

# Hépatite alcoolique aiguë : prise en charge en 2011

## Acute alcoholic hepatitis: management in 2011

B. Dupont · T. Dao · M.-A. Piquet

Reçu le 15 février 2011 ; accepté le 21 avril 2011  
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

**Résumé** L'hépatite alcoolique aiguë (HAA) associe une défaillance hépatique et un ictère évoluant dans un contexte d'intoxication éthylique chronique. Elle résulte de deux types d'agression hépatique par l'éthanol : une toxicité dose-dépendante et une réaction immuno-inflammatoire. Le diagnostic d'hépatite alcoolique repose avant tout sur la clinique (comprenant un ictère, un fébricule, une ascite, des signes de dénutrition, une encéphalopathie hépatique et/ou une hépatomégalie mousse) et la biologie (comprenant une élévation des aspartates-aminotransférases [ASAT] > 2N avec un ratio des ASAT/alanines-aminotransférases [ALAT] > 2, une hyperleucocytose, une hyperbilirubinémie totale et/ou une élévation de l'International Normalized Ratio [INR]). Néanmoins, le diagnostic doit souvent nécessiter le recours à l'anatomopathologie. La biopsie hépatique est alors réalisée par voie transjugulaire. Les outils d'estimation de la sévérité de la maladie sont à ce jour bien validés (scores de Maddrey, de Glasgow, de MELD...). Dans toutes les situations, le sevrage éthylique est la première étape du traitement. Le traitement de référence actuel dans les formes sévères est la corticothérapie. La pentoxifylline ou la nutrition entérale peuvent constituer une alternative séduisante chez les patients porteurs d'une infection non contrôlée. En cas d'échec, les traitements de rattrapage restent à définir. *Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).*

**Mots clés** Hépatite alcoolique · Corticoïdes · Pentoxifylline · Éthanol · Nutrition entérale

**Abstract** Acute alcoholic hepatitis associates liver failure and jaundice in a context of chronic ethanol intoxication.

---

B. Dupont (✉)  
Service d'hépatogastroentérologie et nutrition, CHU Côte-de-Nacre,  
avenue Côte-de-nacre, F-14033 Caen cedex 09, France  
e-mail : dupont-be@chu-caen.fr

B. Dupont · T. Dao (✉) · M.-A. Piquet (✉)  
Service d'hépatogastroentérologie et nutrition, CHU de Caen,  
14033 Caen, France  
e-mail : dao-t@chu-caen.fr, piquet-ma@chu-caen.fr

It results from two mechanisms of ethanol-induced liver aggression: a dose-dependent toxicity and an inflammatory response. Diagnosis is based on clinical examination (assessing jaundice, fever, ascitis, malnutrition, hepatic encephalopathy, and/or tender liver) and laboratory tests (showing elevated aspartate aminotransferase > 2N with an aspartate aminotransferase-to-alanine aminotransferase ratio > 2, elevated white blood cell count, increased serum bilirubin, and/or increased international normalized ratio [INR]). Transvenous liver biopsy is useful to confirm the diagnosis. Several prognostic scores have been validated, including Maddrey, Glasgow, and MELD scores. Abstinence from ethanol is basically required. The current gold standard treatment includes corticosteroids. Pentoxifylline and enteral nutrition may be considered in case of uncontrolled infection. If refractoriness is assessed, salvage treatments remain to be defined. *To cite this journal: Réanimation 20 (2011).*

**Keywords** Alcoholic hepatitis · Corticosteroids · Pentoxifyllin · Ethanol · Enteral nutrition

## Introduction

Le terme d'hépatite alcoolique aiguë (HAA) a été employé pour la première fois, en 1961, par Beckett et al. pour décrire un tableau d'ictère évoluant après une consommation excessive d'éthanol [1]. Bien que cette affection soit connue depuis 50 ans, son pronostic reste sombre. La survie à un mois des patients atteints d'une forme sévère d'HAA en l'absence de traitement est estimée à 65,7 % [2]. L'HAA est une atteinte hépatique aiguë évoluant dans un contexte d'intoxication éthylique chronique. Actuellement, on estime que le risque de développer une cirrhose existe à partir d'une consommation éthylique quotidienne de plus de 30 g et devient très élevé à partir d'une consommation de plus de 120 g/j [3]. En moyenne, la consommation des patients qui vont développer une HAA est supérieure à 100 g/j et est

fréquemment comprise entre 150 et 200 g/j [4]. D'autres facteurs tels que le sexe, certains déterminants génétiques et des facteurs environnementaux influenceraient la genèse de l'HAA [3,5,6].

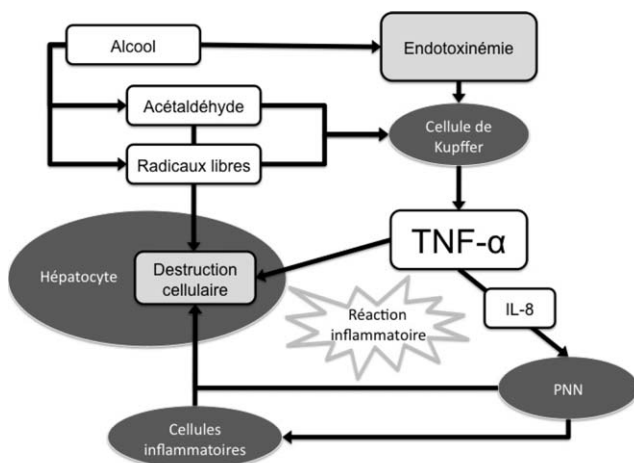
## Physiopathologie

L'HAA est la conséquence de deux types d'agression hépatique : une toxicité dose-dépendante de l'alcool et une réaction immuno-inflammatoire (Fig. 1) [7].

### Toxicité dose-dépendante de l'éthanol

L'oxydation de l'éthanol va produire de l'acétaldéhyde et des radicaux libres. L'acétaldéhyde et les radicaux libres peuvent endommager de nombreuses structures cellulaires.

L'acétaldéhyde va former, en se liant à de nombreux constituants cellulaires (comme le cytochrome P450 2E1, le collagène, l'albumine et les lipoprotéines), des complexes dénommés « adduits » qui vont être toxiques en inhibant certaines fonctions enzymatiques et en déclenchant une



**Fig. 1** Physiopathologie de l'hépatite alcoolique aiguë

L'éthanol est à l'origine de la production de radicaux libres et d'acétaldéhyde qui auront une action toxique directe pour l'hépatocyte, mais qui vont également promouvoir la réaction inflammatoire locale. En parallèle, l'éthanol augmente la perméabilité intestinale. Cela entraîne une endotoxémie qui active la libération par la cellule de Kupffer de médiateurs pro-inflammatoires dont principalement le TNF- $\alpha$ . Ces médiateurs vont avoir à la fois des effets lytiques directs sur l'hépatocyte mais également promouvoir le recrutement et l'activation des PNN et d'autres cellules inflammatoires. Ces cellules ont à nouveau une puissante action cytotoxique et produisent de nouvelles substances pro-inflammatoires qui majorent et entretiennent ces phénomènes

PNN : polynucléaire neutrophile ; IL-8 : interleukine 8 ; TNF- $\alpha$  : *tumor necrosis factor*  $\alpha$ .

réaction inflammatoire et une perturbation des microtubules. Ces microtubules permettent le transport intracellulaire et la sécrétion des protéines. Leur dysfonctionnement dû à l'agression par l'éthanol entraîne un défaut de sécrétion des protéines et une rétention hépatique d'eau, de lipides, de protéines et d'électrolytes à l'origine de l'augmentation de volume des hépatocytes qui est une des lésions histologiques de l'HAA.

Les radicaux libres peuvent endommager de nombreuses structures cellulaires telles que les lipides, les protéines, les acides nucléiques et les lipoprotéines. Ils vont ainsi entraîner comme l'acétaldéhyde une réaction immuno-inflammatoire. Ils vont aussi léser la chaîne respiratoire mitochondriale.

### Réaction immuno-inflammatoire

Les lésions d'HAA sont également la résultante d'une réaction immuno-inflammatoire. Celle-ci est déclenchée, comme rappelé ci-dessus, sous l'effet de l'acétaldéhyde, des radicaux libres mais aussi des endotoxines et du fer.

L'alcool altère la perméabilité intestinale. De ce fait, une quantité importante d'endotoxine va franchir la barrière intestinale. Les endotoxines entrant dans le sang portal vont se lier à des récepteurs des cellules de Kupffer qui jouent un rôle clé dans la physiopathologie de l'HAA. En résultera la transcription de NF- $\kappa$ B puis la libération par ces cellules de nombreuses cytokines pro-inflammatoires dont principalement le *tumor necrosis factor*  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Cette cytokine joue un rôle central dans la cascade des événements à l'origine des lésions d'HAA. Le TNF- $\alpha$  entraîne la production par la mitochondrie hépatocytaire d'anions superoxydes responsables de la mort cellulaire. Le TNF- $\alpha$  entraîne également la production de chimiokines telles que l'interleukine-8 (IL-8) qui vont recruter les polynucléaires neutrophiles (PNN). Les PNN ainsi recrutés vont être activés par différentes substances telles que le TNF- $\alpha$ , l'IL-8 et le *platelet related factor*. Les PNN vont libérer de nombreuses substances qui vont initier une réaction inflammatoire et recruter d'autres cellules inflammatoires et vont engendrer la destruction tissulaire.

## Diagnostic

L'HAA associe une défaillance hépatique et un ictère évoluant dans un contexte d'intoxication éthylique chronique. L'interrogatoire va tenter de rapporter une consommation excessive d'éthanol de plus de 100 g/j en moyenne, depuis souvent plus de dix ans. Cependant, cette notion est parfois difficile à établir, car la consommation éthylique peut être niée par le patient et est parfois cachée à l'entourage. On constate souvent une augmentation de la consommation éthylique dans les suites d'un « événement de vie » : décès

<b>Tableau 1</b> Signes cliniques, biologiques et anatomopathologiques permettant de poser le diagnostic d'hépatite alcoolique aiguë		
<b>Clinique</b>	<b>Biologie</b>	<b>Anatomopathologie</b>
Ictère	ASAT > 2 N (< 300 UI/l)	Ballonisation des hépatocytes
Fébricule	ALAT plus basses	
Ascite	ASAT/ALAT > 2	Corps de Mallory
Signes cliniques de dénutrition	Hyperleucocytose	Infiltrat inflammatoire de polynucléaires neutrophiles
Encéphalopathie hépatique	Hyperneutrophilie	
Hépatomégalie tendre	Hyperbilirubinémie totale, INR élevé	Fibrose intrasinusoïdale

ASAT : aspartate-aminotransférase ; ALAT : alanine-aminotransférase.

d'un proche, perte d'emploi, divorce... Par contre, il est très fréquent que les patients aient stoppé leur consommation éthylique quelques semaines avant leur admission devant l'apparition des premiers symptômes. L'HAA survient classiquement chez un patient de 40 à 60 ans. Elle reste plus fréquente chez les hommes qui sont en moyenne de plus gros consommateurs d'alcool, mais elle est souvent plus grave chez la femme [4].

Le diagnostic d'HAA repose sur des éléments de l'interrogatoire, mais avant tout sur des données cliniques et biologiques (Tableau 1). Le principal signe du diagnostic d'HAA à l'examen clinique est l'apparition rapide d'un ictère. On trouve communément d'autres signes tels qu'un fébricule, une ascite ou des signes cliniques de dénutrition. Dans les formes sévères, on peut observer une encéphalopathie hépatique. Classiquement, on peut palper une hépatomégalie que l'on qualifie de tendre. Rarement, les patients présentent une hépatalgie en rapport avec l'afflux de sang dans l'artère hépatique [8].

Biologiquement, les aspartates-aminotransférases (ASAT) sont augmentées à plus de 2 N, mais rarement à plus de 300 UI/l. Les alanines-aminotransférases (ALAT) sont moins élevées, et le rapport ASAT/ALAT est supérieur à 2, mais ce ratio n'est ni spécifique ni sensible [9]. Les globules blancs, les PNN, la bilirubinémie totale et l'International Normalized Ratio (INR) sont élevés. L'augmentation de la créatininémie doit faire craindre un syndrome hépatorénal de type 1.

Si la réalisation systématique d'une biopsie hépatique est débattue, elle permet d'apporter des éléments diagnostiques et d'éliminer certains diagnostics différentiels. Chez le patient en réanimation où les causes de défaillance hépatique sont multiples, elle apparaît indispensable pour affirmer le diagnostic. Par ailleurs, l'infection étant une des principales causes de mortalité, il semble nécessaire dans notre expérience de réaliser la ponction-biopsie hépatique pour établir un diagnostic de certitude avant d'introduire une corticothérapie en cas d'HAA sévère. Elle est alors réalisée par voie transjugulaire. Les signes anatomopathologiques d'HAA sont : la ballonisation des hépatocytes qui contiennent des

amas résiduels de microfilaments consécutifs à la toxicité de l'alcool appelés corps de Mallory ainsi qu'un infiltrat inflammatoire de PNN. La fibrose intrasinusoïdale est caractéristique des lésions d'HAA (Tableau 1). Une fibrose péri-sinusoïdale, périportale et des signes de cirrhose, qui sont des signes d'intoxication éthylique, peuvent aussi coexister.

### Diagnostic différentiel

La combinaison d'ASAT élevées, d'un rapport ASAT/ALAT supérieur à 2, d'une bilirubinémie totale supérieure à 86  $\mu\text{mol/l}$ , d'un INR augmenté et de leucocytes élevés chez un patient ayant une consommation éthylique massive doit faire évoquer le diagnostic d'HAA, sachant que la présence d'un ictère chez un patient consommateur excessif d'alcool et les signes anatomopathologiques sur la biopsie sont les critères majeurs pour poser le diagnostic. Les diagnostics différentiels à évoquer sont principalement les causes de décompensation de la maladie hépatique mais aussi parfois la stéatose hépatique non alcoolique, l'hépatite virale aiguë ou chronique, l'hépatite médicamenteuse, la forme fulminante de maladie de Wilson, l'hépatite auto-immune, le déficit en alpha-1-antitrypsine, l'abcès hépatique, l'obstacle biliaire. La biopsie hépatique par voie transjugulaire aide donc à établir le diagnostic dans les cas litigieux.

Tous les patients doivent bénéficier d'un bilan infectieux exhaustif avec radiographie de thorax, ponction exploratrice du liquide d'ascite, examen cytobactériologique des urines, hémocultures systématiques pour éliminer un foyer infectieux latent. La surinfection qui constitue avec le syndrome hépatorénal les deux principales complications mortelles de l'HAA justifie ce bilan systématique. Une échographie abdominale élimine une obstruction biliaire, un abcès hépatique ou un carcinome hépatocellulaire.

### Estimation de la sévérité

Les scores de Maddrey, de Glasgow et le Model for End-Stage Liver Disease (MELD) sont les scores utilisés en

routine pour établir la sévérité de l'HAA et donc décider d'un traitement spécifique. Le score de Maddrey est calculé selon la formule :  $4,6 \times (\text{temps de prothrombine du patient} - \text{temps de prothrombine du témoin [en s]}) + \text{bilirubinémie totale (en mg/dl)}$  [10]. Il a été établi qu'un score de Maddrey supérieur ou égal à 32 signait la sévérité de l'HAA et justifiait l'instauration d'un traitement [10]. En effet, la survie à 28 jours des patients porteurs d'une HAA avec un score de Maddrey inférieur à 32 est de 93 contre 72 % chez les patients avec un score supérieur à 32 [11]. Une équipe de Glasgow a étudié de multiples paramètres dans une cohorte de patients souffrant d'HAA [12]. Ils ont établi un score appelé « score de Glasgow de l'hépatite alcoolique » basé sur l'âge, la leucocytose, l'urée, la bilirubinémie et l'INR. Ce score permet d'identifier les patients à haut risque de décès en l'absence de traitement. Les patients avec un score de Glasgow supérieur ou égal à 9 ont, en l'absence de traitement, un risque de décès à 84 jours significativement supérieur par rapport aux patients traités par corticoïdes, à score égal (59 contre 38 %) [13]. Le score de MELD est habituellement utilisé pour sélectionner les candidats à une transplantation hépatique [14]. Il est calculé à partir de la créatininémie, de la bilirubinémie et de l'INR. Il apparaît que le score de MELD est aussi discriminant que le score de Maddrey pour définir les patients atteints d'une forme sévère d'HAA. Les patients avec un score de MELD supérieur à 21 ont une espérance de vie à court terme diminuée en l'absence de traitement [15,16].

## Traitement

Le traitement de l'HAA associe des mesures générales de prise en charge de la cirrhose décompensée et les traitements plus spécifiques de l'HAA. La prise en charge de la cirrhose décompensée est identique à celle du patient sans HAA : traitement de l'ascite (restriction sodée et diurétiques), traitement de l'encéphalopathie hépatique (lactulose, rifaximine), prise en charge du syndrome hépatorénal (albumine et vasoconstricteurs). Nous détaillons ci-dessous la prise en charge plus spécifique de l'HAA.

### Sevrage éthylique

Le sevrage éthylique total et complet à vie est le premier traitement à entreprendre pour éviter la progression de l'HAA. L'abstinence augmente la survie [17,18]. Il semble essentiel que ces patients, en parallèle de leur suivi hépatologique, soient pris en charge par une équipe d'alcoologie. La prise en charge est psychocomportementale comme médicamenteuse. Il n'y a pas d'étude qui prouve l'efficacité d'un traitement pharmacologique du sevrage dans la population particulière des patients souffrant d'HAA. Si la naltre-

xone (100 mg/j) a montré une augmentation significative du taux d'abstinence à court terme chez les patients traités, sa tolérance chez les patients souffrant d'une hépatopathie est inconnue [19]. Le baclofène, un agoniste des récepteurs B de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA-B), a montré un bénéfice sur l'abstinence à court terme chez des patients atteints de cirrhose [20]. Son utilisation, quand un traitement médicamenteux s'avère nécessaire, est probablement plus adéquate en cas d'HAA.

### Corticoïdes

La corticothérapie est le traitement le mieux étudié dans l'HAA. Les corticoïdes agiraient dans l'HAA en diminuant la transcription des cytokines pro-inflammatoires tels que le TNF- $\alpha$  ou l'IL-8. Le schéma comporte une dose de prednisolone de 40 mg/j pendant 28 jours. L'arrêt du traitement à la fin des 28 jours se fait brutalement [21] ou progressivement sur trois semaines selon les habitudes des équipes [22]. L'efficacité de ce traitement a fait l'objet de nombreux essais et de plusieurs méta-analyses [22–25], et son bénéfice a longtemps été débattu du fait de résultats contradictoires de ces études. Une méta-analyse récente montre l'absence de bénéfice global sur la survie des patients atteints d'HAA, traités par corticoïdes par rapport aux patients non traités [25]. Cependant, cette même méta-analyse montre, lorsque l'on ne retient que les études à faible risque de biais, un bénéfice sur la survie de la corticothérapie chez les patients souffrant d'une HAA sévère avec un score de Maddrey supérieur ou égal à 32 ou avec une encéphalopathie hépatique [25]. Ces résultats ont été confirmés par une analyse compilant les données individuelles de trois des plus larges essais randomisés sur le sujet. La survie à un mois des patients souffrant d'HAA sévère (score de Maddrey  $\geq 32$ ) était de 85 % dans le bras « corticothérapie » contre 65 % dans le bras placebo ( $p = 0,001$ ) [11]. L'ajout de deux autres études dans une analyse plus récente confortait ces résultats : 80 % dans le bras « corticothérapie » contre 66 % dans le bras placebo ( $p = 0,0005$ ) [2].

Actuellement, on retient l'indication d'une corticothérapie chez les patients porteurs d'une HAA sévère devant l'un des éléments suivants : score de Maddrey supérieur ou égal à 32, score de MELD supérieur ou égal à 21, score de Glasgow supérieur à 8 ou présence d'une encéphalopathie hépatique. Les contre-indications sont une hémorragie digestive récente, un syndrome hépatorénal, une infection non contrôlée ou une hépatite chronique B.

L'efficacité de ce traitement peut être appréciée par la cinétique de la bilirubinémie totale après sept jours de traitement. L'absence de diminution de la bilirubine totale à cette date [21] ou un score de Lille (qui inclut, en plus de la cinétique de la bilirubinémie, des données cliniques [âge et présence ou non d'une insuffisance rénale] et biologiques

[albuminémie]) supérieur à 0,45 [26] vont définir la population des patients résistant au traitement par corticoïdes. La survie à 28 jours dans cette population (environ 40 % des patients avec HAA sévère) est approximativement de 25 % [26]. À ce jour, aucun traitement pharmacologique n'a démontré son efficacité en rattrapage dans cette situation.

### Prise en charge nutritionnelle

Tous les patients porteurs d'HAA sont dénutris. Les causes en sont multiples : diminution des apports caloriques, augmentation des dépenses énergétiques, malabsorption et insulino-résistance [27–29]... Par ailleurs, il est établi que la sévérité de la dénutrition est corrélée à la survie chez le cirrhotique [30]. Tous les patients doivent donc bénéficier d'une prise en charge nutritionnelle avec évaluation de l'état nutritionnel, complémentation orale et correction des carences vitaminiques. La présence de varices œsophagiennes ne doit pas constituer un frein à une nutrition entérale si elle est indiquée. Une seule étude randomisée s'est intéressée à l'impact d'un support nutritionnel dans l'HAA [31]. Elle comparait l'effet d'un traitement de 28 jours par corticoïdes (40 mg/j) à une nutrition entérale (2 000 kcal/j). La survie était équivalente dans les deux groupes à 28 jours et à un an. Dans cette étude, certains patients du bras « corticothérapie » ont développé une infection après 28 jours. Il en résultait un effet non statistiquement significatif en faveur de la nutrition entérale à six mois puis à un an. La prise en charge par nutrition entérale des patients avec HAA semblait donc équivalente au traitement par corticoïde. Par ailleurs, il semble, à travers cette étude, que l'effet bénéfique de la nutrition entérale dans cette situation pathologique soit essentiellement dû à un effet protecteur contre les infections bactériennes. À ce titre, la nutrition entérale pourrait apparaître comme un complément idéal de la corticothérapie dont la complication première est la surinfection. L'équipe à l'origine de l'étude sur l'impact de la nutrition entérale dans l'HAA mène un travail comparant l'impact d'une association « corticothérapie et nutrition entérale » au traitement standard par corticothérapie seule. Les résultats sont en attente.

### Pentoxifylline

La pentoxifylline est un inhibiteur de la phosphodiesterase. Initialement, son effet supposé était une immunomodulation de la transcription du TNF- $\alpha$ . En réalité, ce médicament semble tirer son bénéfice dans l'HAA en prévenant le syndrome hépatorénal, qui est une des causes principales de mortalité dans l'HAA. De ce fait, certaines équipes peuvent utiliser ce traitement chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une infection contre-indiquant les corticoïdes. La posologie est de 400 mg trois fois par jour, pendant

28 jours. Comme pour les corticoïdes, l'indication de ce traitement est l'HAA sévère définie par un score de Maddrey supérieur ou égal à 32. Une étude randomisée comparant ce traitement à un placebo chez 101 patients a démontré un bénéfice sur la survie hospitalière : 24 % (12/49) de décès dans le bras pentoxifylline contre 46 % (24/52) dans le bras placebo ( $p < 0,04$ ) [32]. Ce bénéfice semblait être issu d'une incidence moindre de syndromes hépatorénaux dans le groupe pentoxifylline : six des 12 décès dans le groupe pentoxifylline contre 22 des 24 décès dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Une étude randomisée plus récente a comparé l'effet de la pentoxifylline à une corticothérapie dans l'HAA sévère (score de Maddrey  $\geq 32$ ) chez 68 patients. On notait un nombre significativement moindre de décès à trois mois dans le groupe pentoxifylline (cinq sur 34, 14,7 %) par rapport au groupe corticoïdes (12 sur 34, 35,3 %) ( $p < 0,04$ ) [33]. On observait encore une fois un nombre important de décès par syndrome hépatorénal dans le bras corticothérapie : six contre aucun dans le groupe pentoxifylline. Ce travail qui portait sur un petit effectif doit encore être confirmé par d'autres études. Le bénéfice d'une association de corticoïdes et de pentoxifylline par rapport au traitement conventionnel par corticoïde seul est actuellement débattu. Un essai randomisé de grande envergure en cours devrait répondre à cette question. Par contre, la pentoxifylline n'a pas démontré de bénéfice en traitement de deuxième ligne chez les patients non répondeurs à une corticothérapie initiale [34].

### Anti-TNF- $\alpha$

La cytokine pro-inflammatoire TNF- $\alpha$  joue un rôle central dans la physiopathologie de l'HAA. Pour cette raison, les anti-TNF- $\alpha$ , couramment usités dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales et la polyarthrite rhumatoïde, apparaissent comme une piste thérapeutique privilégiée dans le traitement de l'HAA. Deux essais randomisés ont étudié l'impact des anti-TNF- $\alpha$  dans l'HAA : l'un comparant l'effet d'une association corticoïdes et infliximab [35] et l'autre comparant l'effet de l'éta nercept par rapport à un placebo [36]. Ces deux essais ont montré un effet délétère des anti-TNF- $\alpha$  avec une surmortalité dans le bras utilisant ce médicament en rapport avec une augmentation d'incidence des surinfections. Les anti-TNF- $\alpha$  ne semblent donc plus être une piste thérapeutique raisonnable pour l'HAA.

### N-acétylcystéine

Il existe dans l'HAA un état de stress oxydatif qui est l'origine du rationnel d'utilisation des antioxydants dans cette pathologie. La N-acétylcystéine a prouvé son intérêt dans le traitement des hépatites aiguës au paracétamol ; mais dans l'HAA, elle n'a pas montré d'efficacité. À ce jour, aucun travail n'a pu mettre en évidence un effet bénéfique

de cette molécule, seule [37] ou en association avec les corticoïdes [38] ou avec la nutrition entérale [39] dans l'HAA.

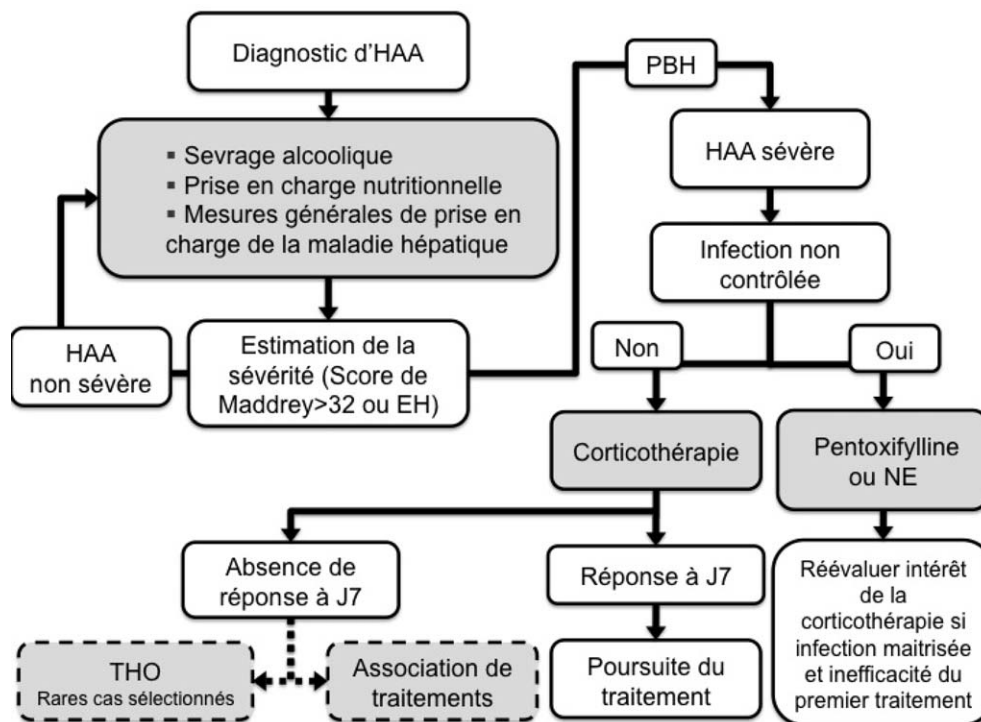
### Autres pistes médicamenteuses

Les autres traitements étudiés ont été les autres antioxydants (vitamine E, silymarine...), les stéroïdes anabolisants, la colchicine, le propylthio-uracile ou la combinaison d'injections d'insuline et de glucagon. Ils n'ont pas prouvé de bénéfice pour traiter l'HAA [40–42].

### Transplantation hépatique

Actuellement, une période de sevrage de six mois est retenue comme critère préalable avant de proposer à la transplantation hépatique un patient éthylique chronique. De ce fait, les patients souffrant d'une HAA sont exclus de cette possibilité thérapeutique. Cependant, il est également formellement établi qu'un patient porteur d'une HAA sévère et non répondeur au traitement par corticoïde selon les critères du score de Lille aura une survie à six mois d'environ 25 %. Il a été montré dans deux études rétrospectives que les patients

transplantés dont l'explant était porteur de stigmates d'HAA, signant ainsi l'absence de sevrage du malade, avaient une survie comparable aux patients sans signes d'HAA [43,44]. Shakil et al. confirmaient une survie comparable pour neuf patients dont le diagnostic d'HAA sévère avait été posé après la transplantation par rapport aux patients transplantés pour cirrhose d'origine éthylique sans HAA [45]. En 2009, Castel et al. ont présenté les résultats d'une étude cas-témoin. Dix-huit patients porteurs d'HAA sévère, non répondeurs au traitement par corticoïdes ont été transplantés en urgence [46]. Il s'agissait pour tous les patients d'un premier épisode d'HAA faisant découvrir la maladie hépatique. Ils devaient répondre à des critères très stricts de sélection psychologique et sociale. Ces patients ont été appariés sur l'âge, le sexe et la sévérité de l'atteinte hépatique (scores de Maddrey et de Lille) à des patients n'ayant pas bénéficié de la transplantation hépatique. La survie des patients transplantés était de 83,3 % à six mois contre 44,4 % pour les patients témoins. Les trois décès chez les patients transplantés étaient tous dus à une aspergillose invasive. De plus, il n'y eut aucune rechute de l'intoxication éthylique des patients transplantés à un an et une seule rechute à 917 jours.



**Fig. 2** Algorithme pour la prise en charge de l'hépatite alcoolique aiguë

L'estimation de la sévérité de l'HAA est calculée à partir du score de Maddrey ou du score de Glasgow. Une HAA sévère sera définie par un score de Maddrey supérieur ou égal à 32 ou un score de Glasgow supérieur à 9. La réponse au traitement par corticoïdes est estimée au septième jour. Une décroissance d'au moins un point de la bilirubinémie totale ou un score de Lille inférieur à 0,45 signe la réponse au traitement. Les associations de traitements ou la THO chez les patients non répondeurs au traitement médical de première intention ne sont pas actuellement validées

HAA : hépatite alcoolique aiguë ; THO : transplantation hépatique orthostatique ; NE : nutrition entérale ; PBH : ponction-biopsie hépatique.

Il est cependant admis que les patients ayant présenté une HAA sévère sont à risque de reprendre une intoxication éthylique et que la consommation excessive d'alcool chez les transplantés grève leur pronostic par rapport aux patients abstinents [47]. La transplantation hépatique pourrait peut-être dans l'avenir trouver sa place en traitement de sauvetage chez les patients porteurs d'une HAA sévère, non répondeurs au traitement médical et répondant à des critères de sélection précis et validés qu'il faudra définir.

## Synthèse de la prise en charge thérapeutique

À la lumière des données actuelles de la littérature, on pourrait proposer l'algorithme thérapeutique résumé dans la Figure 2.

## Conclusion

L'HAA est une atteinte hépatique courante et sévère dont le pronostic reste médiocre. Le diagnostic de cette affection s'appuie avant tout sur des critères cliniques et biologiques, mais l'anatomopathologie par l'intermédiaire de la biopsie hépatique transjugulaire peut venir certifier le diagnostic. Si les méthodes d'évaluation de la sévérité de la maladie par les systèmes de score sont bien éprouvées, des progrès thérapeutiques restent à accomplir. La corticothérapie reste actuellement le *gold standard*, mais les innovations dans un avenir proche pourraient venir de l'association de plusieurs traitements (corticothérapie et pentoxifylline ou corticothérapie et nutrition entérale). En cas d'échec des traitements médicaux, la transplantation hépatique pourrait constituer un traitement de sauvetage, mais les modes de sélection des candidats éligibles restent à définir. La meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques de l'HAA permettrait sans doute à terme d'explorer de nouvelles pistes thérapeutiques innovantes.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

- Beckett AG, Livingstone AV, Hill KR (1961) Acute alcoholic hepatitis. *Br Med J* 2:1113-9
- Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, et al (2011) Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 60:255-60
- Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al (1997) Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 41:845-50
- Naveau S, Giraud V, Borotto E, et al (1997) Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 25:108-11
- Becker U, Deis A, Sorensen TI, et al (1996) Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 23:1025-9
- Nishiguchi S, Kuroki T, Yabusako T, et al (1991) Detection of hepatitis C virus antibodies and hepatitis C virus RNA in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 14:985-9
- Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR (2009) Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 360:2758-69
- Han SH, Rice S, Cohen SM, et al (2002) Duplex Doppler ultrasound of the hepatic artery in patients with acute alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 34:573-7
- Cohen JA, Kaplan MM (1979) The SGOT/SGPT ratio: an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 24:835-8
- Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al (1978) Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 75:193-9
- Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, et al (2002) 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* 36:480-7
- Forrest EH, Evans CD, Stewart S, et al (2005) Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 54:1174-9
- Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, et al (2007) The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut* 56:1743-6
- Kamath PS, Kim WR (2007) The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 45:797-805
- Dunn W, Jamil LH, Brown LS, et al (2005) MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 41:353-8
- Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ (2005) MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 42:700-6
- Alexander JF, Lischner MW, Galambos JT (1971) Natural history of alcoholic hepatitis. II. The long-term prognosis. *Am J Gastroenterol* 56:515-25
- Powell WJ Jr, Klatskin G (1968) 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* 44:406-20
- Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, et al (2006) Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 295:2003-17
- Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, et al (2007) Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomized, double blind controlled study. *Lancet* 370:1915-22
- Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, et al (2003) Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 38:1363-9
- Imperiale TF, McCullough AJ (1990) Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med* 113:299-307
- Christensen E, Gluud C (1999) Glucocorticosteroids are not effective in alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 94:3065-6
- Imperiale TF, O'Connor JB, McCullough AJ (1999) Corticosteroids are effective in patients with severe alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 94:3066-8

25. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, et al (2008) 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* 27:1167–78
26. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al (2007) The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 45:1348–54
27. Vlahcevic ZR, Yoshida T, Juttijudata P, et al (1973) Bile acid metabolism in cirrhosis. 3. Biliary lipid secretion in patients with cirrhosis and its relevance to gallstone formation. *Gastroenterology* 64:298–303
28. Chang WK, Chao YC, Tang HS, et al (1997) Effects of extra-carbohydrate supplementation in the late evening on energy expenditure and substrate oxidation in patients with liver cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 21:96–9
29. Romiti A, Merli M, Martorano M, et al (1990) Malabsorption and nutritional abnormalities in patients with liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol* 22:118–23
30. Alberino F, Gatta A, Amodio P, et al (2001) Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 17:445–50
31. Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, et al (2000) Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 32:36–42
32. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, et al (2000) Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 119:1637–48
33. De BK, Gangopadhyay S, Dutta D, et al (2009) Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 15:1613–9
34. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, et al (2008) Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol* 48:465–70
35. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, et al (2004) A double blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 39:1390–7
36. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, et al (2008) A randomized, double blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 135:1953–60
37. Phillips M, Curtis H, Portmann B, et al (2006) Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *J Hepatol* 44:784–90
38. Stewart S, Prince M, Bassendine M, et al (2007) A randomized trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 47:277–83
39. Moreno C, Langlet P, Hittelet A, et al (2010) Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial. *J Hepatol* 53:1117–22
40. Rambaldi A, Gluud C (2001) Meta-analysis of propylthiouracil for alcoholic liver disease: a Cochrane Hepato-Biliary Group Review. *Liver* 21:398–404
41. Rambaldi A, Gluud C (2006) Anabolic-androgenic steroids for alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD003045
42. Rambaldi A, Jacobs BP, Iaquinto G, Gluud C (2005) Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases: a systematic cochrane hepato-biliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol* 100:2583–91
43. Tome S, Martinez-Rey C, Gonzalez-Quintela A, et al (2002) Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. *J Hepatol* 36:793–8
44. Wells JT, Said A, Agni R, et al (2007) The impact of acute alcoholic hepatitis in the explanted recipient liver on outcome after liver transplantation. *Liver Transpl* 13:1728–35
45. Shakil AO, Pinna A, Demetris J, et al (1997) Survival and quality of life after liver transplantation for acute alcoholic hepatitis. *Liver Transpl Surg* 3:240–4
46. Castel H, Moreno C, Antonini TM, et al (2009) Early transplantation improves survival of non-responders to steroids in severe alcoholic hepatitis: a challenge to the 6 month rule of abstinence. *Hepatology* 50. S
47. Pfitzmann R, Schwenzer J, Rayes N, et al (2007) Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 13:197–205