Hépatite alcoolique: êtes-vous à jour?







Cas clinique

- Mr L. Baptiste 14 07 1982
- Patient chômeur sans antécédents Divorce récent
- IMC: 34,2
- Médicaments: Valium Equanil Atarax
- Alcool consommation quotidienne: 210g
- Tabac: 17PA
- Hospitalisation pour asthénie intense- Ictère Somnolence
- Clinique: Ictère Gros foie dur Angiomes stellaires Pas d'ascite Asterixis-Pas de fièvre
- Imagerie: Rx Thorax normale Echographie: pas de CHC
- Biologie: ECBU stérile





2014 2015		N	16/12		
2014-2015		N	16/12		
Hb	g/dL		15		
VGM	fL		105,7		
PNN	G/L		13.235		
Plaquettes	G/L		122		
CRP	mg/L	<13	63,7		
ASAT	UI/mL	<40	90		
ALAT	UI/mL	<40	75		
GGT	UI/mL	<45	712		
PH. ALC.	UI/mL	<130	115		
Bilirubine T	μmol/L	<21	463		
Bilirubine C			375		
TP	%		43		
Albumine	g/L		29,1		
GammaG	g/L		22,3		
Créatinine	μmol/L		128		
DFG MDRD	mL/mn		60		
AFP	ng/mL		2,9		

- CIRRHOSE certes... mais...
- HAA?
- Sur quels éléments suspecter le diagnostic?
 - Habitus:
 - Eléments cliniques:
 - Eléments biologiques:
- Un score peut-il discriminer la gravité?
- Sur quel élément le Dg est-il affirmé?





- CIRRHOSE certes... mais...
- HAA?
- Sur quels éléments suspecter le diagnostic?
 - Habitus: consommation d'alcool chronique excessive
 - Eléments cliniques: ictère récent depuis moins de 3mois
 - Eléments biologiques: insuffisance hépatocellulaire / S. inflammatoire?
- Un score peut-il discriminer la gravité?
- Sur quel élément le Dg est-il affirmé?





- CIRRHOSE certes... mais...
- HAA?
- Sur quels éléments suspecter le diagnostic?
 - Habitus: consommation d'alcool chronique excessive
 - Eléments cliniques: ictère récent
 - Eléments biologiques: insuffisance hépatocellulaire / S. inflammatoire?
- Un score peut-il discriminer la gravité? MADDREY
 - [4,6 * (TPs patient TPs témoin)] + [Bilirubine T μmol / 17,1]
- Sur quel élément le Dg est-il affirmé?





- CIRRHOSE certes... mais...
- HAA?
- Sur quels éléments suspecter le diagnostic?
 - Habitus: consommation d'alcool chronique excessive
 - Eléments cliniques: ictère récent
 - Eléments biologiques: insuffisance hépatocellulaire / S. inflammatoire?
- Un score peut-il discriminer la gravité? MADDREY
- Sur quel élément le Dg est-il affirmé? PBF trans-jugulaire





2014-2015		N	16/12		
Hb	g/dL		15		
VGM	fL		105,7		
PNN	G/L		13.235		
Plaquettes	G/L		122		
CRP	mg/L	<13	63,7		
ASAT	UI/mL	<40	90		
ALAT	UI/mL	<40	75		
GGT	UI/mL	<45	712		
PH. ALC.	UI/mL	<130	115		
Bilirubine T	μmol/L	<21	463		
Bilirubine C			375		
TP	%		43		
Albumine	g/L		29,1		
GammaG	g/L		22,3		
Créatinine	μmol/L		128		
DFG MDRD	mL/mn		60		
MADDREY	> ou <32		62		

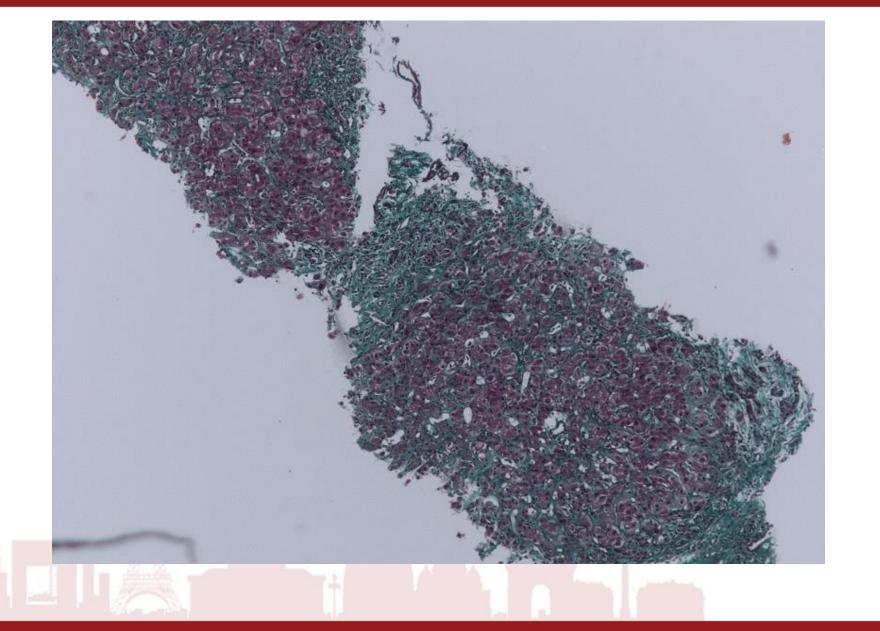
• NÉCROSE HÉPATOCYTAIRE

• INFILTRATION À PNN

• CORPS DE MALLORY

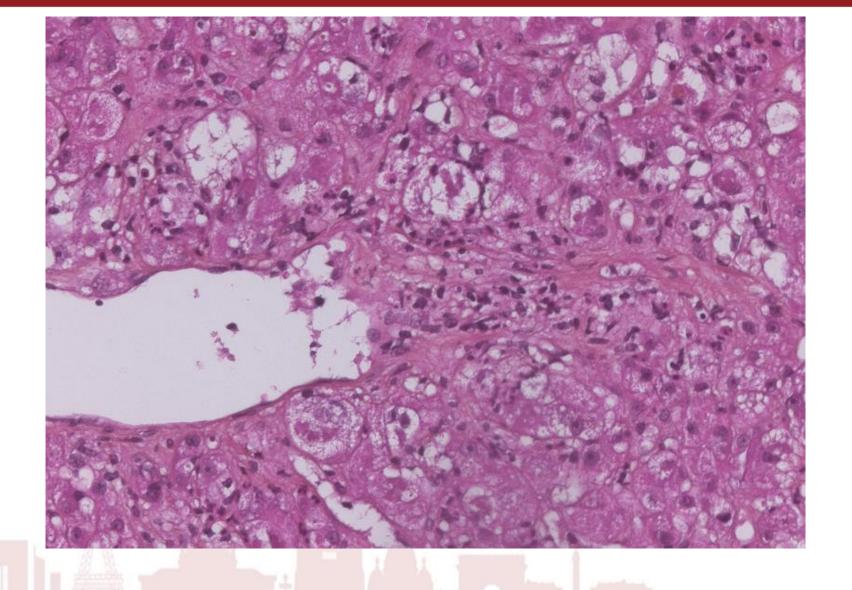






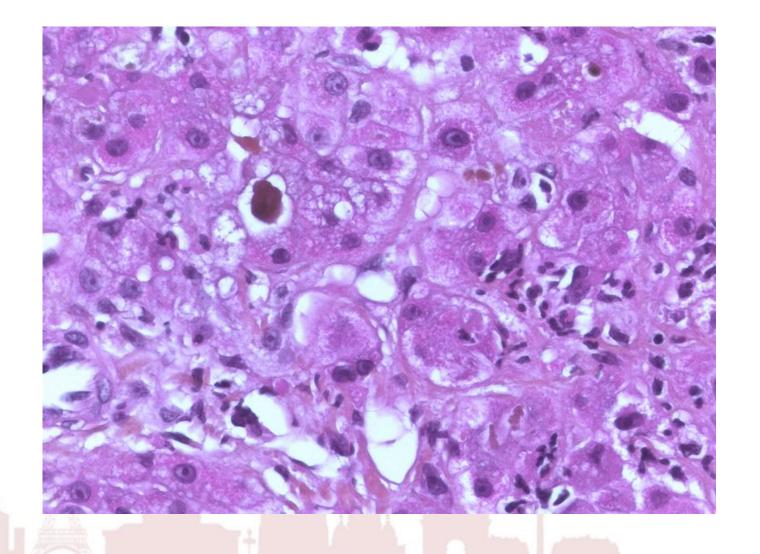
















Discussion sur l'évaluation de la sévérité

	Bilirubin	PT/INR	Creatinine/ urea	Leucocytes	Age	Albumin	Change in bilirubin from day 0 to day 7
Maddrey score	+	+	-	-	-	-	-
MELD score	+	+	+	-	-	-	-
GAHS score	+	+	+	+	+	-	-
ABIC score	+	+	+	-	+	+	-
Lille score	+	+	+	-	+	+	+

EASL J Hepatol 2012

Tous ces scores pronostiques sont utiles pour prédire l'évolution des patients avec HAA





Faut-il faire une PBH systématique?

Table 1 Characteristics of the patients of the 43 patients with AH versus 15 patients without AH

	AH (n = 43)	No AH (n = 15)	p-value
Age (yrs)	44.8 ± 8.5 (27–74)	47.3 ± 4.7 (41–54)	0.2997
White cell count ($\times 10^9/L$)	16.2 ± 10.5 (2.8–58.8)	$6.9 \pm 3.5 (3.1 - 15.1)$	0.0001
Platelet Count (× 10 ⁹ /L)	178 ± 81 (23-130)	98.4 ± 43 (34–160)	0.0005
Bilirubin (µmol/L)	431 ± 195 (143–876)	307 ± 194 (83–599)	0.1797
Alkaline Phosphatase (U/L)	179.2 ± 64 (78–317)	128.2 ± 51.5 (79–175)	0.1628
AlanineTransaminase (U/L)	41.6 ± 23.4 (11–139)	36.3 ± 19.2 (16–59)	0.1583
Prothrombin Time (secs)	26.0 ± 5.6 (20–47)	25.0 ± 6.2 (18–35)	0.6917
Child Pugh Score	12.0 ± 1.3 (9–14)	11.5 ± 2.4 (7–14)	0.8189
Discriminant Function	74.7 ± 29.6 (37–191)	76.2 ± 33.6 (34–128)	0.7954
Albumin (g/L)	28 ± 4.4 (19–40)	27.6 ± 6.2 (20–37)	0.9150
Creatinine (µmol/L)	185 ± 207 (52–1064)	130 ± 119 (52–371)	0.1653
Male/Female Ratio	1.13	2	

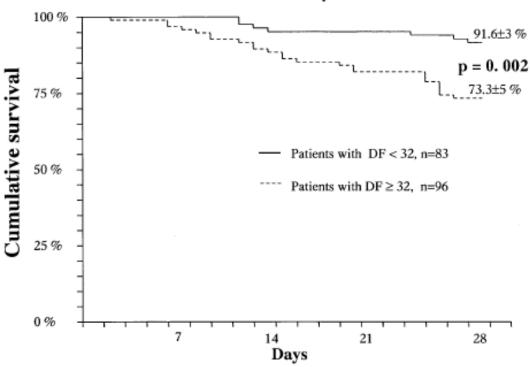
Plus-minus values are means + -SD. Ranges are shown in the parentheses.

Systématiquement dans le cadre d'une étude Autant que possible en pratique clinique... Hardy et al. BMC Gastroenterol 2013



Discussion sur l'évaluation de la sévérité

PROGNOSTIC VALUE OF DISCRIMINANT F UNCTION AT 28 DAYS: Mendenhall Study



Données issues de l'essai de Mendenhall et al. (N Engl J Med 1984, corticoïdes contre androgènes)

Score d'après Maddrey et al. Gastroenterology 1978

Le score de Maddrey est un score de définition de gravité, pas un score diagnostique

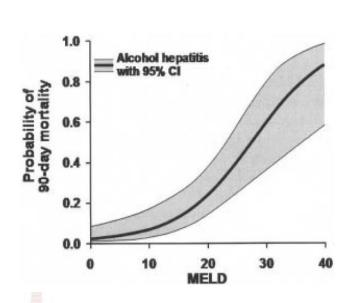
Fig. 1. Survival at 28 days of patients with a DF \geq 32 (n = 96) and patients with DF < 32 (n = 83) in Mendenhall's study.

Mathurin et al. J Hepatol 2002





Discussion sur l'évaluation de la sévérité: score MELD



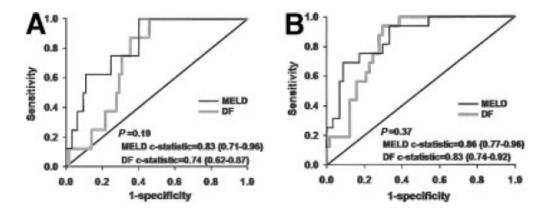


Fig. 2. Comparison of MELD and DF in predicting mortality in AH. Receiver operating characteristic curves and c-statistics were generated to compare MELD (**black curve**) and DF (**gray curve**) in predicting mortality rate in AH. Respective c-statistics and confidence intervals are indicated. MELD and DF were comparable regarding prediction of (A) 30-day mortality and (B) 90-day mortality (P > .05). MELD, model for end-stage liver disease; DF, Maddrey discriminant function; c-statistic, concordance statistic.

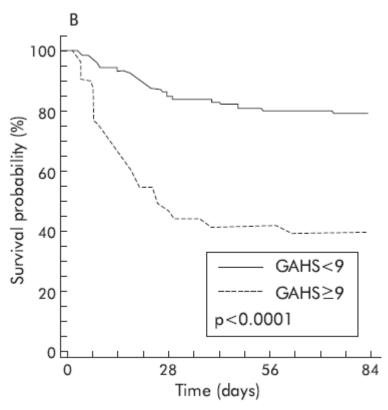
Quel seuil? 21?

Dunn et al. Hepatology 2005

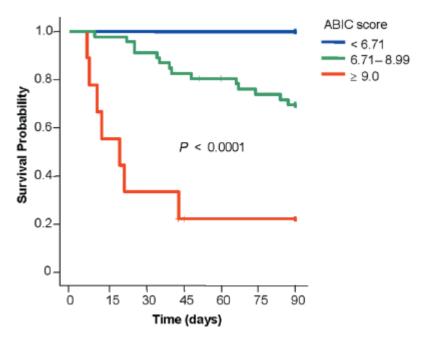




Discussion sur l'évaluation de la sévérité: autres



Score de Glasgow (GAHS) Forrest et al. Gut 2005



Score ABIC
Dominguez et al. Am J Gastroenterol 2008





Discussion sur l'évaluation de la sévérité: histologie

Table 3. AHHS for Prognostic Stratification of AH

	Points
Stage of fibrosis	
No fibrosis or portal fibrosis	0
Expansive fibrosis	0
Bridging fibrosis or cirrhosis	+3
Bilirubinostasis	
No	0
Hepatocellular only	0
Canalicular or ductular	+1
Canalicular or ductular plus hepatocellular	+2
PMN infiltration	
No/Mild	+2
Severe	0
Megamitochondria	
No megamitochondria	+2
Megamitochondria	0

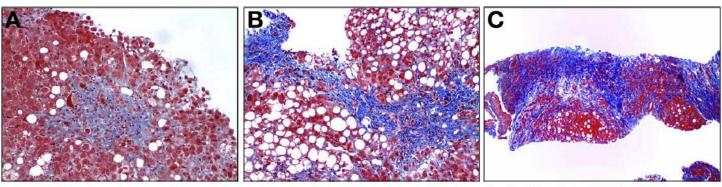


Figure 1. Histologic features independently associated with 90-day survival included in the Histologic AHHS. (A–C) Degree of fibrosis (Masson trichrome staining): portal fibrosis, expansive areas of liver fibrosis, and cirrhosis, respectively. H&E stain.

NOTE. The AHHS categories are as follows: mild, 0-3; intermediate, 4-5; severe, 6-9. Histologic features included in the AHHS were the product of the multivariate logistic regression analysis (Table 2). Weighting of each histologic feature was based on the odds ratio of the updated model (training plus test set samples). See Supplementary Methods for information on model building.

Altamirano et al. Gastroenterology 2014





Discussion sur l'évaluation de la sévérité: histologie

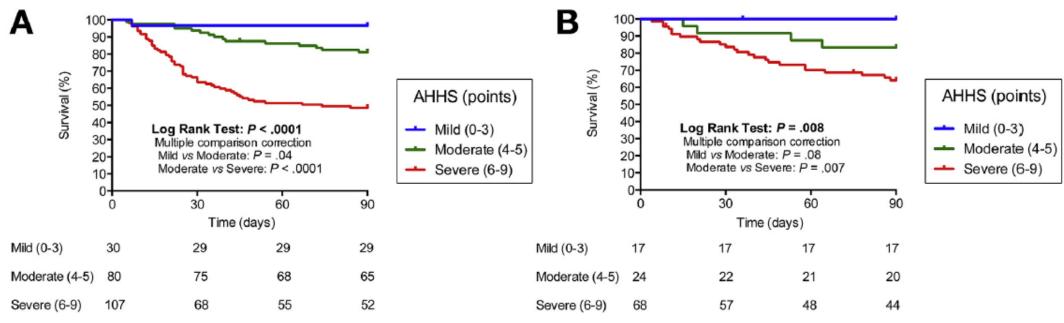


Figure 3. Three-month survival probability of patients with AH according to the Histologic AHHS in the (A) study and (B) validation cohorts.

Altamirano et al. Gastroenterology 2014





Traitement

- Traitement d'une infection
 - Rx thorax
 - ECBU
 - Hémocultures
 - Ponction d'ascite
- Traitement spécifique
 - Corticoïdes PREDNISOLONE 40mg/j => J7 ou J28
 - Pentoxifylline (Torental®)1200 mg/j (400*3)
 - N acétylcystéine





Corticothérapie

- 40mg/j pendant 7j
- Evaluation de la réponse = Critère « ECBL » = Diminution de la Bilirubine à J7 (76%)
- Evaluation du pronostic =
 « Score » de Lille = 6 paramètres à J7
 Age
 TP (ou INR)
 Albumine
 Bilirubine
 Evolution du taux de bilirubine à J7
 Existence ou non d'une insuffisance rénale





L'honneur perdu de la pentoxifylline

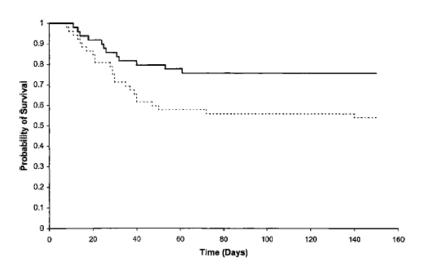
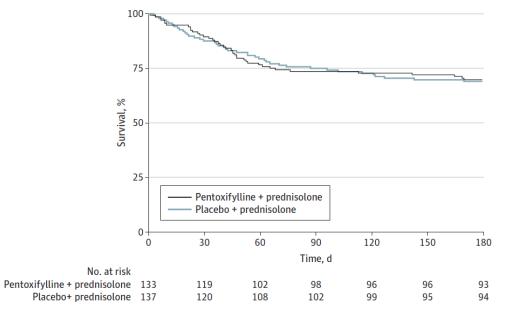


Figure 4. Survival curves for the PTX-treated (*solid line*) and control (*dotted line*) groups.

Akriviadis et al. Gastroenterology 2000

Figure 1. Probability of 6-Month Survival According to Treatment Allocation



There was no difference in 6-month survival between the pentoxifylline+prednisolone and placebo+prednisolone groups according to intention-to-treat analysis (69.9% [95% CI, 62.1%-77.7%] vs 69.2% [95% CI, 61.4%-76.9%], P = .91). Comparison of hazard ratio using the Cox proportional hazards regression model was 0.98 (95% CI, 0.63-1.51; P = .91). The combination therapy lasted 28 days.

Mathurin et al. JAMA 2013





L'honneur perdu de la pentoxifylline

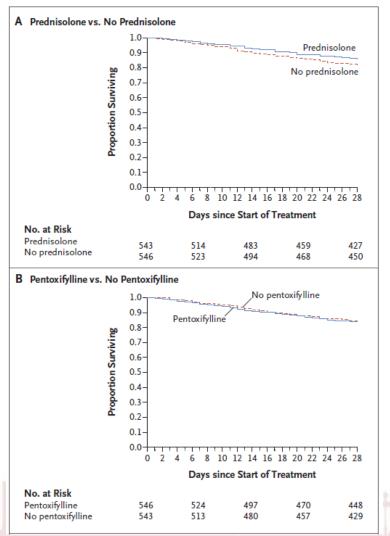


Table 3. Analysis of Factors Associated with Mortality at 28 Days.*							
Variable	Univariate Anal	ysis†	Multivariate Ana	alysis::			
	Odds Ratio (95% CI)	P Value	Odds Ratio (95% CI)	P Value			
Prednisolone vs. no prednisolone			0.61 (0.41-0.91)	0.02			
Pentoxifylline vs. no pentoxifylline			1.10 (0.74-1.64)	0.62			
Discriminant function	1.02 (1.02-1.03)	< 0.001					
GAHS	2.17 (1.86-2.53)	< 0.001					
MELD	1.15 (1.12-1.18)	< 0.001					
Lille∫	1.03 (1.02-1.03)	< 0.001					
Prothrombin ratio or INR	1.38 (1.10-1.73)	0.005	1.38 (1.13-1.69)	0.002			
Age	1.05 (1.03-1.07)	< 0.001	1.05 (1.03-1.07)	< 0.001			
White cells	1.06 (1.03-1.08)	< 0.001	1.03 (1.00-1.06)	0.04			
Urea	1.14 (1.10-1.18)	< 0.001	1.06 (1.01-1.12)	0.01			
Creatinine	3.07 (2.32-4.08)	< 0.001	1.56 (1.05-2.33)	0.03			
Pyrexia	0.66 (0.37-1.16)	0.15					
Hypotension	1.20 (0.79-1.83)	0.39					
Tachycardia	1.09 (0.71-1.65)	0.70					
Alcohol intake	1.00 (1.00-1.00)	0.37					
Albumin	0.99 (0.96-1.02)	0.41					
Alkaline phosphate	1.00 (1.00-1.00)	0.07					
Bilirubin	1.07 (1.05-1.09)	<0.001	1.03 (1.01-1.06)	0.003			
Hepatic encephalopathy	3.70 (2.59-5.29)	< 0.001	3.07 (2.05-4.60)	< 0.001			

Thursz et al. N Engl J Med 2015





Association N-acétylcystéine et corticoïdes?

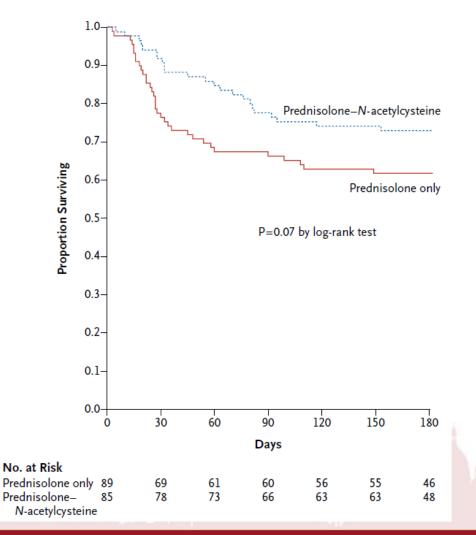


Table 3. Factors Associated with Mortality at 6 Months (Univariate Analysis).*					
Factor	Status a	Status at 6 Mo			
	Dead	Alive			
Age — yr	55.6±6.9	50.9±8.9	<0.001		
Prothrombin time — $\%$ of normal	35.2±10.5	40.3±10.1	0.003		
Bilirubin — μ mol/liter	330.4±182.1	209.9±122.8	<0.001		
Creatinine — μ mol/liter	80.8±24.6	69.4±25.4	0.005		
Hepatic encephalopathy — no./total no. (%)	18/57 (32)	19/116 (16)	0.03		
Maddrey's discriminant function	66.3±17.8	51.2±17.9	<0.001		
Child-Pugh score	11.5±1.3	10.9±1.4	0.01		
Bilirubin decrease on day 7 — no./total no. (%)	31/51 (61)	97/108 (90)	<0.001		
Bilirubin decrease on day 14 — no./total no. (%)	29/46 (63)	86/97 (89)	0.001		

Nguyen-Khac et al. N Engl J Med 2011

Niveau de preuve insuffisant mais piste intéressante

Stratégie thérapeutique en fonction du score de Lille

6-month survival in treated patients according to early biological response (ECBL)

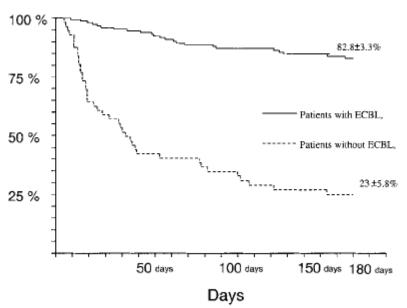


Fig. 2. Survival curves at 6 months in treated patients according to ECBL.

Mathurin et al. Hepatology 2003

R = 3,19 - (0,101 x Age) + $(0,0165 \text{ x Différence de bilirubine J0-J7 en }\mu\text{mol/l})$ + (0,147 x Albumine J0) - (0,206 x Insuffisance rénale) - (0,0065 x Bilirubine J0) - (0,0096 x TQ en sec)

www.lillemodel.com ou MedCalc®

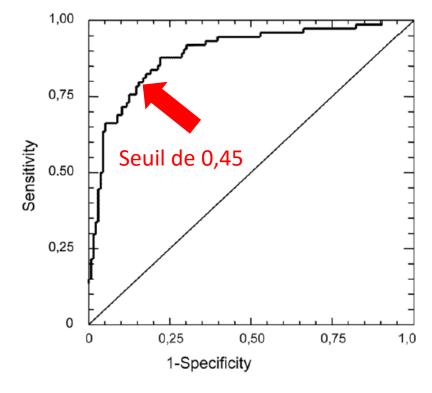


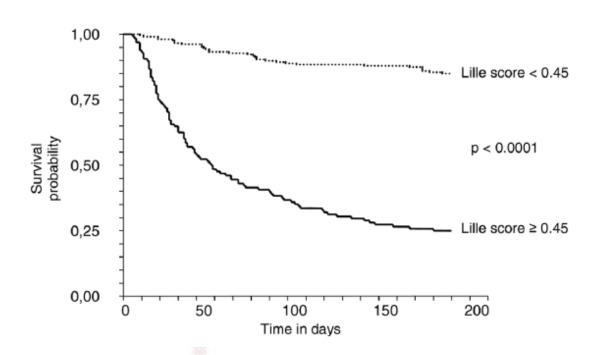
Fig. 1. Receiver operating characteristic curve for survival at 6 months in the exploratory cohort using the Lille model.

Louvet et al. Hepatology 2007

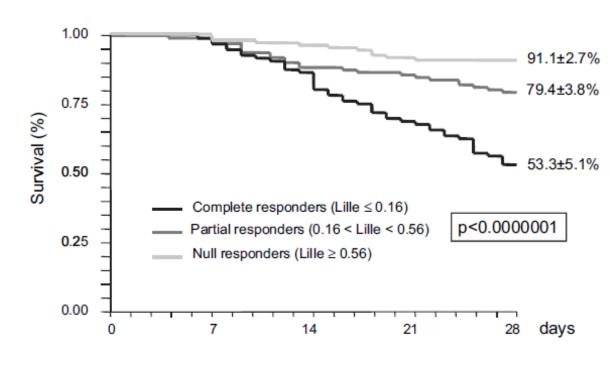




Stratégie thérapeutique en fonction du score de Lille



Louvet et al. Hepatology 2007

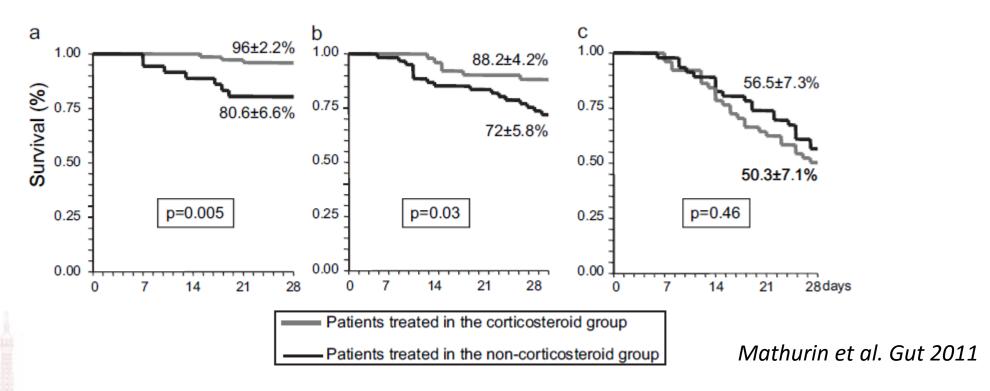


Mathurin et al. Gut 2011





Stratégie thérapeutique en fonction du score de Lille

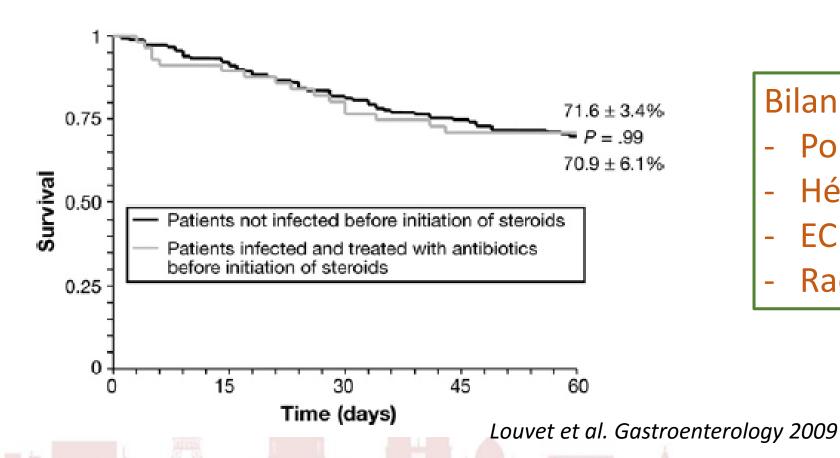


ARRET DES CORTICOIDES A J7 QUAND LE SCORE DE LILLE EST SUPERIEUR A 0,56





Infection, corticoïdes et HAA



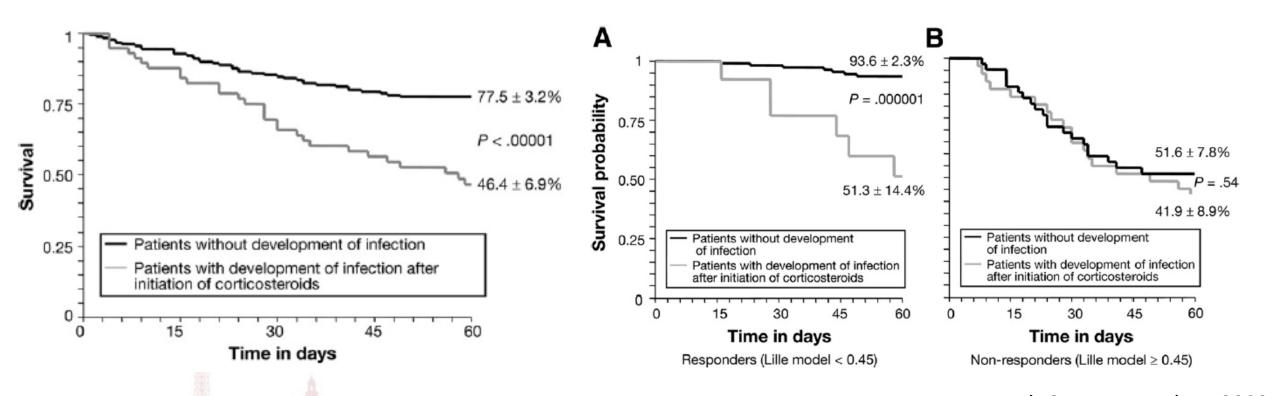
Bilan infectieux systématique:

- Ponction d'ascite
- Hémocultures
- **ECBU**
- Radiographie thoracique





Infection, corticoïdes et HAA



Louvet et al. Gastroenterology 2009

L'infection est très liée à la non-réponse au traitement



2014-2015		N	16/12	19/12	26/12	16/01	12/03
PREDNISOLONE	40 mg/j						
Hb	g/dL		15				
VGM	fL		105,7				
PNN	G/L		13.235				
Plaquettes	G/L		122				
ASAT	UI/mL	<40	90				
ALAT	UI/mL	<40	75				
GGT	UI/mL	<45	712				
PH. ALC.	UI/mL	<130	115				
Bilirubine T	μmol/L	<21	463		411	165	49
Bilirubine C			375				
TP	%		43		52	56	59
Créatinine	μmol/L		128		111	69	58
DFG MDRD	mL/mn		60				
SCORE DE LILLE					0,12		

GESTION DE LA NON-RÉPONSE

• MARS

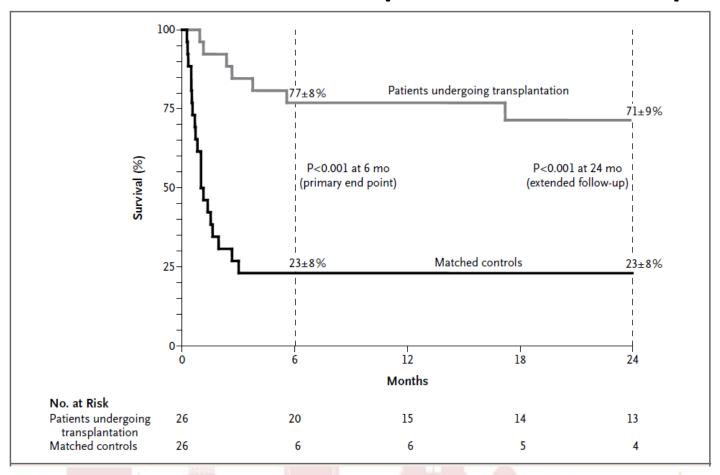
• PENTOXIFYLLINE

• TRANSPLANTATION HÉPATIQUE EN PROCÉDURE ACCÉLÉRÉE





Transplantation hépatique et HAA



Dans cette étude pilote:

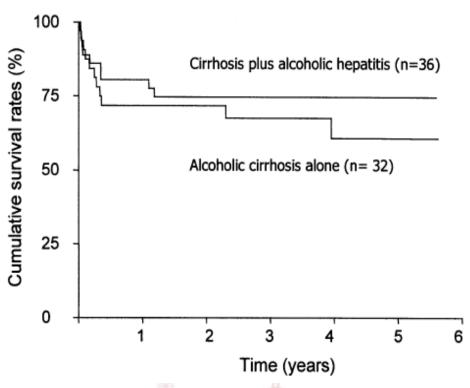
- Aucune rechute dans les 6 premiers mois
- 3 rechutes lors du suivi à 720, 740 et 1140 jours
- Malgré une prise en charge spécifique:
 - 2 patients ont gardé une consommation régulière (respectivement 30 g/j et > 50 g/j)
 - 1 patient consommateur occasionnel (10g/j)

Mathurin et al. N Engl J Med 2011

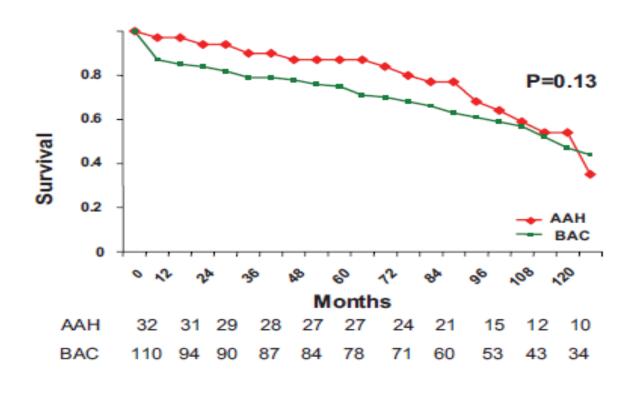




Transplantation hépatique et HAA



Tome et al. J Hepatol 2002



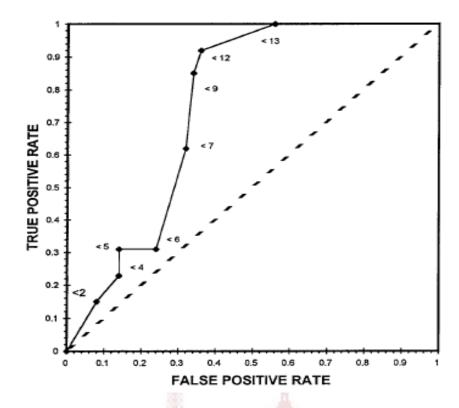
Wells et al. Liver Transpl 2007

Etudes rétrospectives Diagnostic d'HAA sur l'explant

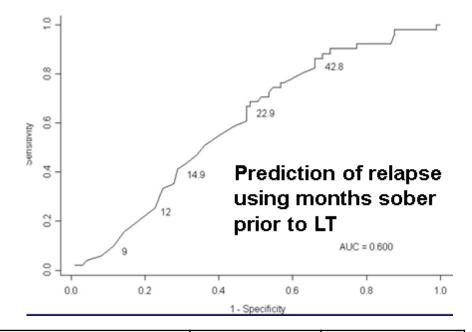




Règle des 6 mois



Foster et al. Hepatology 1997 Di Martini et al. Liver Transplantation 2006



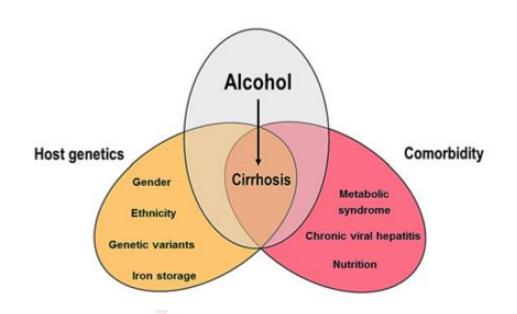
	Abstinence < 6 mois	Abstinence > 6 mois
Abstinents après TH	17	121
Non-abstinents après TH	12	17
Total	29	138

58,6% des patients non abstinents avant TH l'étaient après





HAA: maladie auto-infligée?



Rôle génétique:

- Latino-américains plus à risque de développer une MAF que les Blancs ou les Noirs
- Prévalence de la cirrhose plus élevée chez les jumeaux monozygotes que chez les dizygotes
- Héritabilité de la dépendance à l'alcool d'environ 50% chez les jumeaux

Autres maladies auto-infligées:

- Obésité et stéatopathie métabolique
- Hépatite C et usage de drogues
- Hépatite B et relations sexuelles non protégées
- Hépatite au paracétamol et tentative de suicide
- Etc.

Stickel et Hampe Gut 2012





Don d'organe et société

Table 2 Hypothetical patient selected by each group to be least deserving for graft. Values are percentages of respondents

Detail of patient	General public* (n=1000)	Family doctors† (n=200)	Gastroenterologists (n=100)
68 year old woman	7	7	15
9 month old boy	3	5	5
Liver cell cancer	1	7	13
Paracetamol overdose	6	1	0
Prisoner	33	27	34
Alcoholic liver disease	17	40	33
Unemployed man	2	1	0
Former drug misuser	10	3	0

^{*}Of the general public, 12 thought all were equally important or did not express preference and 10 did not know.

†Of the family doctors, seven thought that all were equally important or did not express preference and five did not know.

Neuberger et al. BMJ 1998





Éthique et TH pour HAA

- LA TH EST LA SOLUTION ULTIME POUR LES NON-RÉPONDEURS
 - Cf survie à 6 mois: 25%
- GESTION DE LA PÉNURIE
- UN « COUPABLE » (C2H5OH) PREND LA PLACE D'UNE « VICTIME» (VHC)
- QUID DE LA REPRISE D'UNE CONSOMMATION D'ALCOOL APRÈS LA TH?
- LA « THÉORIE DES CHAMPS » AIDE À CLARIFIER LE RAISONNEMENT
 - Champ de la technique et de la science
 - Champ politique et juridique
 - Champ de la morale
 - Champ de l'éthique





En pratique...

- Suspicion de HAA si ictère <3 mois chez un patient consommateur excessif
- Biopsie: autant que possible...
- Définition de la sévérité par le score de Maddrey (autres?)
- Bilan pré-thérapeutique

Bilan étiologique de la cirrhose (présente dans 90% des cas)

Sérologies VHB VHC VIH

Echographie et AFP (cf CHC)

Bilan infectieux (ECBU, RX thorax, Hémocultures, Ponction d'ascite)

Traitement de l'infection

Existence ou non d'une insuffisance rénale

- Prednisolone 40mg/j pendant 7 à 28j (arrêt sans décroissance)
- Arrêt à J7 discuté si score de Lille > 0,45, recommandé si score de Lille > 0,56
- Discuter de la transplantation chez des candidats très sélectionnés
- Nécessité de valider les résultats de manière indépendante



