complications étaient fréquentes : 68,9% des patients ont présenté une encéphalopathie hépatique, 35,6% une hémorragie digestive et 42,2% un syndrome hépatorénal. Le score de Lille médian à J7 de corticothérapie était de 0,550. Un patient a reçu une greffe hépatique.



**Tableau 2.** Résumé des caractéristiques clinico-biologiques et des complications présentées par les patients au cours de leur séjour en réanimation.

| Caractéristiques clinico-biologiques et complications                                      | n=45                              |
|--|-----------------------------------|
| <b>Administration d'une corticothérapie, n (%)</b>   | 42 (93,3%)                        |
| Dose de corticothérapie (mg), médiane [Q1 ; Q3]  | 40 [40 ; 40]                      |
| Durée de corticothérapie (jour), médiane [Q1 ; Q3]   | 7 [5,75 ; 16,5]                   |
| <b>Noradrénaline, n (%)</b>  | 24 (54,5%)                        |
| Noradrénaline (heure), médiane [Q1 ; Q3]   | 96 [60 ; 192]                     |
| <b>Ventilation mécanique, n (%)</b>  | 29 (64,4%)                        |
| Ventilation mécanique (jour), médiane [Q1 ; Q3]  | 8 [5 ; 10]                        |
| <b>Epuration extra rénale, n (%)</b>   | 10 (22,2%)                        |
| Epuration extra rénale (nombre de séances), médiane [Q1 ; Q3]                              | 1 [1 ; 2]                         |
| <b>Hémorragie digestive, n (%)</b>   | 16 (35,6%)                        |
| <b>Encéphalopathie hépatique, n (%)</b>  | 31 (68,9%)                        |
| <b>Décompensation œdémato-ascitique, n (%)</b>   | 35 (77,8%)                        |
| <b>Syndrome hépato-rénal, n (%)</b>  | 19 (42,2%)                        |
| <b>Thrombose veineuse, n (%)</b>   | 0 (0,0%)                          |
| <b>Evènement ischémique, n (%)</b>   | 0 (0,0%)                          |
| <b>Survenue d'une infection d'une après l'admission à l'hôpital, n (%)</b>                 | 27 (60,0%)                        |
| <b>Infection bactérienne présente avant corticothérapie, n (%), n=45</b>                   | 20 (45,5%)                        |
| Pneumopathie ou PAVM <sup>1</sup>  | 12 (27,3%)                        |
| Infection urinaire   | 1 (2,3%)                          |
| Infection de liquide d'ascite  | 4 (8,8%)                          |
| Cutanée, dentaire, infection de cathéter   | 2 (4,5%)                          |
| Bactériémie sans étiologie mise en évidence  | 1 (2,3%)                          |
| <b>Infection bactérienne apparue après introduction de la corticothérapie, n (%), n=39</b> | 9 (23,1%)                         |
| Pneumopathie ou PAVM <sup>1</sup>  | 6 (15,4%)                         |
| Infection urinaire   | 0 (0,0%)                          |
| Infection de liquide d'ascite  | 3 (7,7%)                          |
| Cutanée, dentaire, infection de cathéter   | 0 (0,0%)                          |
| Bactériémie sans étiologie mise en évidence  | 0 (0,0%)                          |
| <b>Transplantation hépatique, n (%)</b>  | 1 (2,2%)                          |
| <b>Durée moyenne de séjour en réanimation, médiane [Q1 ; Q3]</b>                           | 7 [4 ; 10]                        |
| <b>Durée moyenne de séjour à l'hôpital, médiane [Q1 ; Q3]</b>                              | 14 [11 ; 23]                      |
| <b>Score de Lille à J7 de corticothérapie, médiane [Q1 ; Q3] n=24</b>                      | 0,550 [0,175 ; 0,790]             |
| <b>Paramètres biologiques à J7 de corticothérapie, médiane [Q1 ; Q3] n=24</b>              |                                   |
| Albumine (g/L)   | 27,5 [24,5 ; 36,0]                |
| TP <sup>2</sup> / Facteur V  | 42 [36,5 ; 46,8] / 53 [47 ; 80,5] |
| INR <sup>3</sup>   | 2,0 [1,7 ; 2,5]                   |
| Bilirubine totale (mmol/L)   | 164,5 [99,3 ; 282,3]              |
| GGT <sup>4</sup> (UI/L)  | 211,5 [149,5 ; 512,5]             |
| PAL <sup>5</sup> (UI/L)  | 136,5 [115,5 ; 182,8]             |
| ASAT <sup>6</sup> (UI/L)   | 96 [75,3 ; 123]                   |
| ALAT <sup>7</sup> (UI/L)   | 61,5 [46,8 ; 99]                  |
| Protidémie (g/L)   | 58 [55 ; 64]                      |
| Créatinine (µmol/L)  | 58 [47,8 ; 89,3]                  |
| Natrémie (mmol/L)  | 137 [133 ; 140,5]                 |
| Hémoglobine (g/dL)   | 9,3 [8,6 ; 10,4]                  |
| Leucocytes (G/L)   | 17,1 [12,4 ; 25,5]                |
| Polynucléaires neutrophiles (G/L)  | 19,0 [9,0 ; 23,1]                 |
| Plaquettes (G/L)   | 145,5 [99,3 ; 193]                |

<sup>1</sup> Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

<sup>2</sup> Taux de Prothrombine

<sup>3</sup> International Normalized Ratio

<sup>4</sup> GammaGlutamyl Transférase

<sup>5</sup> Phosphatases Alcalines

<sup>6</sup> Aspartate Amino Transférase

<sup>7</sup> Alanine Amino Transférase

### 3. Mortalité et causes de décès

La mortalité et les causes de décès sont présentées dans le tableau 3. Plus de la moitié (57,8%) des patients étaient décédés au cours de leur prise en charge, dont 46,7% en réanimation. Les causes de décès mises en évidence étaient le choc septique (27,9%), le choc hémorragique (23,1%) et l'insuffisance respiratoire aiguë (15,4%). Dans plus d'un tiers des cas, les patients étaient décédés d'une défaillance multiviscérale avec insuffisance hépatique terminale, sans autre cause mise en évidence. Une limitation des thérapeutiques actives avait été préalablement mise en place chez 84,6% patients décédés. Le décès survenait en médiane à 14 jours après l'admission à l'hôpital et 9 jours après l'admission en réanimation.

**Tableau 3.** Mortalité et causes de décès des patients pris en charge en réanimation

|  | Patients décédés, n=26 |
|--|------------------------|
| Décès en réanimation, n (%)  | 21 (46,7%)             |
| Décès à l'hôpital après réanimation, n (%)                                   | 5 (11,1%)              |
| Mortalité globale hospitalière n (%)   | 26 (57,8%)             |
| Délai de survenue du décès depuis l'entrée en réanimation, médiane [Q1 ; Q3] | 9 [6 ; 16]             |
| Délai de survenue du décès depuis l'entrée à l'hôpital, médiane [Q1 ; Q3]    | 14 [8,3 ; 22,5]        |
| Décès avant J7 de corticothérapie, n (%)                                     | 9 (34,6%)              |
| Cause du décès, n (%)  |                        |
| Choc hémorragique  | 6 (23,1%)              |
| Choc septique  | 7 (27,9%)              |
| Insuffisance respiratoire aiguë  | 4 (15,4%)              |
| Défaillance multiviscérale avec insuffisance hépatique terminale             | 9 (34,6%)              |
| Limitation des thérapeutiques actives, n (%)                                 | 22 (84,6%)             |

### 4. Recherche de facteurs associés à la mortalité

L'analyse univariée des facteurs à l'admission en réanimation associés à la mortalité est présentée dans le tableau 4. Les facteurs présents à l'admission en réanimation associés à la mortalité étaient le score SOFA total à l'admission ( $p=0,002$ ), le SOFA hémodynamique ( $p=0,046$ ), le score SAPSII ( $p=0,036$ ), la présence d'un état de choc (HR 7,98 ; IC95% : 1,80-44,3 ;  $p=0,002$ ), la protidémie ( $p=0,0036$ ) et la créatininémie ( $p=0,019$ ).

Les scores de Maddrey et de MELD n'étaient pas associés à la mortalité, de même que la présence d'un sepsis à l'admission.

**Tableau 4.** Analyse univariée des facteurs associés de mortalité à l'admission en réanimation.

|  | Vivants, n=19                   | Décédés, n=26                     | HR bruts, [IC 95%]        | p             |
|--|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|---------------|
| <b>Age, années, médiane [Q1 ; Q3]</b>                                | 51 [44 ; 53]                    | 51,5 [45,3 ; 61]                  |                           | 0,41          |
| <b>Sexe masculin, n (%)</b>  | 15 (78,9%)                      | 14 (53,8%)                        | 0,319, [0,06 ; 1,39]      | 0,118         |
| <b>Indice de masse corporelle (IMC), médiane [Q1 ; Q3]</b>           | 26 [23,8 ; 29,1]                | 25 [23,6 ; 28,1]                  |                           | 0,62          |
| <b>Conjoint, n (%)</b>   | 8 (42,1%)                       | 14 (53,8%)                        | 1,59, [0,42 ; 6,27]       | 0,550         |
| <b>Emploi, n (%)</b>   | 3 (15,8%)                       | 4 (16,0%)                         | 0,97, [0,15 ; 7,93]       | 1             |
| <b>Tabagisme, n (%)</b>  | 13 (68,4%)                      | 13 (72,0%)                        | 1,19, [0,23 ; 6,34]       | 0,69          |
| <b>Consommation d'alcool déclarée (g/j), médiane [Q1 ; Q3]</b>       | 99 [60 ; 156]                   | 100 [70 ; 240]                    |                           | 0,59          |
| <b>Comorbidités, n (%)</b>   |                                 |                                   |                           |               |
| Virus de l'hépatite B (VHB)  | 0 (0,0%)                        | 1 (3,8%)                          |                           | 1             |
| Virus de l'hépatite C (VHC)  | 0 (0,0%)                        | 1 (3,8%)                          |                           | 1             |
| Cancer solide ou hémopathie  | 0 (0,0%)                        | 1 (3,8%)                          |                           | 1             |
| Cirrhose constituée  | 16 (84,2%)                      | 19 (72,2%)                        | 0,72, [0,09 ; 4,38]       | 1             |
| Diabète  | 2 (10,5%)                       | 0 (0,0%)                          |                           | 0,173         |
| Hypertension artérielle  | 6 (31,6%)                       | 8 (30,8%)                         | 0,96, [0,23 ; 4,27]       | 1             |
| Dysfonction cardiaque  | 1 (5,3%)                        | 4 (15,4%)                         | 3,20, [0,28 ; 169,8]      | 0,378         |
| Maladie respiratoire   | 1 (5,3%)                        | 2 (7,7%)                          | 1,49, [0,07 ; 93,3]       | 1             |
| Insuffisance rénale chronique  | 0 (0,0%)                        | 1 (3,8%)                          |                           | 1             |
| <b>Traitements à l'admission, n (%)</b>                              |                                 |                                   |                           |               |
| Diurétique   | 1 (5,3%)                        | 5 (19,2%)                         | 4,17, [0,41 ; 213,5]      | 0,222         |
| Bêtabloquant   | 2 (10,5%)                       | 5 (19,2%)                         | 1,99, [0,28 ; 23,4]       | 0,680         |
| Anti-agrégant plaquettaire   | 2 (10,5%)                       | 1 (3,8%)                          | 0,35, [0,006 ; 7,19]      | 0,564         |
| Anticoagulant  | 0 (0,0%)                        | 0 (0,0%)                          |                           | 1             |
| Inhibiteur de la pompe à protons                                     | 3 (15,8%)                       | 4 (15,4%)                         | 0,97, [0,14 ; 7,56]       | 1             |
| Corticoïde avant l'hospitalisation                                   | 0 (0,0%)                        | 2 (7,7%)                          |                           | 0,50          |
| Immunosuppresseur  | 0 (0,0%)                        | 1 (3,8%)                          |                           | 1             |
| <b>Provenance, n (%)</b>   |                                 |                                   |                           |               |
| Service d'accueil des urgences                                       | 10 (52,6%)                      | 7 (26,9%)                         | 0,34, [0,08 ; 1,37]       | 0,121         |
| SAMU <sup>1</sup>  | 1 (5,3%)                        | 2 (7,7%)                          | 1,49, [0,07 ; 93,3]       | 1             |
| Autre service hospitalier  | 8 (42,1%)                       | 17 (65,4%)                        | 2,54, [0,66 ; 10,4]       | 0,142         |
| <b>Score SOFA<sup>2</sup> total à l'admission, médiane [Q1 ; Q3]</b> | 7 [6 ; 9]                       | 10 [9 ; 13]                       |                           | <b>0,002</b>  |
| Respiratoire   | 0 [0 ; 2]                       | 1 [0 ; 2,8]                       |                           | 0,476         |
| Hémodynamique  | 0 [0 ; 0]                       | 1 [0 ; 4]                         |                           | <b>0,046</b>  |
| Rénal  | 0 [0 ; 1]                       | 1 [0 ; 2]                         |                           | 0,113         |
| Hépatique  | 3 [2,5 ; 4]                     | 4 [3 ; 4]                         |                           | 0,122         |
| Neurologique   | 1 [0 ; 1]                       | 1 [0 ; 3]                         |                           | 0,379         |
| Coagulation  | 1 [0 ; 2]                       | 2 [1 ; 2]                         |                           | 0,210         |
| <b>Choc initial, n (%)</b>   | 4 (21,1%)                       | 18 (69,2%)                        | <b>7,98 [1,80 ; 44,3]</b> | <b>0,002</b>  |
| Septique   | 2 (10,5%)                       | 10 (38,5%)                        | 5,13 [0,89 ; 55,2]        | 0,046         |
| Hémorragique   | 2 (10,5%)                       | 8 (30,7%)                         | 3,68 [0,61 ; 44,4]        | 0,154         |
| Cardiogénique  | 0 (0,0%)                        | 0 (0,0%)                          |                           | 1             |
| <b>Score SAPS II<sup>3</sup>, médiane [Q1 ; Q3]</b>                  | 43,5 [31,5 ; 52]                | 61 [47 ; 70]                      |                           | <b>0,036</b>  |
| <b>Sepsis, n (%)</b>   | 10 (52,6%)                      | 19 (73,1%)                        | 2,39 [0,59 ; 10,2]        | 0,212         |
| Pulmonaire   | 4 (21,1%)                       | 6 (23,1%)                         | 1,12 [0,22 ; 6,42]        | 1             |
| Infection de liquide d'ascite  | 2 (10,5%)                       | 2 (7,7%)                          | 0,71 [0,05 ; 10,8]        | 1             |
| Urinaire   | 0 (0,0%)                        | 1 (3,8%)                          |                           | 1             |
| Cutané, dentaire, infection de cathéter                              | 0 (0,0%)                        | 2 (7,7%)                          |                           | 0,504         |
| Sepsis sans point d'appel  | 4 (21,1%)                       | 8 (30,8%)                         | 1,65 [0,35 ; 9,01]        | 0,517         |
| <b>Paramètres biologiques, médiane [Q1 ; Q3]</b>                     |                                 |                                   |                           |               |
| Albumine (g/L)   | 22 [21 ; 26]                    | 21 [18 ; 25,8]                    |                           | 0,441         |
| TP <sup>4</sup> / Facteur V  | 39 [34,5 ; 43] / 56,5 [51 ; 59] | 35,5 [29 ; 48] / 51 [31,8 ; 74,5] |                           | 0,414 / 0,527 |
| INR <sup>5</sup>   | 2,1 [1,9 ; 2,8]                 | 2,0 [1,7 ; 2,3]                   |                           | 0,372         |
| Bilirubine totale (mmol/L)   | 161 [99,5 ; 207]                | 236,5 [123 ; 347]                 |                           | 0,110         |
| GGT <sup>6</sup> (UI/L)  | 400 [160,5 ; 651]               | 347 [199 ; 633]                   |                           | 0,356         |

|  |                     |                    |  |               |
|--|---------------------|--------------------|--|---------------|
| PAL <sup>7</sup> (UI/L)                              | 143 [107,5 ; 182,5] | 158 [103,8 ; 241]  |  | 0,791         |
| ASAT <sup>8</sup> (UI/L)                             | 136 [86 ; 199]      | 135,5 [82 ; 221,5] |  | 0,890         |
| ALAT <sup>9</sup> (UI/L)                             | 38 [30,5 ; 76,5]    | 55 [32,8 ; 80]     |  | 0,358         |
| Protidémie (g/L)                                     | 61 [55,5 ; 69]      | 52 [45,5 ; 58,5]   |  | <b>0,0036</b> |
| Créatinine (µmol/L)                                  | 54 [40 ; 132,5]     | 132,5 [68 ; 222]   |  | <b>0,019</b>  |
| Natrémie (mmol/L)                                    | 135 [132 ; 139]     | 133 [130 ; 138]    |  | 0,214         |
| Hémoglobine (g/dL)                                   | 8,6 [8,1 ; 12]      | 9,0 [8,2 ; 10,6]   |  | 0,827         |
| Leucocytes (G/L)                                     | 11,1 [9,1 ; 18,8]   | 15,3 [9 ; 21,1]    |  | 0,625         |
| Polynucléaires neutrophiles (G/L)                    | 7,8 [6,7 ; 16,4]    | 12,5 [6,8 ; 17,8]  |  | 0,704         |
| Plaquettes (G/L)                                     | 105 [71,5 ; 170]    | 78 [61,8 ; 134]    |  | 0,223         |
| <b>Gazométrie, médiane [Q1 ; Q3]</b>                 |                     |                    |  |               |
| pH   | 7,5 [7,4 ; 7,5]     | 7,4 [7,3 ; 7,5]    |  | 0,123         |
| PaO2 (kPa)   | 9,4 [7,5 ; 12,6]    | 10,4 [8 ; 12,1]    |  | 0,963         |
| PaCO2 (kPa)  | 4,5 [3,8 ; 5,1]     | 3,9 [3,4 ; 4,6]    |  | 0,201         |
| Lactates (mmol/L)                                    | 2,3 [1,8 ; 3,5]     | 2,5 [2,2 ; 5,8]    |  | 0,478         |
| <b>Score de Maddrey, médiane [Q1 ; Q3]</b>           | 56 [47 ; 77]        | 60,5 [46,5 ; 71]   |  | 1             |
| <b>Score de MELD<sup>10</sup>, médiane [Q1 ; Q3]</b> | 23,5 [21 ; 28,5]    | 26 [19,3 ; 32,8]   |  | 0,660         |

<sup>1</sup> Service d'aide médicale urgente

<sup>2</sup> Le SOFA peut varier de 0 (moins grave) à 24 (le plus grave). Un score  $\geq 2$  est associé à un risque de mortalité de 10% chez les patients pour lesquels une infection est suspectée.

<sup>3</sup> Le SAPS II peut varier de 0 (moins grave) à 163 (le plus grave, avec un risque de décès prévu à 100%) ; les patients ayant obtenu un score de 50 ont un risque de décès prévu de 46,1%.

<sup>4</sup> Taux de Prothrombine

<sup>5</sup> International Normalized Ratio

<sup>6</sup> GammaGlutamyl Transférase

<sup>7</sup> Phosphatases Alcalines

<sup>8</sup> Aspartate Amino Transférase

<sup>9</sup> Alanine Amino Transférase

<sup>10</sup> Model of End-stage Liver Disease

L'analyse univariée des facteurs associés à la mortalité des patients après leur admission en réanimation est présentée dans le tableau 5. La protidémie ( $p=0,026$ ), la créatininémie ( $p=0,0079$ ), la natrémie ( $p=0,0053$ ), le taux de leucocytes ( $p=0,018$ ), le taux de polynucléaires neutrophiles ( $p=0,048$ ), le taux de plaquettes ( $p=0,015$ ), le score de Lille à J7 ( $p=0,015$ ), la mise en place de noradrénaline (HR 11,3 ; IC95% : 2,67 – 58,1 ;  $p=0,0001$ ), la ventilation mécanique (HR 8,87 ; IC95% : 1,93 – 51,1 ;  $p=0,002$ ) et l'épuration extra-rénale (HR 9,13 ; IC95% : 1,07 - 439,3 ;  $p=0,029$ ) étaient significativement associés à la mortalité. La survenue d'une hémorragie digestive ou d'une infection n'était pas associée à la mortalité de façon significative.

**Tableau 5.** Analyse univariée des facteurs associés de mortalité des patients pris en charge en réanimation

|  | Vivants, n=19 | Décédés, n=26 | HR bruts, [IC 95%]          | p             |
|--|---------------|---------------|-----------------------------|---------------|
| <b>Prise en charge en réanimation, n (%)</b>                   |               |               |                             |               |
| Noradrénaline  | 5 (26,3%)     | 19 (76%)      | <b>11,3, [2,67 ; 58,1]</b>  | <b>0,0001</b> |
| Ventilation mécanique  | 7 (36,8%)     | 22 (84,6%)    | <b>8,87, [1,93 ; 51,1]</b>  | <b>0,002</b>  |
| Épuration extra rénale   | 1 (5,2%)      | 9 (34,6%)     | <b>9,13, [1,07 ; 439,3]</b> | <b>0,029</b>  |
| <b>Infection survenue après l'admission à l'hôpital, n (%)</b> |               |               |                             |               |
| Infection bactérienne présente avant corticothérapie, n (%)    | 8 (42,1%)     | 19 (73,1%)    | 3,62, [0,90 ; 15,8]         | 0,064         |
| Infection bactérienne présente avant corticothérapie, n (%)    | 6 (31,6%)     | 14 (56,0%)    | 2,69, [0,68 ; 11,8]         | 0,135         |

|  |                                  |                                 |                      |               |
|--|----------------------------------|---------------------------------|----------------------|---------------|
| Pneumopathie ou PAVM <sup>1</sup>  | 4 (21,1%)                        | 8 (32,0%)                       | 1,74, [0,37 ; 9,58]  | 0,507         |
| Infection urinaire   | 0 (0,0%)                         | 1 (4,0%)                        |                      | 1             |
| Infection de liquide d'ascite  | 2 (10,5%)                        | 2 (8,0%)                        | 0,74, [0,05 ; 11,2]  | 1             |
| Cutanée, dentaire, infection de cathéter   | 0 (0,0%)                         | 2 (8,0%)                        |                      | 0,498         |
| Bactériémie sans étiologie mise en évidence  | 0 (0,0%)                         | 1 (4,0%)                        |                      | 1             |
| <b>Infection bactérienne apparue après introduction de la corticothérapie, n (%)</b> | 2 (12,5%)                        | 7 (30,4%)                       | 2,98, [0,46 ; 34,0]  | 0,261         |
| Pneumopathie ou PAVM <sup>1</sup>  | 1 (6,3%)                         | 5 (21,7%)                       | 4,03, [0,39 ; 209,7] | 0,370         |
| Infection urinaire   | 0 (0,0%)                         | 0 (0,0%)                        |                      | 1             |
| Infection de liquide d'ascite  | 1 (6,3%)                         | 2 (8,7%)                        | 1,42, [0,07 ; 89,8]  | 1             |
| Cutanée, dentaire, infection de cathéter   | 0 (0,0%)                         | 0 (0,0%)                        |                      | 1             |
| Bactériémie sans étiologie mise en évidence  | 0 (0,0%)                         | 0 (0,0%)                        |                      | 1             |
| <b>Complications de la prise en charge, n (%)</b>                                    |                                  |                                 |                      |               |
| Hémorragie digestive   | 7 (36,8%)                        | 9 (34,6%)                       | 0,91, [0,22 ; 3,76]  | 1             |
| Encéphalopathie hépatique  | 10 (52,6%)                       | 21 (80,8%)                      | 3,66, [0,84 ; 17,8]  | 0,057         |
| Décompensation oedémato-ascitique  | 13 (68,4%)                       | 22 (84,6%)                      | 2,48, [0,48 ; 14,4]  | 0,281         |
| Syndrome hépato-rénal  | 6 (31,6%)                        | 13 (50,0%)                      | 2,13, [0,54 ; 9,12]  | 0,241         |
| Thrombose veineuse   | 0 (0,0%)                         | 0 (0,0%)                        |                      | 1             |
| Evènement ischémique   | 0 (0,0%)                         | 0 (0,0%)                        |                      | 1             |
| <b>Transplantation hépatique, n (%)</b>  | 1 (5,6%)                         | 0 (0,0%)                        |                      | 1             |
| <b>Paramètres biologiques à J7 de corticothérapie</b>                                | n=15<br><i>médiane [Q1 ; Q3]</i> | n=9<br><i>médiane [Q1 ; Q3]</i> |                      |               |
| TP <sup>2</sup>  | 42 [36 ; 45]                     | 42 [38 ; 47]                    |                      | 0,894         |
| Bilirubine totale (mmol/L)   | 148 [85 ; 172,5]                 | 331 [235 ; 439]                 |                      | <b>0,025</b>  |
| GGT <sup>3</sup> (UI/L)  | 181 [121,5 ; 438]                | 433 [165 ; 643]                 |                      | 0,263         |
| PAL <sup>4</sup> (UI/L)  | 123 [114 ; 158]                  | 160 [121 ; 227]                 |                      | 0,456         |
| ASAT <sup>5</sup> (UI/L)   | 79 [69 ; 118,5]                  | 106 [95 ; 129]                  |                      | 0,290         |
| ALAT <sup>6</sup> (UI/L)   | 61 [45 ; 76]                     | 65 [53 ; 105]                   |                      | 0,420         |
| Protidémie (g/L)   | 63 [56,5 ; 66,5]                 | 56 [53,3 ; 57,3]                |                      | <b>0,026</b>  |
| Créatinine (µmol/L)  | 49 [42,5 ; 62,5]                 | 90 [75 ; 110]                   |                      | <b>0,0079</b> |
| Natrémie (mmol/L)  | 135 [132,5 ; 137,5]              | 144 [140 ; 144]                 |                      | <b>0,0053</b> |
| Hémoglobine (g/dL)   | 9,3 [8,7 ; 10,4]                 | 8,8 [8,2 ; 11,1]                |                      | 0,858         |
| Leucocytes (G/L)   | 13,7 [11,5 ; 22,5]               | 23,1 [20,1 ; 32,7]              |                      | <b>0,018</b>  |
| Plaquettes (G/L)   | 183 [136 ; 222]                  | 97 [59 ; 141]                   |                      | <b>0,012</b>  |
| <b>Dose de corticothérapie (mg)</b>  | 40 [40 ; 40]                     | 40 [40 ; 40]                    |                      | 1             |
| <b>Score de Lille à J7 de corticothérapie, médiane [Q1 ; Q3], n=24</b>               | 0,231 [0,150 ; 0,550]<br>n=13    | 0,790 [0,560 ; 0,863]<br>n=11   |                      | <b>0,015</b>  |

<sup>1</sup> Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

<sup>2</sup> Taux de Prothrombine

<sup>3</sup> GammaGlutamyl Transférase

<sup>4</sup> Phosphatases Alcalines

<sup>5</sup> Aspartate Amino Transférase

<sup>6</sup> Alanine Amino Transférase

## IV. Discussion

Alors que le pronostic global des patients ayant une HAA a été largement étudié, la mortalité et les complications des HAA en réanimation restent mal connus. Dans notre cohorte monocentrique, l'HAA était confirmée histologiquement chez la moitié des patients ayant eu une PBH pour une suspicion d'HAA en réanimation. La mortalité en réanimation et hospitalière était très élevée, à 46.7% et 57.8% respectivement. Les principaux facteurs associés à la mortalité à l'admission des patients en réanimation étaient le score SOFA, le score

SAPS II, la créatininémie et la présence d'un état de choc initial. Au cours de l'évolution en réanimation, le score de Lille, la créatininémie, la mise en place de noradrénaline, la ventilation mécanique et l'épuration extra-rénale étaient également associés à la mortalité, contrairement à la survenue d'une infection avant ou après la mise sous corticoïdes.

La mortalité était élevée dans notre étude, à 57.8%, supérieure à la mortalité précédemment décrite pour les patients atteints d'une HAA. Dans une étude prospective et interventionnelle incluant 270 patients atteints d'HAA sévère prouvée histologiquement, 30% des patients étaient décédés à 6 mois (20), ce qui est similaire aux résultats d'autres études menées sur l'HAA (11,21,23,24). Cette discordance avec nos résultats s'explique probablement par le fait que ces études ne prenaient pas en compte des patients uniquement admis en réanimation. De plus, les patients avec une infection bactérienne non maîtrisée (20), ou avec un syndrome hépatorénal (24) étaient exclus. Les patients inclus dans notre étude avaient des scores de gravité médians élevés dès l'admission, SOFA à 9, SAPS II à 54 et score de MELD à 25. Ils présentaient des défaillances d'organes sévères, avec 64.4% des patients ventilés mécaniquement, 22% des patients dialysés et la moitié sous amines vasopressines au cours de leur séjour en réanimation. Dans l'étude de Moreau et al (36) sur l'ACLF, les patients avec 2 défaillances d'organes avaient une mortalité à 32% à J28 et 52% à J90, et les patients avec trois défaillances d'organe avaient une mortalité très élevée, à 76.7% à J28 et 79.1% à J90, ce qui peut expliquer la mortalité élevée dans notre population.

Dans notre cohorte, les causes de décès étaient représentées par l'hémorragie digestive pour 23% des patients, le choc septique 28% des patients et la défaillance hépatique terminale avec défaillance multiviscérale pour 34% des patients. Ces résultats sont concordants avec ceux d'une étude de grande envergure menée sur des registres nationaux. Les 3 causes les plus fréquentes de décès avant 3 mois chez les patients atteints d'HAA étaient l'insuffisance hépatique, les infections et le syndrome hépatorénal. Après 3 mois, les principales causes de décès étaient l'insuffisance hépatique, les infections et l'hémorragie digestive sur rupture de varice œsophagienne (8).

Bien que les patients aient tous eu une PBH pour une suspicion d'HAA, le diagnostic était infirmé chez 50% des patients dans notre étude. Ces résultats sont concordants avec une étude menée sur 68 patients avec une HAA confirmée histologiquement pour 46% d'entre eux (43). Une autre étude française avait démontré que sur 123 patients avec une HAA suspectée,

80% étaient confirmées histologiquement (44). Cependant, ces patients étaient admis en médecine et non en réanimation. Les recommandations européennes de 2012 (45) préconisent la réalisation d'une biopsie pour poser le diagnostic d'une HAA. Nos résultats confirment la nécessité d'une preuve histologique chez les patients suspects d'HAA, particulièrement chez les patients hospitalisés en réanimation. Effectivement, dans un contexte d'ACLF avec défaillance d'organe, le diagnostic d'HAA reposant seulement sur des caractéristiques clinico-biologiques, pourrait être surestimé.

Une infection était diagnostiquée chez 60% des patients au cours de leur séjour en réanimation. Dans une étude française menée prospectivement sur 246 patients avec un diagnostic d'HAA sévère, 46.7% développait une infection (11). La présence d'une infection n'était pas associée à la mortalité, comme dans notre étude. En revanche, dans le sous-groupe des patients non-répondeurs à la corticothérapie, la survenue d'une infection était plus fréquente et pouvait être liée à la mortalité plus élevée que chez les patients répondeurs (11). Dans notre cohorte, les infections après la mise en place d'une corticothérapie étaient plus fréquentes chez les patients décédés que chez les survivants, mais de façon non significative (30.4% versus 12.5%,  $p=0.261$ ). Cela peut s'expliquer par un manque de puissance, et l'association entre infections sous corticoïdes et mortalité devra être démontrée sur une cohorte plus large de patients admis en réanimation.

La présence d'une insuffisance rénale aiguë et la mise sous épuration extrarénale étaient des facteurs associés à la mortalité dans notre étude. Dans une étude prospective de 773 patients atteints d'HAA, la présence d'une insuffisance rénale aiguë était significativement associée à une augmentation de la mortalité à 3 mois (46). Dans notre étude, parmi les 10 patients ayant été dialysés, 9 sont décédés. Comme pour la cirrhose décompensée (42) et l'ACLF (36), la dysfonction rénale est un marqueur de gravité et est fortement associée à la mortalité dans l'HAA. Dans notre étude, un score de Lille élevé à J7 était également associé à la mortalité, comme l'avaient déjà démontré les études précédentes sur ce score (15,18).

Notre étude présente plusieurs limites. Il s'agissait d'une étude rétrospective qui impliquait plusieurs biais en lien avec sa méthodologie. L'incidence des infections durant l'hospitalisation a pu être sous-estimée car certains patients étaient transférés dans d'autres centres hospitaliers après leur prise en charge en réanimation. De plus, le diagnostic rétrospectif d'une infection peut être difficile. Nous avons également été confrontés au problème des données

manquantes, en particulier concernant les données biologiques après 7 jours de corticothérapie. Le caractère monocentrique de notre étude n'était pas en faveur d'une représentativité de la population, bien que le bassin de population drainé était important dans ce contexte de prise en charge spécialisée. Cependant, cela a permis une homogénéité dans la prise en charge de patients, plus de 93% des patients avaient reçu une corticothérapie et la biopsie par voie transjugulaire était accessible dans notre centre. Malgré une recherche étendue sur une longue période, notre cohorte n'a inclus que 45 patients. Le diagnostic d'HAA a pu être sous-estimé : d'une part, la lecture histologique des HAA est complexe, et d'autres part, certains patients n'ayant pas eu de biopsie pouvaient avoir une HAA, qui a été méconnue. Le manque de puissance a probablement influencé nos résultats, avec un effectif trop faible pour réaliser une analyse multivariée.

## **V. Conclusion**

L'hépatite alcoolique aiguë sévère est une pathologie dont le pronostic est sombre, chez des patients jeunes avec peu de comorbidités. La mortalité des patients pris en charge pour une hépatite alcoolique aiguë est liée à plusieurs facteurs à l'admission en réanimation dont le score SOFA, le score SAPS II, la présence d'un choc, et la créatininémie. Au cours de l'évolution en réanimation, les suppléances d'organe (ventilation mécanique, amines vasopressives et épuration extra rénale) et le score de Lille à J7 de la corticothérapie étaient associés à la mortalité. Bien que présente chez plus de la moitié des patients, la survenue d'une infection n'était pas associée à la mortalité. De nouvelles études prospectives de grande envergure sont nécessaires pour confirmer nos résultats et mieux comprendre les facteurs de risque de décès. Cela permettrait de proposer la greffe hépatique à certains patients ou bien d'éviter des soins futiles.



## Liste des abréviations

**ACLF** : Acute on Chronique Liver Failure

**BGN** : Bacille Gram Négatif

**ECBU** : Examen CytoBactériologique des Urines

**GCS-F**: Granulocyte colony-stimulating factor

**HAA** : Hépatite Alcoolique Aiguë

**HTA** : Hypertension Artérielle

**IMC**: Indice de Masse Corporelle

**INR**: International Normalized Ratio

**MELD**: Model for End-stage Liver Disease

**PAVM** : Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique

**PBH** : Ponction Biopsie Hépatique

**PNN** : PolyNucléaire Neutrophile

**SAPS II**: Simplified Acute Physiology Score II

**SOFA**: Sepsis-related Organ Failure Assessment

**TIPS**: Transjugular Intrahépatique Portosystemic Shunt

**TP**: Taux de Prothrombine

## Illustrations

### Figures

**Figure 1.** Flow chart de l'étude

### Tableaux

**Tableau 1.** Résumé des caractéristiques démographiques des patients à l'admission en réanimation.

**Tableau 2.** Résumé de caractéristiques clinico-biologiques des patients pris en charge en réanimation.

**Tableau 3.** Mortalité et causes de décès des patients pris en charge en réanimation

**Tableau 4.** Analyse univariée des facteurs associés de mortalité à l'admission en réanimation.

**Tableau 5.** Analyse univariée des facteurs associés de mortalité des patients pris en charge en réanimation

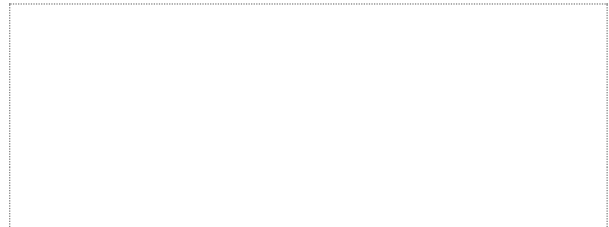
## Références bibliographiques

1. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 25 juin 2009 [cité 16 déc 2020];360(26):2758-69.
2. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput J. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* [Internet]. janv 1997 [cité 16 déc 2020];25(1):108-11.
3. Nguyen-Khac E, Cadranet J-F, Goichot B, Denis J, Bronowicki J-P, Thevenot T, et al. 1152 SEVERE ACUTE ALCOHOLIC HEPATITIS (AAH) IN FRANCE IN 2008: NATIONWIDE SURVEY RESULTS (AFEF, ANGH, SNFMI). *Journal of Hepatology* [Internet]. avr 2010 [cité 5 janv 2021];52:S445.
4. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. août 1978;75(2):193-9.
5. Mathurin P. Therapeutic management of alcoholic hepatitis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* [Internet]. sept 2015 [cité 22 août 2021];39:S41-5.
6. Yu C-H, Xu C-F, Ye H, Li L, Li Y-M. Early mortality of alcoholic hepatitis: A review of data from placebo-controlled clinical trials. *World Journal of Gastroenterology* [Internet]. 21 mai 2010 [cité 8 janv 2021];16(19):2435-9.
7. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KVN, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* [Internet]. févr 2005 [cité 4 janv 2021];41(2):353-8.
8. Orntoft NW, Sandahl TD, Jepsen P, Vilstrup H. Short-term and Long-term Causes of Death in Patients With Alcoholic Hepatitis in Denmark. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. oct 2014 [cité 8 janv 2021];12(10):1739-1744.e1.
9. Altamirano J, Fagundes C, Dominguez M, García E, Michelena J, Cárdenas A, et al. Acute Kidney Injury Is an Early Predictor of Mortality for Patients With Alcoholic Hepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. janv 2012 [cité 8 janv 2021];10(1):65-71.e3.
10. Verma S, Ajudia K, Mendler M, Redeker A. Prevalence of Septic Events, Type 1 Hepatorenal Syndrome, and Mortality in Severe Alcoholic Hepatitis and Utility of Discriminant Function and MELD Score in Predicting These Adverse Events. *Dig Dis Sci* [Internet]. sept 2006 [cité 8 janv 2021];51(9):1637-43.
11. 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* [Internet]. août 2009 [cité 6 janv 2021];137(2):541-8. Disponible
12. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis: Bacterial Infections in Cirrhosis: Epidemiological Changes With Invasive Procedures and Norfloxacin Prophylaxis. *Hepatology* [Internet]. janv 2002 [cité 28 févr 2021];35(1):140-8.
13. Gustot T, Maillart E, Bocci M, Surin R, Trépo E, Degré D, et al. Invasive aspergillosis in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. févr 2014;60(2):267-74.
14. Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, Goldberg S, Kiernan T, Seeff LB, et al. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med*. 6 déc 1984;311(23):1464-70.
15. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut*. févr 2011;60(2):255-60.
16. 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. *Journal of Hepatology* [Internet]. avr 2002 [cité 5 janv 2021];36(4):480-7.
17. Mathurin P. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* [Internet]. déc 2003 [cité 5 janv 2021];38(6):1363-9.
  18. 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*. juin 2007;45(6):1348-54.
  19. 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* [Internet]. déc 2000 [cité 6 janv 2021];119(6):1637-48.
  20. 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* [Internet]. 11 sept 2013 [cité 6 janv 2021];310(10):1033.
  21. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al. Prednisolone or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 23 avr 2015 [cité 7 déc 2019];372(17):1619-28.
  22. 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. *Journal of Hepatology* [Internet]. déc 2010 [cité 5 janv 2021];53(6):1117-22.
  23. 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. *Journal of Hepatology* [Internet]. août 2007 [cité 5 janv 2021];47(2):277-83.
  24. 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* [Internet]. 10 nov 2011 [cité 7 déc 2019];365(19):1781-9.
  25. 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* [Internet]. juill 2000 [cité 6 janv 2021];32(1):36-42.
  26. Moreno C, Deltenre P, Senterre C, Louvet A, Gustot T, Bastens B, et al. Intensive Enteral Nutrition Is Ineffective for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis Treated With Corticosteroids. *Gastroenterology*. avr 2016;150(4):903-910.e8.
  27. 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*. mai 2004;39(5):1390-7.
  28. Majeed MB, Agrawal R, Attar BM, Abu Omar Y, Gandhi SR. Safety and Efficacy of Infliximab in Severe Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review. *Cureus*. 4 juill 2019;11(7):e5082.
  29. 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* [Internet]. déc 2008 [cité 6 janv 2021];135(6):1953-60.
  30. Shasthry SM, Sharma MK, Shasthry V, Pande A, Sarin SK. Efficacy of Granulocyte Colony-stimulating Factor in the Management of Steroid-Nonresponsive Severe Alcoholic Hepatitis: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Hepatology*. sept 2019;70(3):802-11.
  31. Thompson J, Jones N, Al-Khafaji A, Malik S, Reich D, Munoz S, et al. Extracorporeal cellular therapy (ELAD) in severe alcoholic hepatitis: A multinational, prospective, controlled, randomized trial. *Liver Transpl* [Internet]. mars 2018 [cité 8 janv 2021];24(3):380-93.
  32. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 10 nov 2011;365(19):1790-800.
  33. Lee BP. Outcomes of Early Liver Transplantation for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis. 2018;155(2):10.

34. Monsanto P, Almeida N, Lrias C, Pina JE, Sofia C. Evaluation of MELD score and Maddrey discriminant function for mortality prediction in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatogastroenterology*. août 2013;60(125):1089-94.
35. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med* [Internet]. 28 mai 2020 [cité 12 mars 2021];382(22):2137-45.
36. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. juin 2013 [cité 12 mars 2021];144(7):1426-1437.e9.
37. Sersté T, Cornillie A, Njimi H, Pavesi M, Arroyo V, Putignano A, et al. The prognostic value of acute-on-chronic liver failure during the course of severe alcoholic hepatitis. *Journal of Hepatology* [Internet]. août 2018 [cité 12 mars 2021];69(2):318-24.
38. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 20 nov 2020;
39. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* [Internet]. déc 2014 [cité 19 août 2021];40(12):1795-815.
40. Klouwenberg PMCK, Ong DSY, Bos LDJ, de Beer FM, van Hooijdonk RTM, Huson MA, et al. Interobserver Agreement of Centers for Disease Control and Prevention Criteria for Classifying Infections in Critically Ill Patients\*: *Critical Care Medicine* [Internet]. oct 2013 [cité 18 août 2021];41(10):2373-8.
41. Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. avr 2002 [cité 13 août 2021];165(7):867-903.
42. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* [Internet]. août 2018 [cité 19 août 2021];69(2):406-60.
43. 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. *Journal of Hepatology* [Internet]. nov 2011 [cité 25 août 2021];55(5):1103-11.
44. Rudler M, Mouri S, Charlotte F, Cluzel P, Ngo Y, Munteanu M, et al. Validation of AshTest as a Non-Invasive Alternative to Transjugular Liver Biopsy in Patients with Suspected Severe Acute Alcoholic Hepatitis. Sookoian SC, éditeur. *PLoS ONE* [Internet]. 7 août 2015 [cité 26 août 2021];10(8):e0134302.
45. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *Journal of Hepatology* [Internet]. août 2012 [cité 25 août 2021];57(2):399-420.
46. Sujan R, Cruz-Lemini M, Altamirano J, Simonetto DA, Maiwall R, Axley P, et al. A Validated Score Predicts Acute Kidney Injury and Survival in Patients With Alcoholic Hepatitis. *Liver Transpl*. déc 2018;24(12):1655-64.

**Vu, le Président du Jury,**



Professeur Philippe LE CONTE

**Vu, le Directeur de Thèse,**



Docteur Charlotte GARRET

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de Thèse : L'hépatite alcoolique aiguë en réanimation**  
Description d'une cohorte de 45 patients

---

### RESUME

**Introduction :** L'hépatite alcoolique aiguë est une pathologie potentiellement grave. Il existe peu de données sur les HAA prises en charge en réanimation. Le but de ce travail est de décrire les caractéristiques des patients admis en réanimation avec une HAA et leur mortalité.

**Méthode :** Le recueil de données a été effectué rétrospectivement à partir du registre de patients du CHU de Nantes entre 2006 et 2020. Les patients qui avaient une HAA prouvée histologiquement durant leur hospitalisation et admis en réanimation ont été inclus.

**Résultats :** Sur les 101 patients ayant eu une biopsie hépatique, l'HAA était confirmée pour 45 patients. La mortalité en réanimation et à l'hôpital était élevée, à 46,7% et 57,8% respectivement. Les facteurs présents à l'admission en réanimation liés à la mortalité étaient l'état de choc, le score SOFA et le score SAPSII, la protidémie et la créatininémie. Les facteurs présents associés à la mortalité au cours de l'évolution étaient les suppléances d'organe (ventilation mécanique, amines vasopressives et épuration extra rénale) et le score de Lille.

**Conclusion :** La mortalité des patients avec une HAA prise en charge en réanimation est très élevée. Le pronostic semble lié à la fonction rénale, et au score de Lille à J7. Des études prospectives de grande envergure sont nécessaires pour mieux comprendre les facteurs prédictifs de mortalité, afin de proposer une greffe hépatique ou d'éviter des soins futiles.

---

### MOTS-CLES

- Hépatite alcoolique aiguë sévère
- Epidémiologie
- Facteurs associé à la mortalité
- Service de médecine intensive - réanimation
- Ponction-biopsie hépatique
- Paramètres biologiques
- Infections bactériennes
- Corticothérapie
- Score de Lille