



# Prise en charge de l'hépatite alcoolique en 2016: pourquoi ne peut-on pas faire mieux?

**La stéatohépatite alcoolique, forme grave et fréquente de la maladie alcoolique du foie, reste associée à un taux élevé de mortalité. L'absence d'alternative efficace au traitement médical par prednisone, le risque élevé d'infections, l'inefficacité de stratégies visant à promouvoir la régénération, la présence concomitante d'une malnutrition grave et le taux non négligeable de rechutes alcooliques lors du suivi sont tous des facteurs qui affectent le pronostic et constituent des défis thérapeutiques pour tenter d'améliorer à l'avenir la prise en charge de ces patients.**

## Management of patients with alcoholic hepatitis: why can't we do better?

*Alcoholic steatohepatitis is a severe and frequent manifestation of alcoholic liver disease which is associated with high mortality. This poor outcome is strongly influenced by several aspects of the disease, including the absence of medical treatment with proven benefit other than steroids, the elevated risk of infections, the ineffectiveness of proregenerative strategies, the high prevalence of concomitant malnutrition, and the elevated rate of alcohol relapse during follow-up. All these parameters should be considered as major therapeutic targets in the near future in order to improve the management and outcome of these patients.*

## INTRODUCTION

La consommation excessive d'alcool est responsable d'une proportion importante de maladies graves du foie et une cause majeure de décès. Parmi les différentes lésions du foie liées à l'alcool, la stéatohépatite alcoolique (aussi appelée hépatite alcoolique, SHA) est particulièrement défavorable. Elle est représentée par des lésions histologiques bien définies, est un élément promoteur majeur de l'évolution vers une cirrhose, et est associée à risque élevé de mortalité à court terme lorsqu'elle se présente dans une forme grave.<sup>1</sup> La présentation clinique de la SHA associe des signes cliniques (apparition d'un ictère et parfois d'une ascite et d'une encéphalopathie hépatique) et biologiques de gravité (coagulopathie, hyperbilirubinémie) évalués par des scores tels que celui de Maddrey ou de MELD (model for end stage liver disease),<sup>2</sup> et nécessite une confirmation histologique de la SHA sur une biopsie de foie avant de proposer une corticothérapie. En présence de lésions

DRS JUSTINE SCHWING<sup>a</sup>, CAROLINE BASTID<sup>b</sup> et Pr LAURENT SPAHR<sup>b</sup>

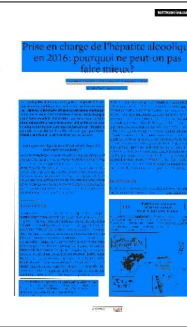
*Rev Med Suisse 2016; 12: 1405-9*

de SHA et d'un score de gravité (Maddrey > 32 ou encéphalopathie, ou un score de MELD > 21), une corticothérapie réduit environ de moitié la mortalité à 4 semaines, qui varie entre 25 et 35% (40%) sans traitement. En dépit de nombreux travaux menés dans ce domaine pour améliorer la prise en charge et la survie des patients atteints de SHA grave, il faut admettre que le pronostic de cette maladie, qui touche en majorité des individus jeunes (55 ans en moyenne), reste sombre, et la mortalité à 3 mois avoisine 25% dans notre communauté. Le but de cet article est de passer en revue les différents éléments qui composent le syndrome de SHA grave, de discuter des travaux récents qui s'y rapportent, et de déterminer les obstacles qu'il va falloir surmonter à l'avenir pour tenter d'améliorer la prise en charge et le pronostic de cette affection grave du foie fréquente dans nos régions. La **figure 1** et le **tableau 1** illustrent et décrivent les principaux mécanismes ciblés par les traitements actuels, leurs limites et les perspectives futures.

## INFLAMMATION

Le caractère inflammatoire de la SHA a motivé une approche médicamenteuse basée sur la corticothérapie. Ainsi, un traite-

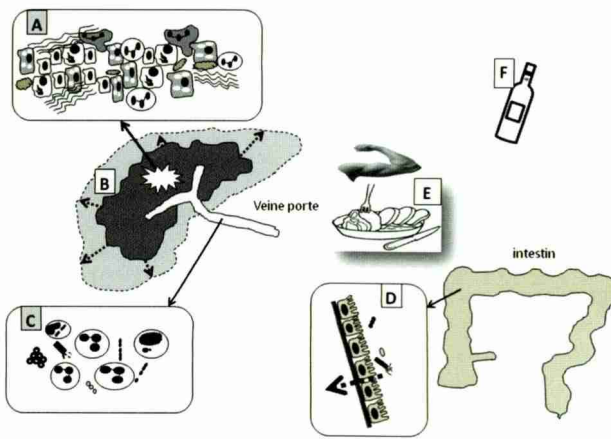
ment de 4 semaines de prednisone à la dose de 40mg réduit environ de moitié la mortalité à court terme (**figure 2A**), mais pas au-delà. Le score de Lille, calculé au 7<sup>e</sup> jour de la corticothérapie ([www.lille-model.com](http://www.lille-model.com)), permet d'identifier les non-répondeurs à la prednisone (si score > 0,45) chez qui ce traitement devrait être interrompu car inefficace et exposant le patient à un risque accru de complications dont des infections graves.<sup>3</sup> Basé sur l'hypothèse que le TNF, cytokine pro-inflammatoire surexprimée dans la SHA, est insuffisamment contrôlé par les stéroïdes, l'infliximab administré à ces patients était bien toléré à faibles doses<sup>4</sup> mais associé à une surmortalité à plus fortes doses et de façon répétée.<sup>5</sup> Cette stratégie abandonnée, un intérêt a été porté sur une molécule ayant une faible activité inhibitrice sur le TNF $\alpha$ , et dotée de propriétés rhéologiques. Ainsi, la pentoxifylline a montré, dans une seule étude, un avantage de survie par apport au



**FIG 1**

**Illustration des principaux mécanismes impliqués lors de stéatohépatite alcoolique**

A: microenvironnement hépatique avec inflammation, fibrose, stéatose, nécrose, stress oxydatif, cholestase; B: défaut de réparation/régénération hépatique; C: leucocytes incompetents dans les défenses antimicrobiennes; D: perméabilité anormale de la barrière muqueuse intestinale; E: malnutrition et sarcopénie; F: rechute de l'intoxication alcoolique.



**TABEAU 1** Traitements actuels de la SHA, limites et perspectives

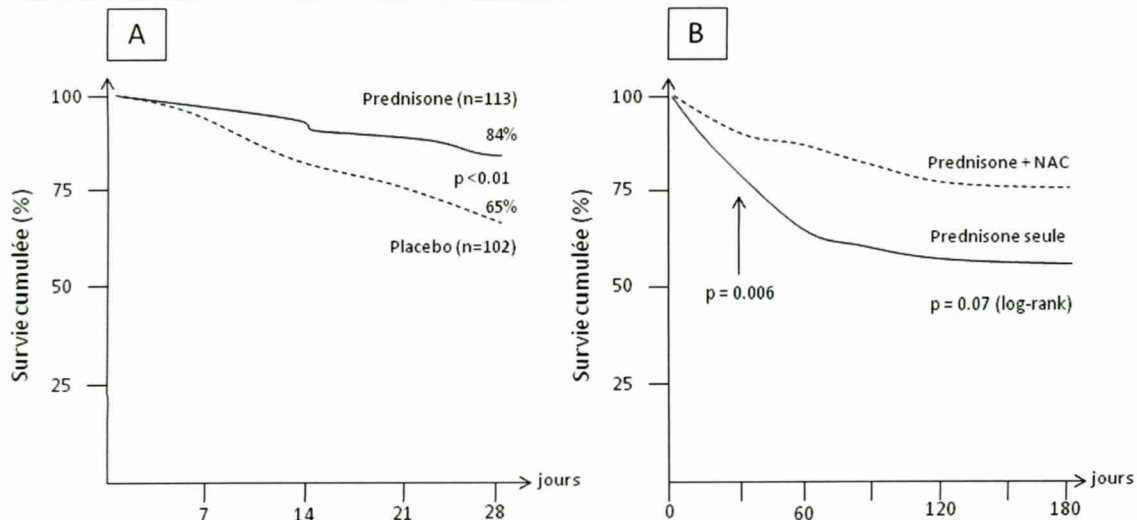
Paramètre	Actuel	Limites	Perspectives
Inflammation	• Prednisone	• Non-réponse à la prednisone • Anti-TNF: pas de bénéfice	• Agent améliorant la sensibilité aux stéroïdes? • Traitement plus spécifique et personnalisé?
Infections	• Identification, traitement, surveillance • Stop prednisone si non-réponse	• Diminution de la fonction des leucocytes • Translocation des bactéries digestives	• Antibio prophylaxie? • Stratégies dirigées sur la perméabilité intestinale?
Régénération/réparation	• Abstinence d'alcool, soutien nutritionnel + vitamines	• Cirrhose sous-jacente • Stratégies prorégénératives (GCSF, cellules souches) inefficaces	• Majoration des stimuli régénérateurs en période postinflammatoire?
Insuffisance hépatique	• Prednisone • Transplantation hépatique accélérée (critères très stricts)	• Cirrhose sous-jacente • Hypertension portale • Dialyse MARS inefficace	• Xénotransplantation?
Malnutrition	• Soutien nutritionnel ± sonde d'alimentation • N-acétylcystéine IV	• Tolérance, risque de bronchoaspiration	• Etudes évaluant le bénéfice/risque de la nutrition parentérale
Consommation d'alcool	• Abstinence durable • Consultation d'addictologie + soutien pharmacologique	• Rechute d'alcool chez un tiers des patients	• Nouveaux traitements pharmacologiques?
Microbiote intestinal	• Néant	• Outils diagnostiques actuels et traitements disponibles	• Stratégies visant à modifier le microbiote intestinal?



FIG 2

## Bénéfice de survie en lien avec la corticothérapie dans la stéatohépatite alcoolique

A: survie à 28 jours lors de SHA grave avec ou sans prednisone; B: survie à 6 mois lors de SHA grave lors d'un traitement avec prednisone seule ou associée à l'administration de N-acétylcystéine (NAC). A 1 mois (flèche, voir texte), la survie est supérieure dans le groupe NAC comparé au groupe prednisone seule.



(A: adaptée de réf.<sup>16</sup>; B: adaptée de réf.<sup>12</sup>).

placebo lors de SHA grave, mais essentiellement par le biais d'une réduction d'incidences de l'insuffisance rénale, alors que les paramètres inflammatoires n'étaient pas modifiés par ce traitement. Une grande étude multicentrique au Royaume Uni a récemment montré que la pentoxifylline est inefficace et ne devrait pas être considérée comme alternative à la corticothérapie lors de SHA grave.<sup>6</sup>

## INFECTIONS

Lors d'insuffisance hépatique, et a fortiori lors de SHA grave, il existe un risque accru d'infections (bactériémie, péritonite bactérienne spontanée, infections pulmonaires, cutanées ou urinaires) qui contribue à la mortalité. Cette situation résulte de l'effet conjugué d'une barrière muqueuse intestinale anormalement perméable (effet toxique de l'alcool, hypertension portale, dysbiose) et de défenses immunitaires défectueuses. Du fait de l'exposition répétée à des concentrations élevées d'endotoxine circulante, les fonctions oxydatives et phagocytaires des globules blancs circulants sont déficientes et se traduisent par un état d'«épuisement» fonctionnel qui affecte leurs propriétés bactéricides.<sup>7</sup>

Une infection traitée ne contre-indique pas l'initiation de la prednisone, mais une surveillance régulière et un traitement précoce de l'infection s'imposent. Une antibioprophylaxie par

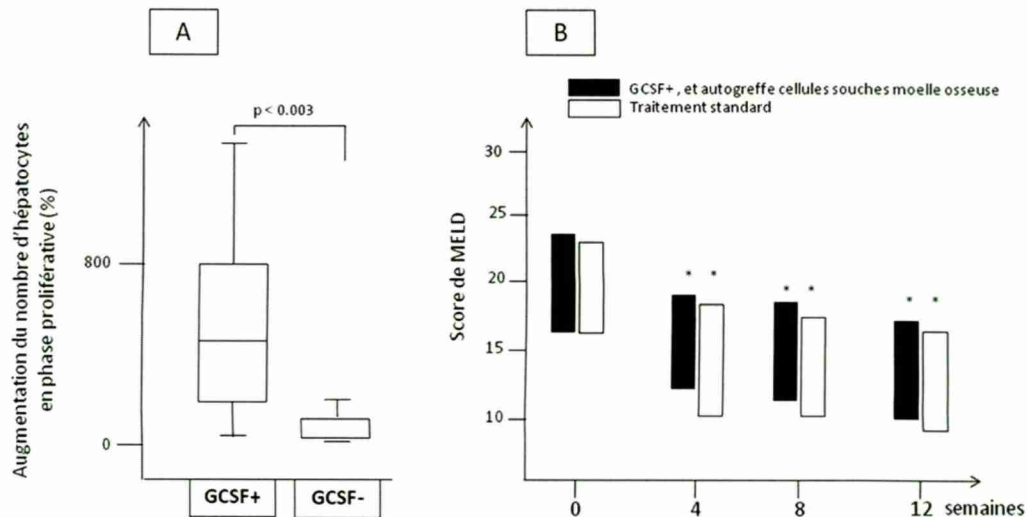
norfloxacine peut être administrée pendant la durée du traitement. La non-réponse aux stéroïdes expose à un risque majeur de développer une infection grave (bactérienne, virale ou fongique) et justifie l'arrêt de la prednisone.<sup>3</sup>

## INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Les patients hospitalisés pour une SHA grave présentent souvent une maladie chronique du foie sous-jacente, résultat d'un mode de consommation chronique d'alcool dans nos régions. Cette hépatite aiguë grave qui complique une hépatopathie chronique limite considérablement les possibilités thérapeutiques qui se limitent essentiellement à prévenir et traiter les complications de l'hypertension portale. Le système de dialyse extracorporel à l'albumine (système MARS), visant à diminuer entre autres «toxines» l'hyperbilirubinémie, est inefficace. La transplantation hépatique n'est classiquement pas envisagée tant que l'abstinence d'alcool n'a pas atteint 6 mois. Une stratégie de transplantation hépatique «accélérée» a été récemment appliquée à des patients avec SHA grave, non répondeurs à la prednisone, dont c'était le premier épisode de décompensation, qui avaient un fort soutien familial, pas de pathologie psychiatrique majeure, engagés dans une démarche d'abstinence, et pour qui les équipes

**FIG 3** Effets prorégénératifs du GCSF dans la stéatohépatite alcoolique

A: augmentation importante du nombre de progéniteurs hépatocytaires en phase proliférative après 5 jours d'injection de granulocyte colony-stimulating factor (GCSF) chez des patients avec SHA; B: évolution du score de MELD à 3 mois d'une SHA traitée de façon standard ou associée à une transplantation de cellules souches autologues précédée de 5 jours de GCSF (\* p < 0,05 par rapport à semaine 0).



(A: adaptée de réf.<sup>10</sup>; B: adaptée de réf.<sup>12</sup>).

soignants avaient donné leur accord. La survie à 6 mois des transplantés (77% par rapport à 23% des patients non répondeurs non greffés) plaide en faveur de cette démarche encore préliminaire et qui ne concerne en pratique qu'une très faible minorité de patients avec SHA.<sup>8</sup>

Les maladies chroniques du foie, et en particulier la cirrhose compliquée de SHA, souffrent d'un défaut de régénération et de réparation de l'organe malade, même après éviction de l'agent qui a causé la décompensation.<sup>9</sup> Cette situation est le résultat de l'exposition récente à l'éthanol et ses métabolites (qui ont un effet négatif direct sur les cycles de réplication cellulaire), d'un « milieu hépatique » inflammatoire, cholestatique et fibreux peu propice à la régénération, et d'un potentiel peu marqué des cellules précurseurs d'hépatocytes (appelées progéniteurs hépatocytaires) à proliférer pour régénérer et tenter d'améliorer l'insuffisance hépatique. L'administration de granulocyte colony-stimulating factor (ou GCSF), glycoprotéine qui stimule la régénération et la mobilisation de cellules souches de la moelle osseuse, augmente de façon importante le nombre de progéniteurs hépatocytaires à court terme lors de SHA<sup>10</sup> (figure 3A), mais n'améliore pas la fonction hépatique lors d'un suivi de 3 mois (figure 3B).<sup>11</sup>

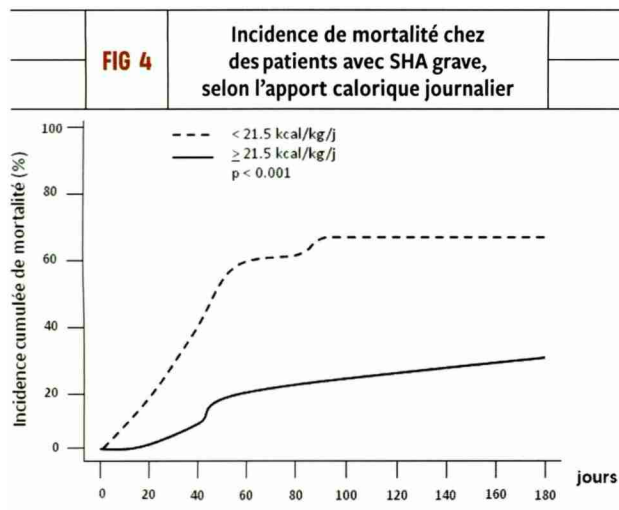
## MALNUTRITION

La malnutrition protéino-calorique complique fréquemment l'évolution d'une SHA et favorise le développement des complications. Une majorité de patients ont des apports nutritionnels très inférieurs à leurs besoins (1,5 g/protéine/kg par jour et 35-40 kcal/kg par jour). Ces carences sont associées, entre autres, à des stocks intracellulaires diminués de glutathion, un antioxydant naturel présent dans les hépatocytes. Lorsque de la N-acétylcystéine est administrée conjointement à la prednisone, il existe une réduction de la mortalité à

un mois (figure 2B; 8% vs 24%).<sup>12</sup> Bien que nécessitant confirmation, nous recommandons d'appliquer cette stratégie dénuée de risque et associée à un probable bénéfice de survie lors de SHA grave.

Une stratégie de nutrition par voie entérale intensive (par sonde gastrique) a été testée dans une étude prospective multicentrique européenne.<sup>13</sup> La survie n'était pas supérieure chez les patients recevant l'association d'une corticothérapie et du « gavage » intensif par rapport à la prednisone et une nutrition conventionnelle, mais l'analyse post hoc montrait clairement une différence de mortalité selon la quantité de calories ingérées (figure 4). Bien que l'intolérance à la sonde d'alimentation ait été à l'origine d'un taux élevé de drop-out dans cette étude, il faut souligner l'importance d'un apport



(Adaptée de réf.<sup>13</sup>).

calorique journalier conforme aux besoins et adapter la stratégie de façon individuelle (sonde d'alimentation, produits de nutrition protéique par voie orale, éventuellement alimentation parentérale).

## CONSOMMATION D'ALCOOL

L'abstinence durable et soutenue représente la pierre angulaire du traitement de la maladie alcoolique du foie. Tout patient atteint de SHA doit être pris en charge pour sa maladie hépatique et pour sa consommation excessive d'alcool. L'implication d'une équipe d'addictologie est importante, qu'elle soit ou non associée à un soutien médicamenteux. Le disulfirame n'étant pas recommandé en raison d'une possible hépatotoxicité, on peut envisager l'administration de baclofène, antagoniste des récepteurs GABA, efficace et bien toléré chez des patients atteints de cirrhose alcoolique.<sup>14</sup> En dépit de ces diverses démarches visant à rendre le patient abstinent, il faut admettre que la rechute alcoolique est fréquente (de l'ordre de 30% dans l'année qui suit la SHA) et compromet clairement le pronostic vital

## MICROBIOTE INTESTINAL

La consommation excessive d'alcool est associée à une modification du microbiote intestinal (ou dysbiose) se traduisant par des changements quantitatifs et qualitatifs de populations bactériennes, tels qu'une augmentation de bactéries pathogènes (par exemple, *E. coli*) et une diminution de microbes potentiellement bénéfiques comme *Lactobacillus* ou *Faecali-*

*bacterium*. Les effets conjugués de cette dysbiose et des métabolites de l'alcool altèrent la fonction de barrière muqueuse intestinale, permettent le passage de bactéries ou de produits bactériens dans le sang veineux portal, et favorisent la survenue de lésions inflammatoires hépatiques, comme démontré chez l'animal.<sup>15</sup> On comprend ainsi que la composition du microbiote intestinal puisse influencer la susceptibilité d'un individu à développer une maladie alcoolique du foie. La manipulation du microbiote intestinal, que ce soit par transplantation fécale ou par l'administration de probiotiques, apparaît comme une stratégie potentiellement bénéfique chez les patients avec maladie alcoolique du foie.

## CONCLUSION

En dépit d'une diminution progressive de la consommation d'alcool par habitant dans la plupart des pays d'Europe depuis plusieurs décennies,<sup>16</sup> la SHA reste une cause majeure et fréquente de mortalité au sein d'une population relativement jeune. Cette affection grave constitue un véritable défi thérapeutique car de nombreux obstacles restent à surmonter pour améliorer le pronostic de ces malades pour lesquels les stratégies thérapeutiques actuelles sont somme toute assez restreintes.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Chez un patient consommateur excessif d'alcool, la survenue d'un ictère et de troubles de coagulation doit faire suspecter une stéatohépatite alcoolique
- Si l'on suspecte une forme grave (scores de gravité), une biopsie hépatique doit être pratiquée pour confirmer le diagnostic
- La non-réponse aux stéroïdes motive l'arrêt de la corticothérapie
- La prise en charge alcoolologique, nutritionnelle et infectieuse est indispensable

<sup>a</sup> Service de médecine interne générale, Département de médecine interne, réhabilitation et gériatrie, <sup>b</sup> Service de gastroentérologie et hépatologie, Département des spécialités de médecine, HUG, 1211 Genève 14  
justine.schwing@hcuge.ch | caroline.bastid@hcuge.ch  
laurent.spahr@hcuge.ch



- 1 \*\* EASL clinical practical guidelines: Management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012;57:399-420.
- 2 Gex L, Bernard C, Spahr L. Scores en hépatologie: Child-Pugh, MELD et Maddrey. *Rev Med Suisse* 2010;6:1803-8.
- 3 \* Louvet A, Wartel F, Castel H, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: Early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009;137:541-8.
- 4 Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: A randomized controlled pilot study. *J Hepatol* 2002;37:448-55.
- 5 Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004;39:1390-7.
- 6 Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015;372:1619-28.
- 7 Vergis N, Khamri W, Beale K, et al. Defective monocyte oxidative burst predicts infection in alcoholic hepatitis and is associated with reduced expression of NADPH oxidase. *Gut* 2016, epub ahead of print.
- 8 \*\* Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011; 365:1790-800.
- 9 Dubuquoy L, Louvet A, Lassailly G, et al. Progenitor cell expansion and impaired hepatocyte regeneration in explanted livers from alcoholic hepatitis. *Gut* 2015;64:1949-60.
- 10 \* Spahr L, Lambert JF, Rubbia-Brandt L, et al. Granulocyte-colony stimulating factor induces proliferation of hepatic progenitors in alcoholic steatohepatitis: A randomized trial. *Hepatology* 2008;48: 221-9.
- 11 \*\* Spahr L, Chalandon Y, Terraz S, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with decompensated alcoholic liver disease: A randomized controlled trial. *PLoS One* 2013;8:e53719.
- 12 Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1781-9.
- 13 \*\* Moreno C, Deltenre P, Senterre C, et al. Intensive enteral nutrition is ineffective for patients with severe alcoholic hepatitis treated with corticosteroids. *Gastroenterology* 2016;150:903-910 e8.
- 14 Rolland B, Paille F, Gillet C, et al. Pharmacotherapy for alcohol dependence: The 2015 Recommendations of the French Alcohol Society, Issued in Partnership with the European Federation of Addiction Societies. *CNS Neurosci Ther* 2016;22:25-37.
- 15 \*\* Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut* 2016;65:830-9.
- 16 Mathurin P, Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2015;62:S38-46.

\* à lire

\*\* à lire absolument