



# Prise en charge de la stéato-hépatite alcoolique aiguë

Rev Med Suisse 2011 ; 7: 2030-4

**F. Groebli**  
**L. Spahr**  
**N. Garin**

**Drs Fabienne Groebli et Nicolas Garin**  
Service de médecine interne générale  
Département de médecine interne,  
de réhabilitation et de gériatrie  
**Dr Laurent Spahr**  
Service de gastroentérologie  
et d'hépatologie  
Département des spécialités  
de médecine  
**HUG, 1211 Genève 14**  
Fabienne.Groebli@hcuge.ch  
Nicolas.Garin@hcuge.ch  
Laurent.Spahr@hcuge.ch

## Management of acute alcoholic steato-hepatitis

Alcoholic steatohepatitis is an acute inflammatory liver disorder that often complicates the course of underlying cirrhosis. Severe alcoholic steatohepatitis, defined as a Maddrey's discriminant function greater than 32 or association with hepatic encephalopathy, carries a high short-term mortality that is significantly reduced by corticosteroids. A comprehensive work-up is necessary for the presence of concomitant infection or associated viral hepatitis. A liver biopsy must be performed to confirm the diagnosis prior to initiation of steroids. This article summarizes the management of alcoholic steatohepatitis.

La stéatohépatite alcoolique est une affection aiguë de gravité variable qui complique le plus souvent une maladie chronique du foie. Dans sa forme la plus sévère, définie par un score de Maddrey supérieur ou égal à 32, ou en présence d'une encéphalopathie hépatique, la mortalité est élevée et réduite de moitié par une corticothérapie. Un bilan clinique et biologique doit rechercher une infection et une hépatite virale associée. Une biopsie hépatique doit confirmer le diagnostic avant d'envisager une corticothérapie. Cet article revoit la prise en charge de la stéatohépatite alcoolique.

## INTRODUCTION

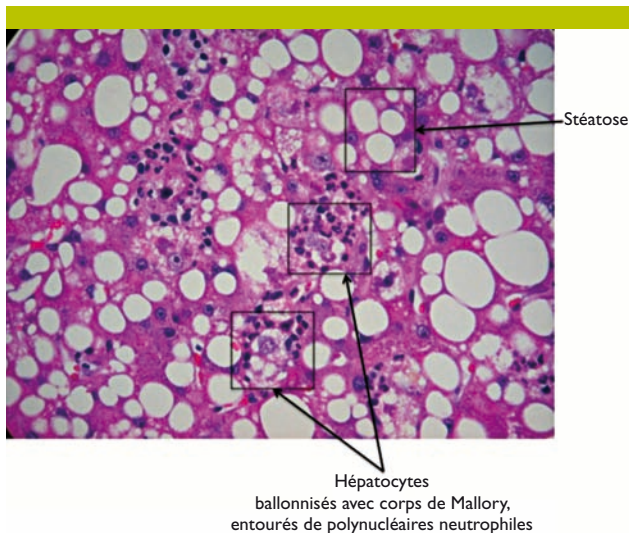
La consommation chronique d'alcool est la troisième cause de décès aux Etats-Unis.<sup>1</sup> L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit un seuil d'alcool à risque pour la santé à plus de 40 g/jour pour l'homme et plus de 20 g/jour pour la femme. La maladie alcoolique du foie inclut un spectre de lésions qui comprend la stéatose, la stéatohépatite et la cirrhose.<sup>1,2</sup> L'obésité, la surcharge en fer et les hépatites virales influencent la fibrogenèse lors de la maladie alcoolique du foie.<sup>1</sup>

La prévalence de la stéatohépatite alcoolique est d'environ 10 à 35% parmi les consommateurs excessifs d'alcool.<sup>2,3</sup> Nous retrouvons dans la plupart des séries une consommation moyenne d'alcool journalière déclarée de 80 g ou plus. Il n'y a cependant pas de relation linéaire claire entre la consommation d'alcool

et le risque de stéatohépatite. La prévalence de celle-ci était d'environ 20% dans un collectif de 1604 patients alcooliques ayant bénéficié d'une biopsie hépatique.<sup>4</sup> Cette maladie inflammatoire du foie est grevée d'une mortalité élevée à court terme (40% entre un et trois mois pour les atteintes hépatiques sévères) justifiant une prise en charge hospitalière agressive.<sup>1,3,5</sup> Cet article discute la prise en charge ambulatoire ou hospitalière des patients présentant une hépatite alcoolique aiguë.

## PRÉSENTATION CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET HISTOPATHOLOGIQUE

La stéatohépatite alcoolique aiguë dans sa forme grave associe un ictère, volontiers d'apparition récente, à une insuffisance hépatique dans un contexte de consommation abusive d'alcool. Les modes de présentation clinique typiques incluent une ascite, une hémorragie sur varices œsophagiennes et/ou une encéphalopathie hépatique. La fièvre est inconstante, le patient présente souvent une anorexie et une hépatalgie. L'âge typique se situe entre 40 et 60 ans. Une leucocytose et un syndrome inflammatoire sont fréquemment présents. Les transaminases sont toujours inférieures à cinq fois la norme. La coagulopathie et l'hyperbilirubinémie sont marquées dans la forme grave. L'imagerie hépatique telle que l'ultrason n'a pour but que d'exclure une autre cause de décompensation hépatique ou un obstacle biliaire. Elle permet cependant d'évaluer des changements morphologiques tels que la stéatose, la cirrhose ou la présence d'une masse



**Figure 1. Histopathologie de la stéatohépatite alcoolique**

hépatique. La biopsie hépatique confirme le diagnostic de stéatohépatite alcoolique, qui se définit par l'association d'un degré variable de stéatose, d'altérations hépatocytaires sous la forme de ballonnements cellulaires, ainsi que d'une infiltration du parenchyme par des polymorphonucléaires neutrophiles (figure 1).

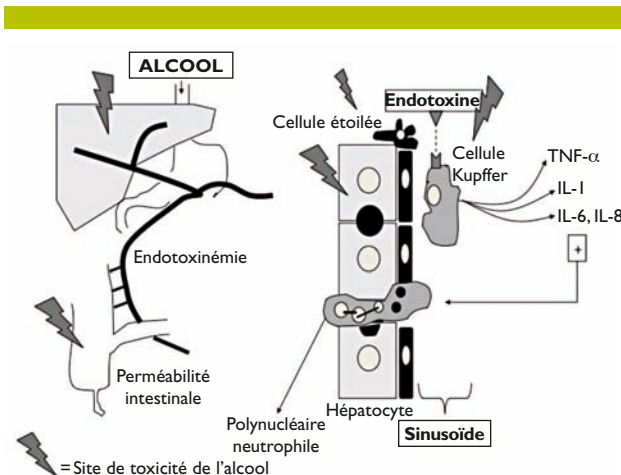
## PHYSIOPATHOLOGIE

### Généralités

La physiopathologie de la toxicité de l'alcool sur le foie est complexe et incomplètement connue.<sup>1</sup> Elle est illustrée dans la figure 2. L'alcool est métabolisé dans l'hépatocyte par oxydation. La génération de radicaux libres inhibe l'oxydation des acides gras et favorise la lipogénèse et donc la stéatose hépatique, un phénomène réversible à l'arrêt de la consommation d'alcool.

### Stéatohépatite alcoolique

Tant dans des modèles animaux que chez les malades



**Figure 2. Physiopathologie de la stéatohépatite alcoolique**

alcooliques du foie, la stéatohépatite alcoolique fait suite à une exposition exagérée à l'alcool et entraîne une perméabilité intestinale anormale qui peut provoquer une endotoxémie. Cette élévation d'endotoxines, notamment dans le sang veineux porte, stimule la production de cytokines, dont la plus connue est TNF- $\alpha$ , par la cellule de Kupffer. La réaction inflammatoire est ainsi amplifiée au niveau hépatique.<sup>6</sup> La fibrose péri-sinusoïdale, typique de la maladie alcoolique du foie, fait vraisemblablement suite à des épisodes répétés, souvent infracliniques, d'épisodes de stéatohépatite alcoolique. Cela aboutit à la constitution d'une cirrhose micronodulaire.

## ÉTABLIR LA SÉVÉRITÉ DE L'HÉPATITE ALCOLIQUE

Plusieurs scores sont disponibles pour établir la sévérité d'une hépatite alcoolique et sont présentés dans le tableau 1.

### Score de Maddrey

Le score de Maddrey a été conçu en 1978 pour établir la

**Tableau 1. Scores utilisables dans la stéatohépatite alcoolique**

TP: temps de prothrombine; INR: International normalized ratio.

	Formule	Calculateur sur internet	Avantages	Inconvénients	Seuil de sévérité
<b>Score de Maddrey</b>	$4,6 \times (\text{TP patient (sec)} - \text{TP contrôle (sec)}) + \text{bilirubine } (\mu\text{mol/l})/17$	<ul style="list-style-type: none"> <li>www.medhyg.ch/scoredoc/content/view/full/535/%28language%29/fre-FR</li> <li>www.mdcalc.com/maddreys-discriminant-function-for-alcoholic-hepatitis</li> </ul>	Robuste	<ul style="list-style-type: none"> <li>Conversion du TP de pour cent en secondes approximative</li> <li>Fonction rénale pas prise en compte</li> </ul>	$\geq 32$
<b>MELD</b>	$9,57 \times \log(\text{créatininémie}) + 3,78 \times \log(\text{bilirubine totale}) + 11,2 \times \log(\text{INR}) + 6,43$	<ul style="list-style-type: none"> <li>www.medhyg.ch/scoredoc/content/view/full/536/%28language%29/fre-FR</li> <li>www.mayoclinic.org/meld/mayomodel7.html</li> </ul>	Prise en compte de: <ul style="list-style-type: none"> <li>La fonction rénale</li> <li>L'INR et non du TP</li> </ul>	Besoin d'un ordinateur	$\geq 18$
<b>Score de Lille</b>		www.Lillemodel.com	<ul style="list-style-type: none"> <li>Score pronostique</li> <li>Aide à définir les répondeurs à la corticothérapie</li> </ul>	Nécessite une validation dans d'autres centres que Lille	$> 0,45$



sévérité d'une stéatohépatite alcoolique. C'est un score pronostique spécifique à l'hépatite alcoolique.<sup>7</sup> Il reste à l'heure actuelle le plus utilisé, mais est limité par la nécessité de convertir le temps de prothrombine (TP) exprimé en pour cent vers un TP en secondes et ne prend pas en compte la fonction rénale qui joue un rôle pronostique majeur dans cette affection. Un score de Maddrey supérieur ou égal à 32, en présence d'une confirmation histologique, signe une forme grave de stéatohépatite alcoolique et pose l'indication à une corticothérapie.

### Score de MELD

Le score de MELD (Model for end-stage liver disease) est de plus en plus utilisé comme alternative au Maddrey.<sup>8</sup> Il est calculé par une transformation logarithmique à partir de la bilirubine totale, la créatininémie et l'INR. Des calculateurs disponibles en ligne facilitent son utilisation. Ce score, initialement développé pour prédire la survie des patients après un shunt porto-systémique intrahépatique par voie transjugulaire, a ensuite été validé dans d'autres maladies du foie et pour l'attribution de greffons en transplantation hépatique. Un score de MELD de 18 équivaut à un score de Maddrey de 32.

### Modèle de Lille

Il s'agit d'un score pronostique qui inclut six variables (dont l'évolution de la bilirubine sérique à sept jours), applicable aux patients atteints d'une hépatite alcoolique sévère et traités par corticoïdes.<sup>9</sup> Il est calculé à sept jours de l'initiation de la corticothérapie. Il identifie, avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité, le risque de mortalité à six mois chez ces patients. D'après les auteurs, un score à sept jours évocateur de non-réponse au traitement stéroïdien motive l'arrêt des corticoïdes. Il est disponible sur internet.

## PRISE EN CHARGE D'UNE HÉPATITE ALCOOLIQUE

La prise en charge de l'hépatite alcoolique inclut des mesures générales de support dans le contexte de l'insuffisance hépatique et des mesures spécifiques en fonction du degré de sévérité de la maladie. Il conviendra par ailleurs de traquer les complications infectieuses.

La stratification de la sévérité est centrale aux décisions de prise en charge. En effet, la mortalité à court terme des patients présentant une hépatite alcoolique aiguë sévère est de l'ordre de 30 à 50%, justifiant une prise en charge agressive.

### Abstinence d'alcool

L'abstinence permet une diminution des lésions hépatiques et une amélioration de la survie.<sup>1,3</sup> Une surveillance régulière des symptômes de sevrage et une substitution adéquate par benzodiazépines sont nécessaires.

### Soutien nutritionnel

La stéatohépatite alcoolique, qui complique souvent une cirrhose, est associée à une malnutrition qui aggrave le pronostic. L'efficacité d'une supplémentation calorique et

vitaminique a été évaluée dans de nombreux essais cliniques. Cabré et coll. ont démontré, dans une étude randomisée multicentrique, que l'apport de 2000 kcal/j, par nutrition entérale pendant 28 jours, apporte un bénéfice équivalent aux stéroïdes en termes de diminution de la mortalité.<sup>10</sup> L'apport calorique recommandé est de 30 kcal/kg/j sans restriction protéinée en privilégiant la voie entérale.<sup>2</sup>

### Corticothérapie

La corticothérapie réduit la réaction inflammatoire en inhibant les facteurs de transcription de la cellule de Kupffer. La corticothérapie, bien qu'inefficace dans 40% des cas, reste le traitement de choix pour un sous-groupe de patients bien défini.<sup>11</sup> En 2008, une revue systématique de la base Cochrane a inclus quinze études randomisées totalisant 721 patients et comparant l'utilisation de glucocorticoïdes au placebo.<sup>12</sup> Le critère de jugement primaire était le nombre de décès. Les études présentaient une hétérogénéité importante de la durée du suivi (une semaine à six mois), de la gravité de l'atteinte hépatique, ainsi que de la posologie et du type de corticoïde utilisé. Douze études étaient de faible qualité méthodologique. Au total, la corticothérapie ne diminuait pas la mortalité des patients, qui globalement atteignait 40%. Les analyses de sensibilité stratifiant les études selon la gravité de l'hépatite alcoolique trouvaient cependant une diminution significative de la mortalité chez les patients les plus malades.

En 2002, a été publiée une méta-analyse des données individuelles des trois dernières études randomisées contrôlées.<sup>13</sup> Les patients présentant un score de Maddrey inférieur à 32, une hémorragie digestive, une infection non contrôlée, y compris une hépatite B, une néoplasie ou une stéatohépatite non alcoolique étaient exclus de ces études. A 28 jours, le groupe traité par corticoïdes avait une mortalité inférieure de 20% en valeur absolue (nombre de patients à traiter pour éviter un décès: 5). Cet avantage persistait à une année. Cette étude montrait également une amélioration de la fonction hépatique dès la première semaine de traitement.

A la lumière des différentes études, nous proposons l'attitude suivante. En présence d'une suspicion de stéatohépatite alcoolique dans sa forme grave, tel que suggéré par un score de Maddrey égal ou supérieur à 32, une encéphalopathie hépatique, ou un score de MELD supérieur à 18, il faut effectuer une biopsie hépatique. Si celle-ci confirme le diagnostic de stéatohépatite alcoolique, une corticothérapie est instaurée pendant quatre semaines, en l'absence d'infection (ascite notamment) et de répllication virale B pouvant être majorée par les corticoïdes. Le contrôle de la bilirubine sérique au septième jour de la corticothérapie permet d'évaluer le pronostic à six mois par le calcul du score de Lille. Il est primordial d'assurer une prise en charge alcoolique en parallèle de la prise en charge hépatologique.

### Anti-TNF- $\alpha$

La production de cytokines inflammatoires est importante lors de stéatohépatite alcoolique.<sup>14,15</sup> Les anti-TNF- $\alpha$ , infliximab et étanercept, ont été étudiés dans l'hépatite alcoo-



lique au début des années 2000, seuls ou en association avec la corticothérapie.<sup>16</sup> Cette approche a été abandonnée du fait d'un excès d'infections et d'une surmortalité chez les patients recevant un anti-TNF.<sup>17</sup>

## Transplantation hépatique

La transplantation hépatique n'est envisagée qu'après une période d'abstinence de six mois au moins. En effet, la plupart des malades améliorent de façon significative leur insuffisance hépatique à l'arrêt de l'alcool, rendant la transplantation inutile.

## CONCLUSION

L'hépatite alcoolique aiguë est une maladie grave. Sa forme la plus sévère, définie par un score de Maddrey supérieur à 32 ou la coexistence d'une encéphalopathie hépatique, est grevée d'une haute mortalité. Le bénéfice de survie induit par la corticothérapie n'est présent que lorsque le diagnostic de stéatohépatite est histologiquement

prouvé. L'accent doit être mis sur l'abstinence complète d'alcool. Il faut être également attentif au soutien nutritionnel. Il est important de dépister et de traiter rapidement toute infection concomitante. ■

### Implications pratiques

- > En présence d'une stéatohépatite alcoolique aiguë sévère confirmée par une biopsie hépatique, la corticothérapie pendant 28 jours est indiquée et permet une diminution de moitié de la mortalité. Ce traitement ne peut être introduit qu'en l'absence de contre-indications (infection non contrôlée, répllication virale B)
- > L'abstinence d'alcool est centrale à la prise en charge. Elle permet une diminution des lésions hépatiques et une amélioration de la survie
- > L'apport calorique recommandé est de 30 kcal/kg/j sans restriction protéinée et en privilégiant la voie entérale

## Bibliographie

- 1 \*\* Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360:2758-69.
- 2 O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:14-32;quiz 3.
- 3 O'Shea RS, McCullough AJ. Treatment of alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis* 2005;9:103-34.
- 4 Naveau S, Giraud V, Borotto E, et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;25:108-11.
- 5 Rongey C, Kaplowitz N. Current concepts and controversies in the treatment of alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:6909-21.
- 6 Mandrekar P, Szabo G. Signalling pathways in alcohol-induced liver inflammation. *J Hepatol* 2009;50:1258-66.
- 7 Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193-9.
- 8 Dunn W, Jamil LH, Brown LS, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41:353-8.
- 9 \* Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348-54.
- 10 \* Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: A multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000;32:36-42.
- 11 Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2003;38:1363-9.
- 12 Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, et al. 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;27:1167-78.
- 13 \*\* Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL, 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;36:480-7.
- 14 Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000;343:1467-76.
- 15 Tilg H, Jalan R, Kaser A, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38:419-25.
- 16 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.
- 17 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.

\* à lire

\*\* à lire absolument