

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N° 057

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES HEPATO-GASTROENTEROLOGIE

par

Marie FREYSSINET

Née le 07 juin 1985 à Saint Cloud

Présentée et soutenue publiquement le 13 septembre 2013

**Etude de la cinétique de la bilirubine avant traitement
par corticostéroïdes dans l'hépatite alcoolique aigüe
sévère**

Président du jury: Monsieur le Professeur Bruley des Varannes

Directeur de thèse : Madame le Docteur Archambeaud

COMPOSITION DU JURY

Président du jury : Monsieur le Professeur Bruley des Varannes, Professeur Universitaire et Praticien Hospitalier, chef du service d'hépatogastroentérologie, CHU Nantes.

Directeur de thèse : Madame le Docteur Archambeaud, Praticien Hospitalier, service d'hépatologie, CHU Nantes.

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Mosnier, Professeur Universitaire et Praticien Hospitalier, service d'anatomo-pathologie, CHU Nantes.

Monsieur le Professeur Coron, Professeur Universitaire et Praticien Hospitalier, service d'endoscopie, CHU Nantes.

Monsieur le Docteur Gournay, Praticien Hospitalier, service d'hépatologie, CHU Nantes.

Monsieur le Docteur Schnee, Praticien Hospitalier, service d'hépatogastroentérologie, CHD La Roche Sur Yon.

REMERCIEMENTS

Au Professeur Bruley des Varannes, président du jury

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

Merci également pour votre enseignement, votre soutien et la formation que vous m'avez apportée pendant mon internat.

Soyez assuré de ma sincère gratitude et de mes très respectueux sentiments.

Au Docteur Archambeaud, directrice de thèse

Merci pour ta disponibilité constante, ta rigueur et ton implication, tu as su me guider à chaque étape dans ce travail.

Aux membres du jury

Au Professeur Mosnier

Vous avez accepté de vous intéresser à notre travail et à le juger, recevez ici l'expression de mes remerciements et de mon profond respect.

Au Professeur Coron

Tu as accepté sans hésiter d'être membre de ce jury, merci pour ton enseignement et ton investissement constant auprès des internes.

Au Docteur Gournay

Sans qui ce projet n'aurait pas vu le jour, puisqu'il en a eu l'idée originale. Merci pour ce que vous m'avez transmis en hépatologie.

Au Docteur Schnee

Merci pour ta présence dans ce jury. Ton compagnonnage m'est particulièrement précieux.

Tu as toute ma sincère et très respectueuse amitié.

Aux équipes soignantes du service d'hépatologie, de gastro-entérologie et d'endoscopie et du CHU de Nantes, présents à nos cotés jours et nuits au quotidien de notre formation et qui nous apprennent tant. Ils ont été mes compagnons de route pendant ces quatre années d'internat et j'ai partagé avec eux les peines, les joies et la vie tout simplement durant ces longues journées et nuits de travail. Je pense à chacun d'eux mais particulièrement à Bérengère, Hélène, Christine, Jean François, Anne So, Aurélia, Amélie, Nelly, Julie, M-C évidemment (une mère pour moi), Martine, Laure, Solenn, Maud, Claire, Chloé, Maud...

A l'ensemble des médecins du service d'hépatogastro du CHU pour ce qu'ils m'ont appris et particulièrement à Bertrand Jobbe Duval, THE chef de clinique ! Et aussi à Mathurin, Caro et Estelle, de super chefs aussi ainsi que tous les autres.

A l'ensemble de l'équipe médicale et soignante du service de gastro-entérologie du CHD de La Roche sur Yon, où j'ai passé un excellent semestre et où j'ai toujours plaisir à venir faire quelques gardes.

A Françoise Huteau et à Frédérique Francheteau.

A mes co internes de la promo gastro 2009 : Carelle, Fanny et Vincent et à mes co internes de la promo 2010 : Lulu, nico et Lucille, avec qui cela a été un plaisir de travailler et surtout de « décompresser » après le travail...

A mes amies Del, Jeanne, Anne, Tiphaine, Princesse of K et toutes les autres (Marion, Fanny, Elise, Cam, Charlotte, Maelle, Clothilde, Muriel, Alex pour ne pas les citer !) et à Claire avec qui j'ai partagé mes dernières angoisses !

A mes amis Etienne, Nico, Arnaud-Félix, Alex, Vianney, Joseph, Mickaël (pour tous les Perrier® qu'on a bu et rebu) et tous les autres (thomas, françois, thomas, Jerem, Marco et Vincent pour ne pas les citer non plus !)

A Clément,

A mes parents, à ma grand-mère, à Isabelle, à Pierre et Solenne, à Christel Louis et Augustin.

Je dédie cette thèse.

TABLE DES MATIERES

Physiopathologie de l'HAA	10
Diagnostic	11
Définition de l'hépatite alcoolique sévère	15
Traitement.....	16
Scores pronostics.....	23
Réponse au traitement :.....	26
Alternatives thérapeutiques.....	29
Références.....	36
DEUXIEME PARTIE : “ BILIRUBIN EVOLUTION BEFORE THERAPY IN PATIENTS WITH SEVERE ACUTE ALCOHOLIC HEPATITIS TREATED BY CORTICOSTEROID ”	40

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : coupe histologique d'une HAA	14
Figure 2 : courbe de survie à 90 jours (3 mois) et à 180 jours (6 mois) des 61 patients avec HAA randomisés dans le groupe corticothérapie ou placebo.....	18
Figure 3 : survie à 28 jours des patients avec score de Maddrey ≥ 32 des trois derniers essais contrôlés et randomisés publiés. (Mendenhall, Carithers et Ramond). Au total, 113 patients ont reçu la corticothérapie et 102 patients ont reçu le placebo.....	19
Figure 4 : survie estimée à J 28 dans le groupe corticostéroïdes et dans le groupe placebo dans la méta analyse de Mathurin des cinq derniers essais contrôlés et randomisés.	20
Figure 5 : courbe de Kaplan Meier montrant la survie à 6 mois en intention de traiter des patients avec HAA des groupes prednisolone seule et prednisolone + N-acétylcysteine.	22
Figure 6 : score de Glasgow hépatique	24
Figure 7 : survie à 6 mois des patients traités par corticothérapie en fonction du critère ECBL (early change in bilirubin levels).....	26
Figure 8 : courbe survie de Kaplan Meier prenant 0,45 comme valeur seuil du score de Lille	28
Figure 9 : courbes ROC de survie à 6 mois en fonction du score pronostic utilisé.	29
Figure 10 : courbe de Kaplan Meier estimant la survie des 26 patients transplantés et des 26 patients témoins non transplantés.	34

PREMIERE PARTIE : REVUE DE LITTERATURE SUR L'HEPATITE ALCOOLIQUE AIGUE (HAA)

Epidémiologie

L'incidence de l'hépatite alcoolique aigüe (HAA) est très difficile à établir. Une étude de Naveau parue en 1997 a montré une prévalence de 20% dans une population alcoolique de 1604 patients ayant tous eu une ponction biopsie hépatique (PBH)(1).

Physiopathologie de l'HAA

L'hépatotoxicité de l'éthanol est liée à son métabolisme : l'éthanol est dégradé en acétaldéhyde par l'alcool déshydrogénase puis par l'acétaldéhyde déshydrogénase.

L'acétaldéhyde est un composé réactif de l'oxygène susceptible de former des adduits avec des macro molécules (ADN, protéines) et de perturber le fonctionnement cellulaire.

La cellule de Küppfer, macrophage hépatique, joue un rôle pivot dans le développement de l'HAA. Elle est en effet activée par l'alcool, mais aussi par le fer, les endotoxines et par les formes réactives de l'oxygène dont l'acétaldéhyde. Elle produit des cytokines inflammatoires dont le TNF α , des chémokines (IL 8) et aussi des formes réactives de l'oxygène. Les chémokines attirent les polynucléaires au siège de la réaction inflammatoire où ils vont exercer leur action cytotoxique sur l'hépatocyte.

Les formes réactives de l'oxygène sont donc une cause et une conséquence de l'activation des cellules de Küppfer. Elles interviennent dans la genèse du stress oxydatif par leur actif

pro oxydant. Elles jouent aussi le rôle de second messenger pour l'activation du facteur de transcription NF kappa B dans les cellules de Küppfer et l'induction de la production du TNF alpha et des chémokines (2).

La consommation d'alcool potentialise la déplétion en glutathion mitochondrial.

Le TNF alpha entraine, via les mitochondries hépatocytaires, la production d'anions super oxydes toxiques et donc de radicaux libres qui aboutit à une nécrose hépatocytaire (3).

Par ailleurs l'augmentation de la perméabilité de la membrane épithéliale intestinale induite par l'éthanol facilite le passage d'endotoxines dans le système porte et contribue à l'activation de l'immunité innée dans le foie.

Au total, l'ensemble de ces phénomènes inflammatoires constitue la première cible thérapeutique au cours de l'hépatite alcoolique aigüe et explique notamment l'efficacité des corticoïdes.

Diagnostic

Le diagnostic est posé sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et histologiques dans un contexte d'alcoolisation chronique (4):

- Signes cliniques : on retrouve habituellement chez ces patients la survenue rapide d'un ictère cutané conjonctival. Les signes d'hépatopathie chronique sont quasi constants (hépatomégalie ferme, angiomes stellaires) et fréquemment associés à des

signes de décompensation hépatique : ascite et encéphalopathie hépatique en cas d'atteinte sévère. La fièvre peut faire partie du tableau clinique, mais elle ne sera attribuée à l'HAA qu'après réalisation d'un bilan infectieux complet.

- Signes biologiques : les perturbations des tests hépatiques sont sans spécificité avec une cytolysé hépatique comprise entre 2 et 5 fois la normale. Elle prédomine sur les ASAT car cette dernière est une enzyme ayant une activité mitochondriale à 80% et l'éthanol a une toxicité mitochondriale spécifique. L'ALAT est elle, située dans le cytoplasme des hépatocytes. L'hyper bilirubinémie est mixte, à prédominance conjuguée et est toujours présente. La notion d'une augmentation rapide et récente du taux de bilirubine est très en faveur du diagnostic. Les autres stigmates biologiques d'insuffisance hépatocellulaire tels que l'allongement du temps de prothrombine (et l'augmentation de l'INR) et l'hypo albuminémie sont constants. La créatininémie peut être augmentée en cas de syndrome hépato-rénal associé.
- Imagerie : il n'y a pas de signes radiologiques spécifiques de l'HAA, mais l'échographie systématique permet d'éliminer un obstacle biliaire, qui est un des diagnostics différentiel d'ictère à bilirubine conjuguée. Elle permet également de chercher les signes d'une hépatopathie chronique sous jacente ainsi que les signes de décompensation de celle ci.
- Anatomopathologie :

La preuve histologique apportée par la ponction biopsie hépatique (PBH) confirme le diagnostic et permet d'écarter les diagnostics différentiels. Il est donc préférable de la pratiquer, bien qu'elle ne soit pas indispensable pour faire le diagnostic d'HAA (5).

- Moyen de diagnostic:
 - PBH par voie transpariétale en l'absence de contre indication (ascite abondante, dilatation de voies biliaires, plaquettes < 100 G/l, TP <50%) réalisée sous contrôle échographique. Les complications possibles sont : un pneumothorax, une fistule artério veineuse, un cholépéritoine, un hématome ou une hémorragie intra péritonéale. La mortalité est de 1/10 000 biopsies réalisées par voie transpariétale.
 - PBH par voie transjugulaire. En raison des troubles de l'hémostase et de l'ascite fréquemment observée en cas d'HAA, la documentation anatomopathologique est faite par voie transjugulaire dans la grande majorité des cas. Elle est réalisée en salle de cathétérisme vasculaire sous contrôle scopique par un radiologue interventionnel. Les complications possibles sont un hémopéritoine, un hématome au point de ponction, la survenue de troubles du rythme cardiaque. La mortalité est de 1/1 000 biopsies réalisées.
- Signes histologiques: l'HAA se caractérise par un infiltrat à polynucléaires neutrophiles (PNN) et par des signes de souffrance hépatocytaire: ballonisation,

présence de corps de Mallory intra hépatocytaires (inclusions hyalines intracytoplasmiques d'aspect typiquement torsadé). A ces lésions nécrotico inflammatoires s'associent les autres lésions histologiques de maladie alcoolique du foie, à savoir stéatose macro ou microvésiculaire et fibrose péri sinusoidale voire cirrhose constituée (6). Ces lésions histologiques ont de grandes similitudes avec les lésions de stéato hépatite non alcoolique (NASH) mais la sévérité de l'atteinte histologique ainsi que la présence d'une bilirubinostase permettent le plus souvent de poser le diagnostic d'hépatite alcoolique aigüe (HAA).

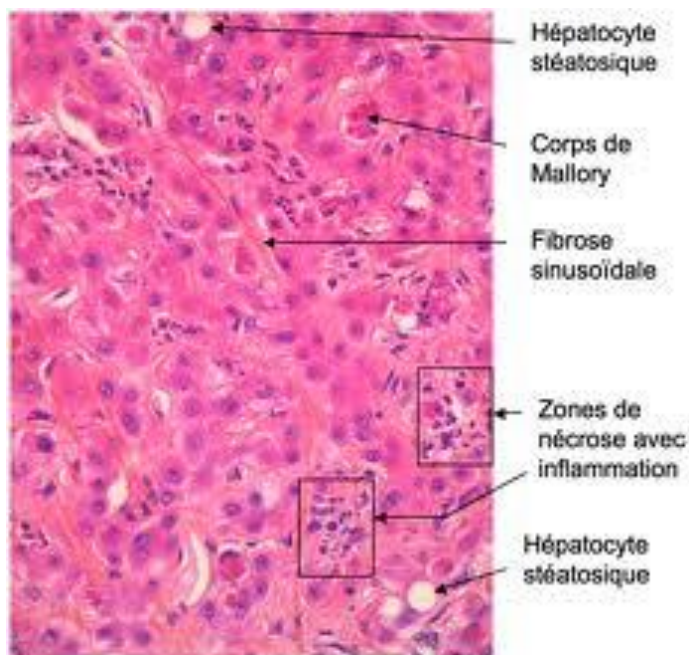


Figure 1 : coupe histologique d'une HAA

Les diagnostics différentiels d'une hépatite ictérique à bilirubine conjuguée sont :

- Ictère cholestatique :

Obstruction des canaux biliaires de gros calibre :

- obstacle lithiasique ou tumoral,

Obstruction des canaux biliaires de petit calibre :

- Cholangites sclérosantes (primitive, immuno-allergique), cirrhose biliaire primitive, mucoviscidose, mutation du gène d'un transporteur canaliculaire des phospholipides biliaires.
- Compression des canaux biliaires par des métastases intra-hépatique

- Insuffisance hépatique :

- La cirrhose quelque soit la cause,
- la NASH,
- l'hépatite virale aigüe ou chronique,
- l'hépatite médicamenteuse, toxique.

Définition de l'hépatite alcoolique sévère

L'hépatite alcoolique aigüe a été définie comme « sévère » par Maddrey WC *et al* en 1978

(7) lorsque le score de Maddrey ou Discriminant Function (DF) à l'admission est supérieur à

32. Ce score a été modifié par Maddrey en 1989 pour une version plus simple d'utilisation

(8).

La formule simplifiée est la suivante :

$$(DF = 4.6 \times (\text{Temps de prothrombine du patient (en secondes)} - \text{Temps de prothrombine du témoin (en secondes)}) + (\text{bilirubine } (\mu\text{mol/L}) / 17).$$

Il faut pouvoir identifier les patients ayant une atteinte sévère et les sélectionner pour les traiter. Maddrey et ses collaborateurs ont montré que les patients ayant un score de Maddrey ≥ 32 avaient une survie spontanée de l'ordre de 50 à 65% à un mois (7) et qu'à 90 jours le taux de mortalité était supérieur à $> 50\%$ en l'absence de traitement.

L'objectif du traitement par corticothérapie est d'améliorer la survie à moyen et long terme. La survie spontanée des patients ayant une HAA non sévère est proche de 90% à 1 mois (9). Chez les patients ayant une hépatite alcoolique non sévère, c'est-à-dire ayant un score de Maddrey < 32 la corticothérapie n'est pas recommandée en raison du risque de complication lié au traitement et notamment du risque de survenue d'une infection systémique sous corticoïdes. Le rapport bénéfice risque est donc en défaveur de la corticothérapie chez ces patients (9).

Ce score de Maddrey permet donc d'identifier les formes sévères d'HAA associées à un risque élevé de décès à court et moyen terme (10).

Traitement

Approche générale:

Le traitement de l'HAA doit inclure les mesures générales de prise en charge des patients présentant une décompensation hépatique, c'est-à-dire le traitement de l'ascite par un régime sans sel et l'optimisation d'un traitement diurétique, et le traitement de l'encéphalopathie hépatique par lactulose.

Les infections doivent être traitées par antibiothérapie adaptée au germe.

Le syndrome hépato-rénal doit être traité par albuminothérapie et vasoconstricteurs selon les recommandations actuelles (11).

L'état nutritionnel doit être optimisé avec des apports protéiques adaptés et d'au moins 1.5g/kg/j (12).

Sevrage:

Il est bien évident que le traitement essentiel des maladies alcooliques du foie est l'abstinence. Il a été montré que les patients abstinents avaient une survie prolongée par rapports aux patients non sevrés (13). Le delirium tremens et le syndrome de sevrage doivent être prévenus par hydratation et vitaminothérapie. Des benzodiazépines de courte demi-vie peuvent être utilisées en cas nécessité malgré leur potentiel à précipiter la survenue d'une encéphalopathie hépatique (14).

Corticothérapie : le traitement de référence

Le traitement de référence actuel est basé sur la corticothérapie par prednisone 40mg/j ou prednisolone 5mg /j pendant 28 jours sans décroissance à l'arrêt de la corticothérapie (7). Ce traitement a montré son efficacité contre placebo sur la mortalité précoce à J 30 ($p < 0.05$) chez les patients ayant une hépatite alcoolique aigüe sévère.

Dans ce même essai (7) des mesures de pression portale par cathétérisme veineux ont été réalisées et la corticothérapie n'a pas montré d'effet bénéfique sur l'hypertension portale. De même il a été montré que la corticothérapie ne permettait pas de ralentir le développement de la fibrose hépatique.

Ces résultats ont été confirmés par l'équipe de Ramond *et al* en 1992 (10), dans un essai contrôlé et randomisé contre placebo chez 61 patients ayant une hépatite alcoolique aigüe sévère, prouvée histologiquement avec score de Maddrey ≥ 32 . Les patients avec encéphalopathie hépatique étaient inclus. A 6 mois le taux de survie était de 84% dans le groupe corticoïdes contre 45% dans le groupe placebo.

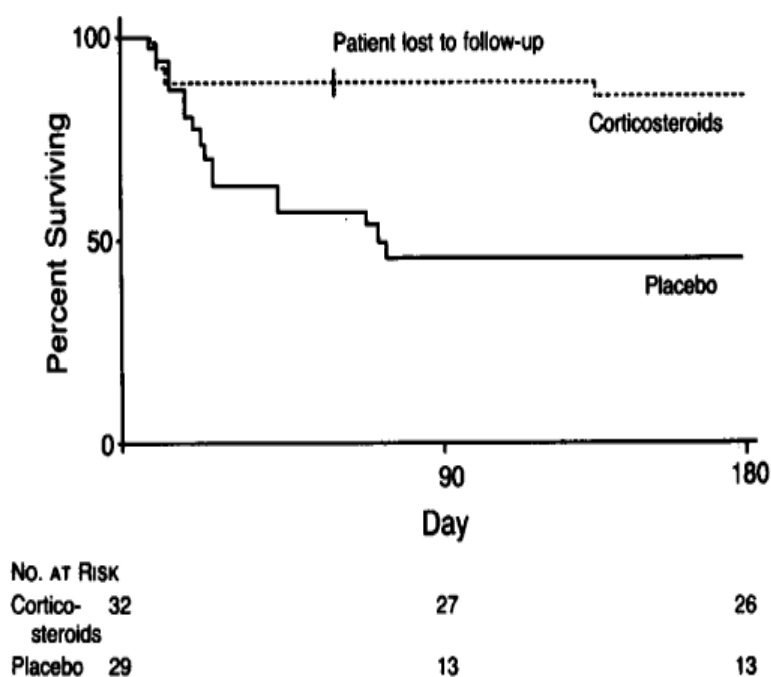


Figure 2 : courbe de survie à 90 jours (3 mois) et à 180 jours (6 mois) des 61 patients avec HAA randomisés dans le groupe corticothérapie ou placebo. Ramond *et al* (10).

La différence de survie à 6 mois entre les deux groupes était significative ($p=0.002$). Ces résultats sont également similaires à ceux présentés par Carithers *et al* en 1989, puisqu'ils montrent une mortalité à J28 de 35% dans le groupe placebo contre 6% dans le groupe methylprednisolone ($p=0.006$) (8).

Plus récemment, une analyse des trois derniers essais randomisés comparant corticoïdes contre placebo (9) a entériné ces résultats, montrant qu'un traitement de 28 jours par corticostéroïdes améliorait la survie à 1 mois chez les patients ayant une hépatite alcoolique aigüe définie comme sévère. La survie à un mois était de 85% pour le groupe de patients recevant la corticothérapie contre 65% dans le groupe placebo ($p=0.001$). Dans cette analyse, l'âge et le taux de créatininémie initial étaient des valeurs pronostiques indépendantes.

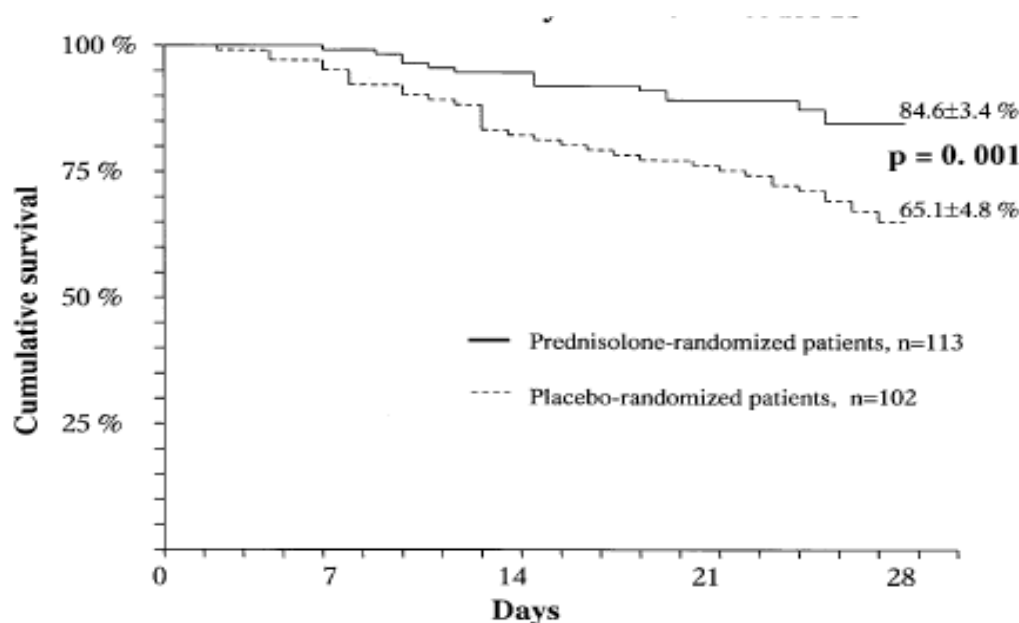


Figure 3 : survie à 28 jours des patients avec score de Maddrey ≥ 32 des trois derniers essais contrôlés et randomisés publiés. (Mendenhall, Carithers et Ramond). Au total, 113 patients ont reçu la corticothérapie et 102 patients ont reçu le placebo. Mathurin *et al* (9).

En 2011, Mathurin *et al* (15) publient les résultats d'une méta analyse des données individuelles des patients inclus dans les cinq derniers essais contrôlés et randomisés évaluant la corticothérapie en cas d'hépatite alcoolique aigüe sévère (score de Maddrey ≥ 32). Les données de 418 patients (221 ayant reçu une corticothérapie) ont confirmé la supériorité du traitement par corticoïdes sur la survie à 28 jours : 79% de survie dans le groupe corticoïdes contre 65% dans le groupe sans corticoïdes (placebo, nutrition entérale ou antioxydants), $p=0.0005$.

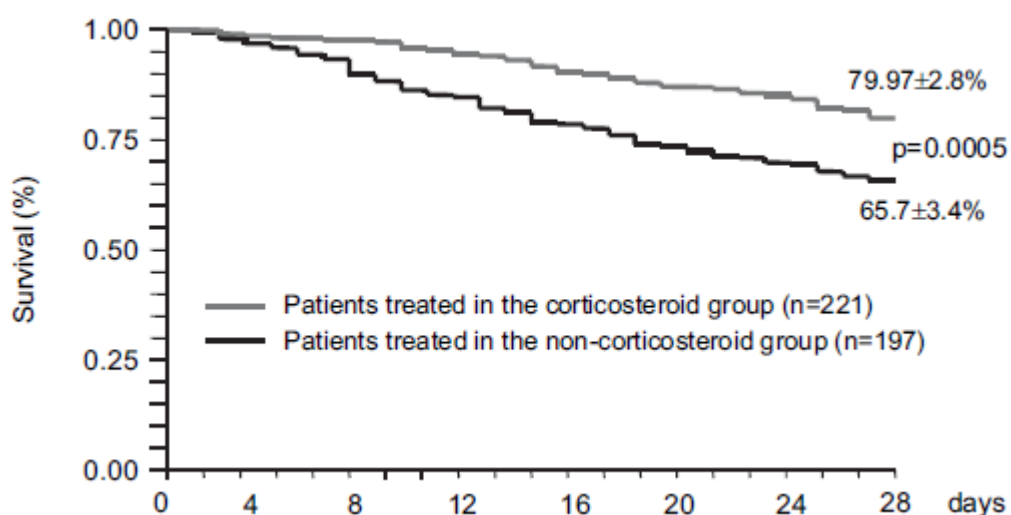


Figure 4 : survie estimée à J 28 dans le groupe corticostéroïdes et dans le groupe placebo dans la méta analyse de Mathurin des cinq derniers essais contrôlés et randomisés.

Mathurin *et al* (15)

La corticothérapie est actuellement indiquée pour le traitement de l'hépatite alcoolique aigüe sévère (histologiquement prouvée ou non) si le score de Maddrey est ≥ 32 et en

l'absence de toute complication telle que le syndrome hépato-rénal, une hémorragie digestive, ou un épisode infectieux non contrôlé.

Avancées thérapeutiques récentes :

L'alcool augmente la perméabilité de la barrière épithéliale intestinale ce qui facilite le passage d'endotoxines intestinales (16). Ces endotoxines vont activer les cellules de Küppfer qui, en réponse, vont synthétiser et relarguer des cytokines inflammatoires telles que le TNF alpha, l'IL1, IL6 et le TGF beta (2). La consommation d'alcool augmente donc la production de cytokines pro inflammatoires ce qui entraîne à terme l'apoptose des hépatocytes et active la production d'espèces oxygénées réactives.

C'est sur la base des propriétés anti oxydantes (via le groupe - Thiol) du N acétyl cysteine qu'un traitement combiné de l'hépatite alcoolique aigüe par corticothérapie et N acétyl cysteine permet d'avoir une action sur le processus anti inflammatoire avec les corticoïdes et sur la reconstitution de la réserve en glutathion mitochondriale des hépatocytes avec le N acétyl cystéine. En effet, le taux élevé de glutathion dans la mitochondrie joue un rôle anti oxydant et diminue la sensibilité des hépatocytes aux cytokines pro inflammatoires telles que le TNF alpha (17). L'intérêt de ce traitement combiné par N acétyl cystéine et glucocorticoïdes dans le traitement de l'HAA a été montré par l'équipe d'Nguyen Khac d'Amiens (18) . L'association glucocorticoïdes et N acétyl cysteine augmente la survie à 1 mois de façon significative par rapport au groupe de patients traité par corticoïdes seuls (8% contre 24%, $p=0.006$). A 3 mois et 6 mois la survie est également augmentée mais de façon non significative (respectivement $p=0.06$ et $p=0.07$).

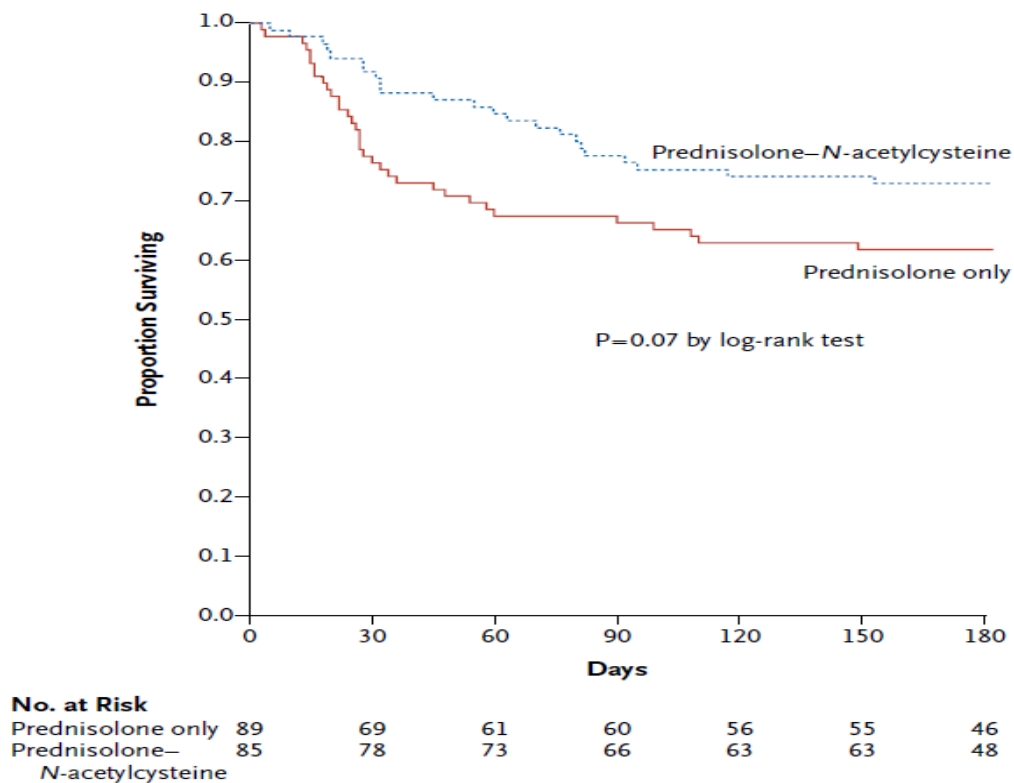


Figure 5 : courbe de Kaplan Meier montrant la survie à 6 mois en intention de traiter des patients avec HAA des groupes prednisolone seule et prednisolone + N-acétylcysteine.

Nguyen Khac *et al* (18).

L'association de ce traitement montrait dans la même étude la diminution de la mortalité liée au syndrome hépato rénal (SHR) à 6 mois ($p=0.02$) ainsi que la fréquence des épisodes infectieux. Un essai évaluant l'administration de N acétyl cysteine pendant toute la durée de la corticothérapie (28 jours) devrait débuter prochainement. Dans l'attente, les patients peuvent donc désormais être traités avec l'association corticothérapie (prednisolone 40mg/j pendant 28 jours) et N acétyl cysteine selon le protocole suivant :

J1 :

150 mg/kg dans 250 ml de G5% sur 30 minutes puis

50mg/kg dans 500ml de G5% sur 4 heures puis

100 mg/kg dans 1000 ml de G5% sur 16 heures

De J2 à J5 :

100mg/kg/24 heures de N-acétyl cysteine dans 1000 ml de G5%

Scores pronostics

Le score pronostic traditionnel utilisé est le score défini par Maddrey *et al* en 1978 (7). Il permet de prédire la mortalité en cas d'hépatite alcoolique aigüe et permet d'identifier un sous groupe de patients pouvant bénéficier d'un traitement par corticostéroïdes. En effet Maddrey a montré à cette époque dans un essai randomisé contre placebo (55 patients) qu'en cas de score de Maddrey > 93 un traitement par corticostéroïdes améliorait la survie des patients traités (100% de survie à J28) par rapport au groupe recevant le placebo (25% de survie à J28). Ce score a été modifié en 1989 : la bilirubine y est exprimée en unité internationale ($\mu\text{mol/l}$) et il utilise le temps de Quick à la place du temps de prothrombine. Dans le score de Maddrey modifié, l'équivalent du seuil supérieur à 93 pour considérer l'atteinte comme sévère et traiter ces patients par corticostéroïdes, est un seuil à 32. Le score de Maddrey modifié s'exprime donc ainsi :

$4.6 \times (\text{temps de quick (TQ) du malade en secondes} - \text{temps de quick du témoin en seconde}) + \text{bilirubine } (\mu\text{mol/l}) / 17.$

D'autres scores ont été proposés pour stratifier les patients selon leur pronostic.

En 2005, Dunn *et al* (19) ont étudié l'intérêt de l'utilisation du score de MELD (model for end stage liver disease) dans l'HAA. Ce score prend en compte la créatininémie en plus du TQ et de la bilirubine par rapport au score de Maddrey.

Score de MELD = $3,8 \times \log_e (\text{bilirubine totale en mg/dl}) + 11,2 \times \log_e (\text{INR}) + 9,6 \times \log_e (\text{créatinine en mg/dl}) + 6,4$

Il ne requiert pas la valeur du Temps de prothrombine mais celle de l'INR. Ils ont montré que l'utilisation du score de MELD avec un seuil >11 , était comparable au score de Maddrey pour prédire la mortalité à 30 jours (19). Cependant le score de MELD n'a été validé qu'en rétrospectif.

En 2005, Forrest *et al* publient (20) un essai permettant d'établir le score de Glasgow (Glasgow alcoholic hepatitis score).

Table 1 The Glasgow alcoholic hepatitis score			
Score given	1	2	3
Age	<50	≥ 50	–
WCC ($10^9/\text{l}$)	<15	≥ 15	–
Urea (mmol/l)	<5	≥ 5	–
PT ratio or INR	<1.5	$1.5-2.0$	>2.0
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	<125	$125-250$	>250

INR, International normalised ratio; PT, prothrombin time; WCC, white cell count.
Each variable is given a score and then a combined score of between 5 and 12 is obtained. A score greater than or equal to 9 is associated with a poor prognosis.²

Figure 6 : score de Glasgow hépatique

Ce score a identifié les patients à risque de mortalité élevé à l'admission à partir d'une cohorte de 241 patients, puis a été validé sur une base de données de 195 patients. Il prend en compte l'âge du patient, le taux d'urée, la bilirubine, le temps de prothrombine (TP) et le taux de globules blancs à l'admission. Le seuil d'un score de Glasgow supérieur ou égal à 9 a une sensibilité de 81% pour prédire la mortalité à 1 mois et constitue une indication à un traitement par corticothérapie en l'absence de contre indication. Un essai du même auteur paru en 2007 montrait que les patients ayant une HAA avec un score de Maddrey supérieur ou égal à 32 associé à un score de Glasgow hépatique supérieur ou égal à 9 et traités par corticothérapie avait une survie de 84% à J84 comparée à une survie de 38% à J84 pour les patients non traités par corticostéroïdes (21).

L'utilisation des scores de Maddrey, MELD, Child Pugh et Glasgow calculés à l'admission chez des patients admis pour HAA est validée. Il n'y a pas de différence significative pour prédire la mortalité à 28 jours entre ces scores (22). Ils permettent de stratifier les patients en fonction du risque de mortalité et de déterminer ceux qui bénéficieront d'un traitement par corticothérapie. L'AASLD (American Association for the study of liver disease) recommande, dans ses guidelines parues dans Hepatology en janvier 2010 (5), l'utilisation du score de Maddrey ainsi que l'évaluation régulière durant l'hospitalisation du score de MELD.

Réponse au traitement :

L'évolution favorable sous corticothérapie permet d'améliorer la survie. Tout l'enjeu est donc d'essayer d'identifier précocement des facteurs prédictifs de l'évolution de l'hépatite alcoolique aigüe. Mathurin *et al* se sont attachés à identifier ces critères permettant d'évaluer précocement la réponse biologique au traitement par corticoïdes (23). Deux cent trente huit patients ont été inclus dans cette étude et la survie à 1 mois et à 6 mois était observée. L'analyse des données a montré qu'une diminution du taux de bilirubine à J7 du traitement (par rapport au taux de bilirubine à l'initiation du traitement) était associée à une survie significativement plus importante à 6 mois que chez les patients n'ayant pas de décroissance de la bilirubine à J7 du traitement (82.8% contre 23% de survie à 6 mois chez les patients sans décroissance de la bilirubine à J7, $p < 0.0001$).

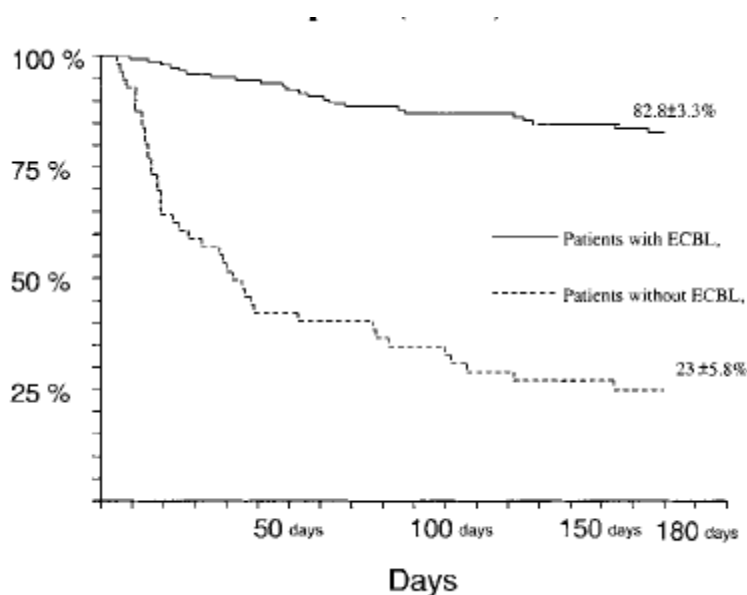


Figure 7 : survie à 6 mois des patients traités par corticothérapie en fonction du critère ECBL (early change in bilirubin levels). Mathurin *et al* (23).

Ce critère dénommé « ECBL » pour Early Change in Bilirubin Levels est une variable simple pour prédire la résistance aux corticoïdes.

L'étude récente de Louvet *et al* (24) a montré que la baisse de la bilirubine après 7 jours de traitement était le facteur pronostic le plus important, permettant de distinguer les patients « répondeurs » au traitement des patients « non répondeurs ». Cette étude a abouti à la création du score de Lille, qui prend en compte six variables reproductibles : l'âge, le taux de créatininémie, l'albumine, le temps de prothrombine, la bilirubine à J1 et à J7 du traitement. La valeur seuil retenue est de 0.45. Les patients sont considérés comme répondeurs si le score de Lille est inférieur à 0.45 et considérés comme non répondeurs si le score de Lille est supérieur ou égal à 0.45. (calcul possible sur le site www.lillemodel.com).

Ce score a été élaboré de façon prospective à partir de données de 320 patients traités par corticothérapie. La survie à 6 mois des patients qui répondaient à ce critère était de 85% $\pm$ 2.5% contre 25% $\pm$ 3.8% chez les non répondeurs à la corticothérapie ($P < 0,0001$).

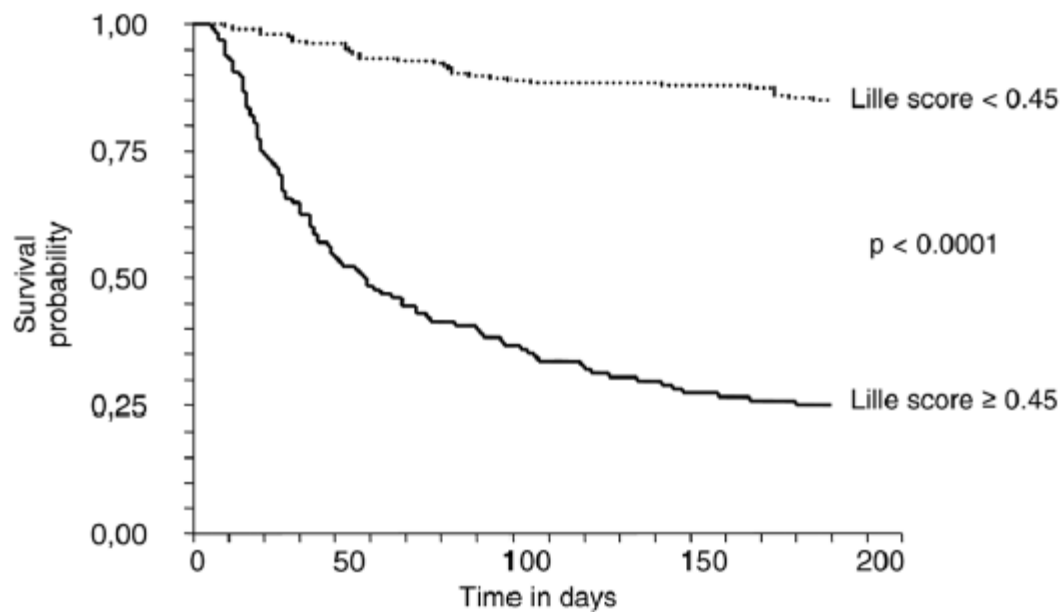


Figure 8 : courbe survie de Kaplan Meier prenant 0,45 comme valeur seuil du score de Lille.
Louvet *et al* (24).

Dans cette étude le score de Lille a été comparé aux scores de Child-Pugh, MELD, Maddrey et Glasgow. Il a montré sa supériorité de manière significative en terme de sensibilité et spécificité par rapport aux autres scores, avec une courbe AUROC ayant une valeur seuil de 0.89 pour le score de Lille, contre 0.67 pour le score de Child-Pugh ($p=0.003$), 0.73 pour le score de Maddrey ($p=0.03$), 0.72 pour le MELD ($p=0.01$) et 0.67 pour le score de Glasgow ($p=0.0008$).

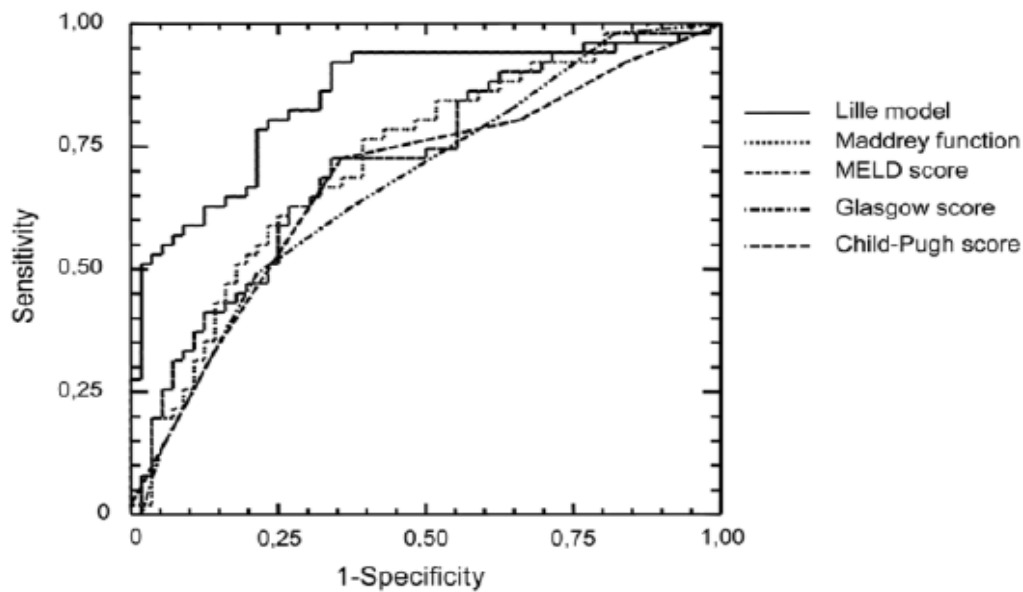


Figure 9 : courbes ROC de survie à 6 mois en fonction du score pronostic utilisé. Louvet *et al* (24).

Le terme de patients non répondeur au traitement par corticothérapie est défini par un score de Lille supérieur à 0.45, ce qui correspond dans l'étude de Louvet *et al*, à 40% des patients. L'identification précoce de ces patients ayant un risque de décès élevé à court terme est essentielle pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques alternatives à la corticothérapie car 75% d'entre eux seront décédés à 6 mois. Il n'y a apparemment aucun bénéfice à poursuivre la corticothérapie chez ces patients initialement sévères et considérés comme non répondeurs après 7 jours de corticothérapie selon le score de Lille.

Alternatives thérapeutiques

- Switch pentoxifylline :

La pentoxifylline est un vasodilatateur périphérique qui a des propriétés anti inflammatoires par inhibition du récepteur TNF alpha. L'équipe d'Akriviadis *et al* (25) l'a testé en première intention en monothérapie (1200 mg/j) contre placebo sur une cohorte de 101 patients et a montré une diminution significative de la mortalité à un mois (objectif principal) par rapport au groupe placebo (24.5% versus 46.1%, $p=0.037$). L'objectif secondaire de l'étude était d'évaluer la progression vers le syndrome hépato-rénal. Il a été observé une diminution de la survenue du syndrome hépato-rénal dans le groupe traité par pentoxifylline (50% contre 91.7% dans le groupe placebo, $p=0.009$). Le bénéfice de ce traitement peut donc être celui de la prévention du syndrome hépato rénal.

En revanche, les taux de TNF alpha étaient similaires dans les 2 groupes à l'inclusion. Ils augmentaient ensuite dans chacun des deux groupes mais de façon plus marquée dans le groupe placebo (différence non significative). Cette augmentation du taux de TNF alpha était corrélée à la mortalité. Ceci peut laisser suggérer que l'augmentation du taux de TNF apha durant l'hospitalisation est associée à un taux de mortalité plus élevé.

En cas de non réponse au traitement par corticostéroïdes à J7 (score de Lille ≥ 0.45), le changement du traitement par pentoxifylline a été testé dans une étude non randomisée (26). Un traitement par 28 jours de pentoxifylline était débuté en cas de non réponse à la corticothérapie à J7 (définie en 2008, comme une non décroissance de la bilirubine à J7 du traitement par corticoïdes). Cette stratégie de changement de

thérapeutique précoce par pentoxifylline n'apporte aucun bénéfice en terme de survie à 2 mois comparé au groupe contrôle de patients « non répondeurs » à J7 qui, par ailleurs, poursuivaient la corticothérapie jusqu'à J28 (35% de survie à 2 mois contre 33%, p non significatif).

L'efficacité d'un traitement combiné par pentoxifylline et prednisolone n'a pas été étudiée.

- Anti TNF alpha :

L'etanercept et l'infliximab ont été testé après des études préliminaires encourageantes.

L'infliximab associé à la prednisolone a été testé contre placebo par l'équipe de Naveau *et al* (27). Trente six patients étaient inclus et randomisés en deux groupes : les patients de l'un des groupes recevaient une perfusion d'infliximab à la posologie de 10 mg/kg à S0, S2 et S4 et les patients de l'autre groupe recevaient un placebo aux mêmes moments. Les deux groupes recevaient en parallèle 40mg de prednisolone. A deux mois, 7 patients du groupe infliximab plus prednisolone et 3 patients du groupe placebo plus prednisolone étaient décédés. Même si la différence n'était pas significative, l'essai a été stoppé en raison d'une probabilité de décès plus importante dans le groupe infliximab en lien avec la survenue d'épisodes infectieux plus fréquents dans ce groupe ($p < 0.002$).

L'etanercept (récepteur soluble du TNF alpha) a été testé par la même équipe dans un essai contrôlé randomisé et en double aveugle. La posologie utilisée était de 25mg

à J1, J4, J8, J11, J15 et J18 administré en sous cutané. En raison de difficulté de recrutement de patients l'étude a été stoppée après l'inclusion de 48 patients. En intention de traiter la mortalité à 1 mois était supérieure dans le groupe etanercept versus placebo (22.7% contre 36.4%, OR 1.8 IC 95% 0.5-6.5). La différence restait significative à 6 mois (22.7% contre 57.7%, OR 4.6 IC95% 1.3-16.4). La différence était également significative en analyse *per* protocole. Les effets secondaires sévères et notamment infectieux étaient plus fréquents dans le groupe etanercept (69%) que dans le groupe placebo (41%) $p=0.049$ (28).

- Alimentation entérale :

La majorité des patients traités pris en charge pour une hépatite alcoolique sont dénutris. Un essai randomisé comparant la nutrition entérale par sonde naso gastrique avec 2000 Kcal d'apports journaliers au traitement de référence par prednisolone a été mené par Cabré et ses collaborateurs (29). Cet essai a été mené chez 71 patients. La mortalité durant le traitement était identique dans les deux groupes (9 patients sur 36 dans le groupe prednisolone et 11 sur 35 dans le groupe alimentation entérale) mais apparaissait de façon précoce dans le groupe alimentation entérale (avec une médiane de mortalité au 7ème jour dans le groupe nutrition entérale et au 23ème jour dans le groupe corticothérapie, $p=0.025$). La survie était identique dans les deux groupes à 1 an ($p=0.025$). Les auteurs suggèrent donc un traitement combiné par alimentation entérale et corticothérapie, ce qui demande à être confirmé par un essai contrôlé et randomisé.

- Transplantation hépatique :

La plupart des équipes de transplantation exige un délai d'abstinence de six mois avant inscription sur liste de transplantation hépatique pour maladie alcoolique du foie. Cette règle ne peut évidemment pas s'appliquer en cas d'HAA sévère. Le score de Lille permet dès J7, en identifiant les patients non répondeurs à la corticothérapie, de sélectionner un groupe de patients qui auraient besoin d'être transplanté en urgence.

Cette stratégie a été évaluée dans une étude franco belge multicentrique (30). La transplantation était envisagée lorsque l'HAA était la première complication de la maladie du foie, que le patient et son entourage adhéraient au projet de transplantation et d'abstinence complète. L'équipe soignante donnait également son accord. En quatre ans, 26 patients ont été transplantés selon ces modalités avec un net gain de survie à six mois (77 contre 23% pour le groupe de patients équivalents non transplantés $p < 0.001$).

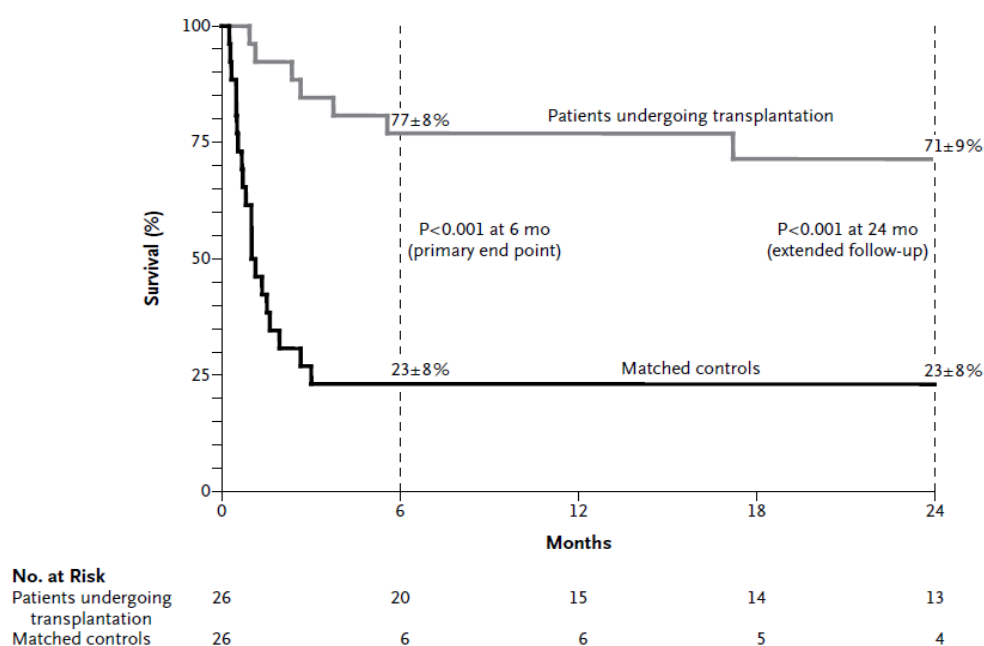


Figure 10 : courbe de Kaplan Meier estimant la survie des 26 patients transplantés et des 26 patients témoins non transplantés. Mathurin *et al* (30).

A deux ans de la transplantation, 3 patients avaient repris une consommation d'alcool. Une nouvelle étude multicentrique est en cours pour préciser les modalités et les indications de la mise en œuvre d'une transplantation hépatique dans ce contexte d'HAA sévère chez des patients non répondeurs à la corticothérapie.

- MARS (molecular adsorbent recirculating system) :

Il s'agit d'un support hépatique extra corporel qui détoxifie le plasma en éliminant les protéines ayant un poids moléculaire supérieur à 50kDa. Le sang est dialysé à travers une membrane imprégnée en albumine et avec un bain de dialyse riche en albumine

(20%). Jalan *et al* ont mené une étude pilote parue en 2003 (31) dans laquelle 8 patients étaient inclus et traités par MARS. Quatre des 8 patients étaient vivants à 3 mois avec des améliorations des paramètres biologiques sur le taux de bilirubine, de créatinine, et l'INR. Un essai multicentrique et randomisé est en cours.

Par la suite, Boitard *et al* ont mené un essai évaluant la tolérance et l'efficacité du MARS chez les patients atteints d'HAA sévère (32). Trente huit patients étaient inclus : 19 traités par MARS et 19 patients contrôles. Les groupes étaient comparables à l'inclusion. Chaque séance de MARS permettait une décroissance de la bilirubine ainsi que de la créatininémie mais pas du temps de prothrombine. La survie à 2 mois était similaire dans le groupe MARS et dans le groupe contrôle (46% contre 32%, $p=0.25$).

Références

1. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1997 Jan;25(1):108–11.
2. Voican CS, Perlemuter G, Naveau S. Mechanisms of the inflammatory reaction implicated in alcoholic hepatitis: 2011 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011 Jun;35(6-7):465–74.
3. Naveau S. Nouveaux traitements de l'hépatite alcoolique aigüe sévère. *Hépatogastro*. 2012;19:448–52.
4. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2009 Jun 25;360(26):2758–69.
5. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):307–28.
6. MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis*. 1986 Aug;6(3):221–32.
7. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 1978 Aug;75(2):193–9.
8. Carithers RL Jr, 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.
9. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, 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;36(4):480–7.
10. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Théodore C, Chaput JC, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 1992 Feb 20;326(8):507–12.
11. Lim JK, Groszmann RJ. Vasoconstrictor therapy for the hepatorenal syndrome. *Gastroenterology*. 2008 May;134(5):1608–11.
12. Barr SI. Applications of Dietary Reference Intakes in dietary assessment and planning. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2006 Feb;31(1):66–73.

13. Powell WJ Jr, Klatzkin G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease. *Am J Med.* 1968 Mar;44(3):406–20.
14. Kosten TR, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med.* 2003 May 1;348(18):1786–95.
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.* 2011 Feb;60(2):255–60.
16. Lands WE. Cellular signals in alcohol-induced liver injury: a review. *Alcohol Clin Exp Res.* 1995 Aug;19(4):928–38.
17. Hirano T, Kaplowitz N, Tsukamoto H, Kamimura S, Fernandez-Checa JC. Hepatic mitochondrial glutathione depletion and progression of experimental alcoholic liver disease in rats. *Hepatology.* 1992 Dec;16(6):1423–7.
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. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KVN, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2005 Feb;41(2):353–8.
20. 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.
21. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, Fisher NC, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut.* 2007 Dec;56(12):1743–6.
22. Ali S, Hussain S, Hair M, Shah AA. Comparison of Maddrey Discriminant Function, Child-Pugh Score and Glasgow Alcoholic Hepatitis Score in predicting 28-day mortality on admission in patients with acute hepatitis. *Ir J Med Sci.* 2013 Mar;182(1):63–8.
23. 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;38(6):1363–9.
24. 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;45(6):1348–54.

25. 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;119(6):1637–48.
26. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevoet H, Texier F, Thévenot T, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol*. 2008 Mar;48(3):465–70.
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*. 2004 May;39(5):1390–7.
28. 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.
29. Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J, Quer JC, Sánchez-Lombraña JL, Parés A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology*. 2000 Jul;32(1):36–42.
30. 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.
31. Jalan R, Sen S, Steiner C, Kapoor D, Alisa A, Williams R. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2003 Jan;38(1):24–31.
32. Mathurin P. Tolerance and efficacy of the MARS system in patients with severe alcoholic hepatitis non-responders to steroids: a pilot study. *Journal of hepatology*. 2008;48:S355–56.
33. 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;27(12):1167–78.
34. Affò S, Dominguez M, Lozano JJ, Sancho-Bru P, Rodrigo-Torres D, Morales-Ibanez O, et al. Transcriptome analysis identifies TNF superfamily receptors as potential therapeutic targets in alcoholic hepatitis. *Gut*. 2013 Mar;62(3):452–60.
35. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001 Feb;33(2):464–70.
36. Bedossa P, Poynard T, Naveau S, Martin ED, Agostini H, Chaput JC. Observer variation in assessment of liver biopsies of alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 1988 Feb;12(1):173–8.

37. Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu K-Q. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2005 May;42(5):700–6.
38. Stickel F, Seitz HK. Alcoholic steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Oct;24(5):683–93.
39. Adachi Y, Bradford BU, Gao W, Bojes HK, Thurman RG. Inactivation of Kupffer cells prevents early alcohol-induced liver injury. *Hepatology*. 1994 Aug;20(2):453–60.
40. Taïeb J, Mathurin P, Elbim C, Cluzel P, Arce-Vicioso M, Bernard B, et al. Blood neutrophil functions and cytokine release in severe alcoholic hepatitis: effect of corticosteroids. *J Hepatol*. 2000 Apr;32(4):579–86.
41. Thurman RG. II. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. *Am J Physiol*. 1998 Oct;275(4 Pt 1):G605–611.

**DEUXIEME PARTIE : “ BILIRUBIN EVOLUTION
BEFORE THERAPY IN PATIENTS WITH SEVERE
ACUTE ALCOHOLIC HEPATITIS TREATED BY
CORTICOSTEROID ”**

Bilirubin evolution before therapy in patients with severe acute alcoholic hepatitis treated by corticosteroid.

Isabelle Archambeaud (1)*

Marie Freyssinet (1)*

Olivier Maillard (2)

Jean-François Mosnier (3)

Cyrille Féray (4)

Jérôme Gournay (1)

1: Service d'hépatogastroentérologie, CHU Nantes.

2 : Pôle santé publique, Centre hospitalier de Mayotte.

3: Service d'anatomo-pathologie, CHU Nantes

4: Service d'hépatogastroentérologie, CHU Henri Mondor, Créteil.

* These authors contributed equally to this work

Abstract

Introduction. Acute alcoholic hepatitis (AAH) are treated by corticosteroid therapy (CT) when the Discriminant Function (DF), combining bilirubin and coagulation time, is ≥ 32 . The decrease in total bilirubin at day 7 is a major prognostic factor and a component of the Lille model predicting survival. The aim of our study was to evaluate the impact on survival of the evolution of biological variables as bilirubin in the week before CT initiation.

Patients and methods. 106 patients consecutively hospitalized from January 2007 to December 2010 in a French University Hospital for a severe acute alcoholic hepatitis (AAH) histologically proven and having a $DF \geq 32$ (the day of biopsy) were included for a retrospective study. Clinical and laboratory data were collected at admission and during hospitalization. All received CT and were alive 7 days after CT initiation; 28 also received N-acetyl cysteine (NAC). Variables affecting survival were analyzed in a Cox model.

Results. Mean age was 53 (24-74), 61% were male and 85% had cirrhosis. All patients had an active consumption of alcohol. The mean time between admission and initiation of CT was 10 days (4-31). The 3 and 6-months survivals were 69 % and 60 %. In multivariate analysis, younger patients ($p=0.04$), decrease in bilirubin level at 7 days CT ($p < 0.0002$), and decrease of bilirubin before steroid (DBBS) ($p < 0.0003$) had better 3-months survival. DBBS was observed in 55% of patients and 88% with DBBS were still alive at 3 months versus 40% without DBBS. This later variable was related to response to CT and adding the DBBS variable to Lille Model or DF increased the AUROC. Median duration of hospitalization before the initiation of therapy was not significant.

Conclusion. The present study indicates that in patients with severe acute alcoholic hepatitis, DBBS is a significantly independent predictor for both the response to CT and the 3 months survival. This could help to rapidly define the patients with a poor prognostic for whom other therapies could be attempted such as transplantation or bio-artificial livers.

Introduction

Acute alcoholic hepatitis is a major cause of liver failure in cirrhotic patients. The spontaneous mortality is high in patients with jaundice and prolonged prothrombin time.

The discriminant function (DF) calculated from the level of total bilirubin and the prothrombin time is a major prognostic tool. In patients with $DF \geq 32$, that means severe forms of AAH with an elevated risk of death in a short term, several randomized controlled trial showed that corticosteroids (CT) improve short-term survival (8)(10). However, the use of CT remains debated in meta-analysis likely due to the heterogeneity of the different studied populations (9)(33).

Very few progresses have been done for this severe affection outside medical critical care. Pentoxifylin has no interest in non responders (26). Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) could be a potential target for therapy (27)(34). The administration of N-acetyl cysteine has likely a small effect at least for 3-month survival (18). Due to the absence of any new efficient therapy, early liver transplantation in selected patients has been proposed (30). Finally, artificial and bioartificial liver supports systems have thus far not demonstrated significant survival benefit in these patients.

The use of Discriminant Function (DF), MELD, Child Pugh and Glasgow scores calculated at the admission for AAH is validated (19)(35). There is no significant difference between this scores to predict mortality at 28 days (22). They help to stratify patients based on risk of mortality and to determine who will benefit a treatment with corticosteroids(5).

In patients treated by steroids, the decrease of total plasma bilirubin at day 7 is a major prognosis factor (23). The Lille model calculated at day 7 is essentially based on the evolution of bilirubin from day 0 to day 7. This is a major predictor of survival. When above 0.45, this score predicts a 6-month survival probability less than 25 % (24).

However, to our knowledge, the spontaneous evolution of the liver function before the introduction of CT has not been specifically studied as a prognostic factor. In real medical practice, there is variable delay of few days between admission, the first determination of

the bilirubin level, time to process the liver biopsy and the initiation of CT. During this period of time, repeated dosages of bilirubin, prothrombin time are done. Based on these observations, we retrospectively reviewed all the case of histologically proven AAH, treated by steroid.

Our aim was to assess kinetic of major indicator of liver function in the week prior to therapy, and evaluate their impact on short-term survival in this population.

Patients: inclusion criteria and corticoid protocol

In a French University hospital, from January 2007 to December 2010, all patients with a severe alcoholic hepatitis (AAH) were retrospectively selected if they fulfilled the following criteria:

- (1) DF $\geq$ 32 or encephalopathy at admission;
- (2) liver biopsy-proven AAH. Histological diagnosis of AAH was based on the presence of hepatocellular necrosis and infiltration of polymorphonuclear leukocytes (36) and
- (3) Patients were treated by prednisone (CT).

CT was given in a single dose of 40 mg each morning for 28 days (10). From 2009, all patients received intravenous N-acetyl cysteine on day 1 (at a dose of 150, 50, and 100 mg per kilogram of body weight in 250, 500, and 1000 ml of 5% glucose solution over a period of 30 minutes, 4 hours, and 16 hours, respectively) and on days 2 through 5 (100 mg per kilogram per day in 1000 ml of 5% glucose solution) (18).

Clinical, biological and histological data

The following clinical and biological variables were recorded at admission, and biological data were retrospectively determined before and during the treatment period: age, sex, obesity (Body Mass Index), alcohol intake, tobacco consumption, history of gastrointestinal bleeding before CT, history of sepsis before CT, presence of encephalopathy, ascites, delay between admission and CT, survival data, serum bilirubin level, prothrombin time,

International Normalized Ratio (INR), serum albumin level, serum aspartate aminotransferase (ASAT), serum glutamyltranspeptidase (GGT), serum creatinin, white blood cell count, polymorphonuclear count, and DF.

When, before CT, evolution in bilirubin level day-7 (or - 4 if day -7 was not available) – bilirubin day 0 was positive, we qualified patients as having a decrease of bilirubin before steroid (DBBS).

The Lille model was calculated using the following formula: $3.19 - 0.101 * (\text{age in years}) - 0.147 * (\text{albumin day 0 in g/L}) - 0.0165 * (\text{evolution in bilirubin level in } \mu\text{M}) - 0.206 * (\text{renal insufficiency}) - 0.0065 * (\text{bilirubin day 0 in } \mu\text{M}) - 0.0096 * (\text{prothrombin time in seconds})$. Renal insufficiency was rated 0 if absent and 1 if present (below or above 115 μM [1.3 mg/dl]) (24).

The liver biopsies were performed percutaneously with 1.4 or 1.2 mm needles. The tissue was submitted to routine processing for histopathologic examination. Two mm-thick sections of each liver biopsy were used for routine. The liver specimens were formalin-fixed and paraffin-embedded, and slides of 5 μm were stained with hemalun/eosin/safran (HES), Iron (Pearls coloration) and Sirius-red stainings. The biopsies were blindly assessed by the same pathologist. A histological analysis was performed as follows: degree of hepatocellular damage/ballooning and the presence of Mallory bodies, megamitochondria, cholestasis, degree of lymphocytic infiltration, degree of polymorphonuclear infiltration, degree of steatosis, steatosis distribution, lobular fibrosis and fibrosis stage.

Statistical Analysis

The primary end-point was 3-month survival. As a first step, clinical and biological baseline variables that differed significantly between living and died patients were identified by univariate analysis using chi-square, Student *t* test, and the Mann-Whitney test and log-rank test. All *p* values were two-tailed.

In the second step, the independent discriminative values of variables reaching a univariate *p* value < 0.05 were then assessed by logistic regression analysis. The logistic regression

method was used because the objective was to predict, in a binary fashion, whether a patient would be alive after 3 months regardless of the time of death. The statistical software was NCSS (NCSS LLC, Kaysville, Utah USA). The cut-off point with best sensitivity and specificity of a given score was determined through the receiver-operating characteristic curve (ROC) coordinate.

Results

Clinical, Biochemical, and Histological Characteristics of Patients With DF $\geq$ 32

From January 2007 to December 2010, 122 liver biopsies scored as histologically proven acute alcoholic were performed in 112 patients. During this period, 10/112 patients had more than one episode of acute AH and the last episode was taken into account. Among these 112 patients, 6 did not received steroids because they died before the result of liver biopsy (n=3), left the hospital (n=2) or had non-controlled sepsis (n=1). Finally, 106 patients who received CT for at least 1 day were selected. General characteristics of our cohort of patients with severe AH are described in table I.

For 80 patients, we could evaluate the evolution of bilirubin before CT during a period of 7 days. The evolution of bilirubin before CT was defined between the day -7 and day 0. In other subjects (n=25) we could only study the evolution between day - 4 and day 0. In only one patient determination of bilirubin level was not available before CT.

All patients had a DF $\geq$ 32 and the mean DF was 67. The mean Lille model (at day 7 treatment) was of 0.46 and 42% had a Lille model > 0,45. Fifty-six out of 105(53 %) patients had a decrease of total bilirubin before the initiation of steroid (DBBS), and thirty-nine (39%) patients had both, a DBBS and a Lille score $\leq$ 0.45.

Actuarial survival of treated patients with DF $\geq$ 32 at 1, 3, 6 and 12 months was 84%, 65%, 56% and 52 %. These results are very similar to those observed in previous studies that evaluated patients with severe AAH treated with corticosteroids.

Table I**Patients characteristics. All patients had an histologically proven AAH. CT: corticosteroid.**

variables	
gender	65 M/ 41 F
Age (year)	53 ± 9 (24-74)
Cirrhosis identified before studied episode of AAH	56 (52%)
Presence of cirrhosis on liver biopsy	89 (85 %)
Death at 3 months	33 (31%)
Death at 6 months	42 (40%)
Previous episodes of ascitis	31 (30%)
Previous episodes of AAH	10 (9%)
GI bleeding before CT	19 (18%)
Sepsis before CT	13 (12%)
Ascitis at the time of CT	64 (60%)
Obesity (BMI)	24 (23%)
Encephalopathy at admission (yes or no)	18 (17%)
Delay between admission and CT (day)	10 ± 5 (4-31)
Bilirubin (µmol; day 0)	291 ± 187 (36-885)
Creatinin (µmol; day 0)	78±55 (27-506)
Albumin (before perfusion)	25 ± 4.5 (14-38)
Prothrombine time	23 ± 5 (12-35)
INR	1.89 ± 0.54 (1.2- 4)
Mean Discriminant Factor	67 ± 27 (32-146)
Lille score	0.46 ± 0.31

Univariate analysis

In univariate analysis we analyzed the prognostic value of clinical and biological variables in survival at 3 months. In univariate analysis, 7 variables reached a p value $\leq .1$ as prognostic factors (Table II). The 3-month survival was strongly related to encephalopathy at admission, the high level of bilirubin, decrease of bilirubin before steroid treatment (DBBS) as well as after 7 days CT. The 3-month survival of patients with a DBBS was 88% versus 40% ($p < 0.001$), and 86% versus 35% ($p < 0.001$) if they had a Lille model ≤ 0.45 with or without a DBBS. The survival was less strongly related to age, prolonged coagulation times and was not related to renal function, gender, previous history of ascites, gastro-intestinal (GI) bleeding at admission, and N-acetyl cysteine treatment.

The histological characteristics were not related to the response to CT (change in bilirubin level at day 7 or Lille model) nor to the DBBS or to the survival. The presence of cirrhosis or history of previous complication including previous AAH episodes was not related to survival.

Table II.**Variables related to 3-month survival**

Qualitative variables	Alive versus dead at 3 months	p	3-month survival	Logrank test
Gender F vs M	30/41 vs 41/65	NS	75 % vs 59%	0.09
Age < 53 year yes vs no	37/47 vs 36/59	0.06	76 % vs 56%	0.06
Previous decompensation	33/48 vs 40/58	NS	64% vs 66%	0.58
GI bleeding at admission (yes vs no)	12/19 vs 61/87	NS	60 % vs 67%	0.9
NAC yes vs no	42/76 vs 21/30	NS	73 % vs 62%	0.36
No Encephalopathy at admission	70/88 vs 3/18	0.000001	76 % vs 13%	0.0000001
Bilirubin < 230 μ mol	41/49 vs 30/55	0.001	80% vs 51%	0.002
Decrease of bilirubin before steroid (DBBS)	50/56 vs 22/49	0.000002	86 % vs 40%	0.000001
Decrease of bilirubin level after day 7 steroid	62/80 vs 10/25	0.0004	74% vs 34%	0.0000001
Lille model $\leq$ 0.45 yes vs no	52/59 vs 16/42	0.00004	84% vs 35%	0.0000001
DBBS and Lille Score < 0.45	34/39 vs 26/62	0.000007	91% vs 46%	0.0000001

Quantitative variables	Alive vs dead at 3 months	p
Age (year)	51 ± 9 vs 54 ± 8	0.04
Delay between admission and CT	10.6 ± 5 vs 9.7 ± 5	NS
Bilirubin Day 0 (μmol)	247 ± 163 vs 355 ± 204	0.003
evolution of bilirubin before CT (%)	-0.18 ± 7 vs 0.45 ± 1	0.0003
Prothrombin time (s)	22 ± 5 vs 25 ± 4	0.01
Creatinin (μmol)	70 ± 42 vs 91 ± 67	0.07
Albumin (gr/dl)	25 ± 4 vs 24 ± 4	NS
Evolution of Bilirubine 7 days after CT (μmol)	-74 ± 77 vs -4 ± 96	0.0002
Lille score	0.33 ± 26 vs 0.64 ± 0.30	0.00002
DF	60 ± 25 vs 78 ± 27	0.001

DBBS

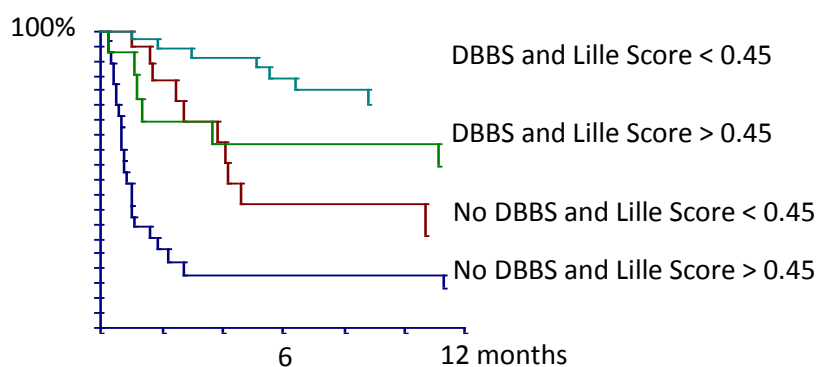
The mean delays between the admission and CT were 10 (±5) days. The delay between admission and the initiation of steroid was longer in patients who had DBBS (11.7 days ± 5 vs 8.7 days ± 4; p=0.002), in those with GI bleeding (13 days ± 5 vs 9 days ± 4; p=0.007) but not in those with sepsis. The delay between admission and initiation of CT was not related to survival.

DBBS was not correlated to sepsis, GI bleeding but was correlated to renal insufficiency at admission (DBBS in 3/17 patients with renal insufficiency vs 53/88 without, p= 0.001) and to encephalopathy at admission (DBBS in 4/17 patients with encephalopathy vs 52/88 without, p=0.007).

Correlation between DBBS and Lille model

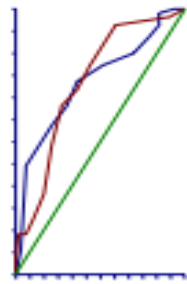
A correlation existed between DBBS and Lille model: 39/59 (66%) with a Lille model ≤ 0.45 had a DBBS versus 20/42 (48%) with a Lille model > 0.45 did not have a DBBS ($p < 0.01$). Of note, 14/42 (33%) patients with Lille model > 0.45 had a DBBS, and 50/55 (91%) patients who had a bilirubin level decreased after 7 days CT treatment had a DBBS versus 30/49 (61%) of others ($p < 0.001$). Kaplan–Meier survival analysis shown in figure 1 compares mortality based on the presence or absence of DBBS and Lille Model ≤ 0.45 . The patients who had both, DBBS and Lille model ≤ 0.45 had a better 3-month survival (94% vs 46%, $p < 0.001$) while those who had no DBBS and a Lille model > 0.45 had a 3-month survival of 25%. (Table II)

Figure 1. Survival according to DBBS and Lille score

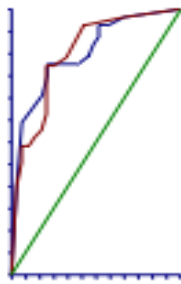


ROC curves of the different scores

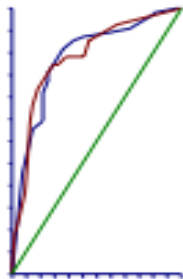
To further assess prognostic utilities of the different scores, ROC curves were plotted and AUCs were compared. The ROC curves for the scores are shown in figure 2.



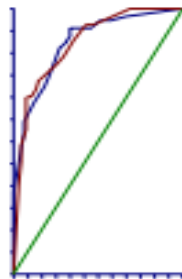
Maddrey score:
AUROC: 0.72



Lille score :
AUROC: 0.84



Maddrey score and DBBS:
AUROC: 0.81



Lille score and DBBS:
AUROC: 0.87

Figure 2: ROC curves

The AUROC of DF score and Lille model was increased by adding the DBBS variable. The AUROC increased from 0.72 to 0.81 for the DF and from 0.84 to 0.87 for the Lille model.

From the ROC curves, the DBBS yielded the sensitivity of 69%, the specificity of 81% and a positive predictive value of 89% in predicting mortality. When it was added to Lille model the sensitivity was lowered at 56%, but we gained in specificity, up to 88% and the positive predictive value was 87%. The results are shown in table III.

Table III**Positive and negative predictive values of different prognostic scores**

	PPV	NPV	Se	Sp
DBBS	89%	55%	69%	81%
Lille score	88%	62%	76%	79%
Lille score + DBBS	87%	58%	56%	88%

Discussion

This study was undertaken to examine the temporal changes in biological variables assessing liver function between admission and initiation of steroids in patients with DF ≥ 32 acute alcoholic hepatitis and thereby optimize strategies to prognosticate patients. The main finding of this single center retrospective study is that the evolution of total bilirubin level within the week prior to steroid therapy was an important predictive indicator for survival at 3 months; DBBS was observed in 55% of patients and 88% with DBBS were still alive at 3 months compared to 40% without DBBS.

An important consideration in the use of prognostic models in patients with AAH is to allow the determination of which patients should undergo therapy with biologically active medications versus which patients should be managed supportively with the anticipation of spontaneous improvement. In current practice, two main scores are used either to start or stop corticosteroid treatment: DF and Lille model. DF score greater than 32 is shown to be associated with greater than 50% mortality at 30 days and is currently used as a threshold to start corticosteroid (7). Bilirubin evolution at 7 days corticosteroid treatment is clinically very useful in promptly predicting those patients who will die during the 6-month period (23). This variable is central in the Lille model which is a strong predictive factor on 3- and 6-month survivals in our series as in others (24). It has been clearly shown that this score is a better prognostic model than models in which temporal changes in bilirubin level under treatment is not included as DF, MELD or Glasgow. Likewise interval changes (day 7

treatment – admission) in MELD were studied and did not add some advantage to the diagnostic accuracy at baseline or emerge as a predictor of mortality (37).

In the same logic, DBBS could be a very useful tool. Adding a temporal variable in prognostic survival scores offers a prospective and continuous assessment of mortality and theoretically improved predictive characteristics. This was confirmed, when assessing survival before steroid initiation, DF gained in prediction when added to DBBS, and the AUC of this combined score was comparable to Lille model alone.

The DBBS was calculated from the first liver test available before initiation of CT. It must be underlined that the mean delay before CT was 10 days and that all the patients had more than 4 days of biological follow-up before CT. We observed that this delay varied with clinical features: it was longer in patients with concomitant episodes of GI bleeding. One explanation could be that patients with an increase of bilirubin before CT have additional liver injury. However, DBBS was not related to GI bleeding or infection. DBBS was related to global liver function: it was far less frequent in patients with renal insufficiency or encephalopathy two variables reflecting profound liver failure. Logically, when DBBS was combined to Lille model, it was even more predictive. This was due to the fact that DBBS and the Lille score are not redundant but rather additive.

This is another main finding of this study: correlation between DBBS and Lille model that are committed to temporal changes in total bilirubin level. Patients who observed bilirubin level decreased under steroid treatment already had in 91% a DBBS beforehand, and the group who had none of both survival factors, DBBS and Lille model ≤ 0.45 , had only a 3-month survival of 25%, suggesting that inflammatory background, capacity of liver regeneration and main pathophysiological pathway of AAH might interfere with the response to steroids. AAH is characterized marked necro-inflammation due to endotoxins shifted from the gut to the liver. This is due to the fact that alcohol mediated a disruption in mucosal barrier function and may change the gastrointestinal microbiota. Endotoxins derive predominantly from gram negative bacteria and bind to and activate Küpffer cells which secrete cytokines that lead to hepatic inflammation (4)(38).

Corticosteroids reduce proinflammatory processes involved in AAH by decreasing expression of TNF alpha and inflammatory cell activity as Küpffer cells, but has no effect on the potential unique trigger of this inflammation process, the endotoxins flow (39)(40)(41).

However corticosteroids have proven their effectiveness to reduce mortality in patients with DF ≥ 32 acute alcoholic hepatitis or encephalopathy in a recent meta-analysis confirming the findings of Mathurin and coworkers (15)(33). Further studies are required to determine whether in patients who are worsening there liver function before steroids initiation, need treatments taking in account other molecular pathways than just inflammation (33) .

In the literature devoted to AAH, the evolution of relevant clinical and biochemical variables since admission are scarce. To our knowledge, no study on AAH treated by steroid has analyzed the influence of the evolution of total bilirubin levels (or any relevant variables) before therapy on the therapeutical response and on the short-term survival in AAH. There is no evidence that the rapid initiation of steroid in patients with AAH is crucial. On the contrary, this period permits to detect or discard uncontrolled infection. Finally, in our study, the delay between admission and steroid was not important concerning the rate of response and survival.

DBBS could be a useful tool in current practice. The next investigational step is a prospective study validating the prognostic utility of this first week changes in total bilirubin level. The identification of individuals at high risk of mortality is essential for the management of persons presenting with alcoholic hepatitis. Finally our findings do not mean that steroid can be avoided in severe AAH patients with a spontaneous decrease of bilirubin level, but patients without DBBS should be spotted for more aggressive treatment as liver transplantation (30).

References

1. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1997 Jan;25(1):108–11.
2. Voican CS, Perlemuter G, Naveau S. Mechanisms of the inflammatory reaction implicated in alcoholic hepatitis: 2011 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011 Jun;35(6-7):465–74.
3. Naveau S. Nouveaux traitements de l'hépatite alcoolique aigüe sévère. *Hépatogastro*. 2012;19:448–52.
4. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2009 Jun 25;360(26):2758–69.
5. O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):307–28.
6. MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis*. 1986 Aug;6(3):221–32.
7. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 1978 Aug;75(2):193–9.
8. Carithers RL Jr, 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.
9. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, 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;36(4):480–7.
10. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Théodore C, Chaput JC, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 1992 Feb 20;326(8):507–12.
11. Lim JK, Groszmann RJ. Vasoconstrictor therapy for the hepatorenal syndrome. *Gastroenterology*. 2008 May;134(5):1608–11.
12. Barr SI. Applications of Dietary Reference Intakes in dietary assessment and planning. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2006 Feb;31(1):66–73.
13. Powell WJ Jr, Klatskin G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease. *Am J Med*. 1968 Mar;44(3):406–20.
14. Kosten TR, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med*. 2003 May 1;348(18):1786–95.
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*. 2011 Feb;60(2):255–60.

16. Lands WE. Cellular signals in alcohol-induced liver injury: a review. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995 Aug;19(4):928–38.
17. Hirano T, Kaplowitz N, Tsukamoto H, Kamimura S, Fernandez-Checa JC. Hepatic mitochondrial glutathione depletion and progression of experimental alcoholic liver disease in rats. *Hepatology*. 1992 Dec;16(6):1423–7.
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. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KVN, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2005 Feb;41(2):353–8.
20. 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.
21. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, Fisher NC, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut*. 2007 Dec;56(12):1743–6.
22. Ali S, Hussain S, Hair M, Shah AA. Comparison of Maddrey Discriminant Function, Child-Pugh Score and Glasgow Alcoholic Hepatitis Score in predicting 28-day mortality on admission in patients with acute hepatitis. *Ir J Med Sci*. 2013 Mar;182(1):63–8.
23. 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;38(6):1363–9.
24. 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;45(6):1348–54.
25. 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;119(6):1637–48.
26. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevoet H, Texier F, Thévenot T, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol*. 2008 Mar;48(3):465–70.
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*. 2004 May;39(5):1390–7.
28. 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.

29. Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J, Quer JC, Sánchez-Lombraña JL, Parés A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology*. 2000 Jul;32(1):36–42.
30. 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.
31. Jalan R, Sen S, Steiner C, Kapoor D, Alisa A, Williams R. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2003 Jan;38(1):24–31.
32. Mathurin P. Tolerance and efficacy of the MARS system in patients with severe alcoholic hepatitis non-responders to steroids: a pilot study. *Journal of hepatology*. 2008;48:S355–56.
33. 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;27(12):1167–78.
34. Affò S, Dominguez M, Lozano JJ, Sancho-Bru P, Rodrigo-Torres D, Morales-Ibanez O, et al. Transcriptome analysis identifies TNF superfamily receptors as potential therapeutic targets in alcoholic hepatitis. *Gut*. 2013 Mar;62(3):452–60.
35. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001 Feb;33(2):464–70.
36. Bedossa P, Poynard T, Naveau S, Martin ED, Agostini H, Chaput JC. Observer variation in assessment of liver biopsies of alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 1988 Feb;12(1):173–8.
37. Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu K-Q. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2005 May;42(5):700–6.
38. Stickel F, Seitz HK. Alcoholic steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Oct;24(5):683–93.
39. Adachi Y, Bradford BU, Gao W, Bojes HK, Thurman RG. Inactivation of Kupffer cells prevents early alcohol-induced liver injury. *Hepatology*. 1994 Aug;20(2):453–60.
40. Taïeb J, Mathurin P, Elbim C, Cluzel P, Arce-Vicioso M, Bernard B, et al. Blood neutrophil functions and cytokine release in severe alcoholic hepatitis: effect of corticosteroids. *J Hepatol*. 2000 Apr;32(4):579–86.
41. Thurman RG. II. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. *Am J Physiol*. 1998 Oct;275(4 Pt 1):G605–611.

FREYSSINET MARIE

Etude de la cinétique de la bilirubine avant traitement par corticoïdes dans l'hépatite alcoolique aigüe sévère.

Abstract

Introduction: Acute alcoholic hepatitis (AAH) are treated by corticosteroid therapy (CT) when the Maddrey DF is ≥ 32 . The decrease in total bilirubin at day 7 is a major prognostic factor and a component of the Lille model predicting survival. The aim of our study was to evaluate the impact on survival of the evolution of biological variables as bilirubin in the week before CT initiation.

Patients and methods: 106 patients consecutively hospitalized from January 2007 to December 2010 for a severe acute alcoholic hepatitis and having a DF ≥ 32 were included for a retrospective study. Clinical and laboratory data were collected at admission and during hospitalization. All received CT and were alive 7 days after CT initiation; 28 also received N-acetyl cysteine (NAC). Variables affecting survival were analyzed in a Cox model.

Results: Mean age was 53 (24-74), 61% were male and 85% had cirrhosis. All patients had an active consumption of alcohol. The mean time between admission and initiation of CT was 10 days (4-31). The 3 and 6-months survivals were 69 % and 60 %. In multivariate analysis, younger patients ($p=0.04$), decrease in bilirubin level at 7 days CT ($p < 0.0002$), and decrease of bilirubin before steroid (DBBS) ($p < 0.0003$) had better 3-months survival. DBBS was observed in 55% of patients and 88% with DBBS were still alive at 3 months vs 40% without DBBS. This later variable was related to response to CT and adding the DBBS variable to Lille Model or DF increased the AUROC.

Conclusion: The present study indicates that in patients with severe acute alcoholic hepatitis, DBBS is a significantly independent predictor for both the response to CT and the 3 months survival. This could help to rapidly define the patients with a poor prognostic for whom other therapies than CT could be attempted such as transplantation or bio-artificial livers.

Keywords: acute alcoholic hepatitis, bilirubin, corticosteroid therapy, prognostic factor.