



CHU Amiens Picardie

Hépatite Alcoolique Aigue Sévère

Diagnostic et Prise en Charge

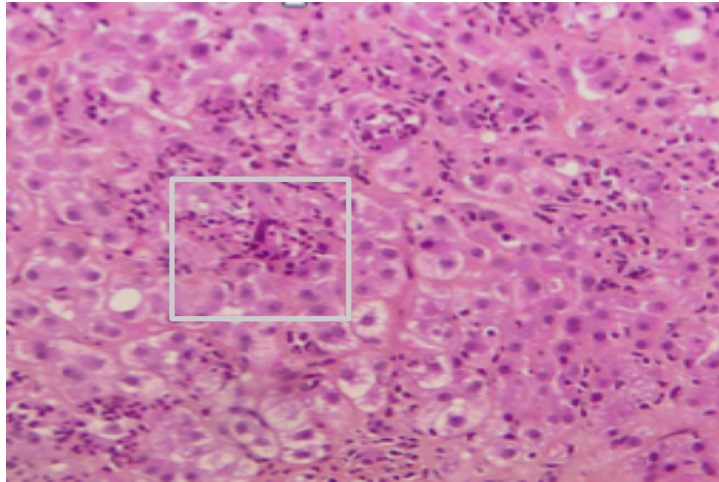
Professeur Eric NGUYEN KHAC
CHU Amiens Picardie



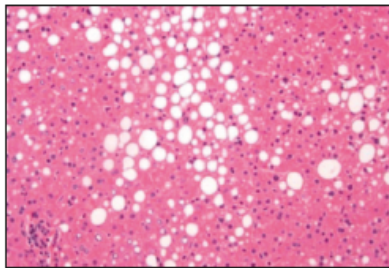
SMMAD 2019 Tanger

Hépatite Alcoolique : Une inflammation aigüe au cours d'une histoire naturelle de l'ALD

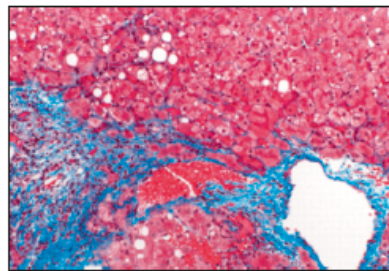
CHU Amiens, Pr D Chatelain (Anapath)



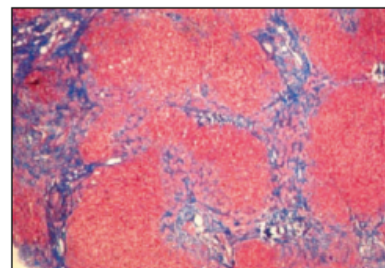
Hépatite alcoolique 18-20%



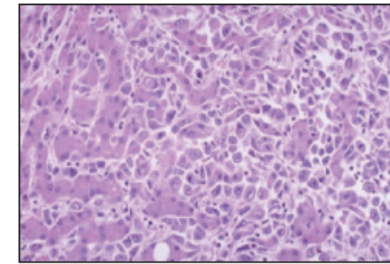
Stéatose
90-95%



Fibrose
10-15%



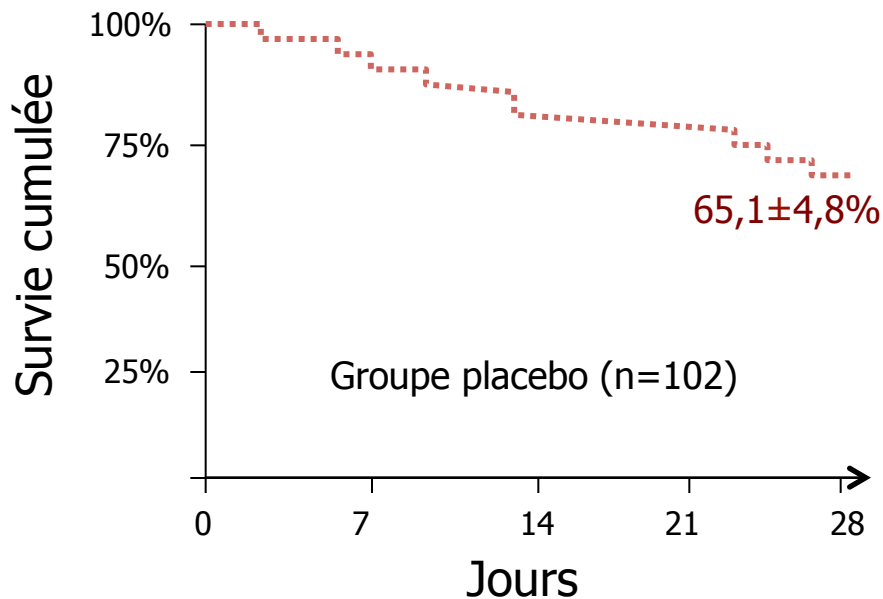
Cirrhose
8-20%



CHC
3-10%

Hépatite Alcoolique : Evaluation du pronostic histoire naturelle (groupe placebo)

Score de Maddrey ≥ 32 patients à Risque de décès
(TP (malade, Seconde) – TP (témoins)) $\times 4,6 + \text{Bili}/17 > 32$



Méta-analyses Groupes placebo (DF \geq 32)	Mortalité J28
Daures et al, GCB 1991	44%
Christensen et al, Gut 1995	39%
Mathurin et al, J Hepatol 2002	34,9%
Rambaldi et al, APT 2008	37%
Mathurin et al, Hepatology 2003	35,9%

Mathurin et al, J Hepatol 2002

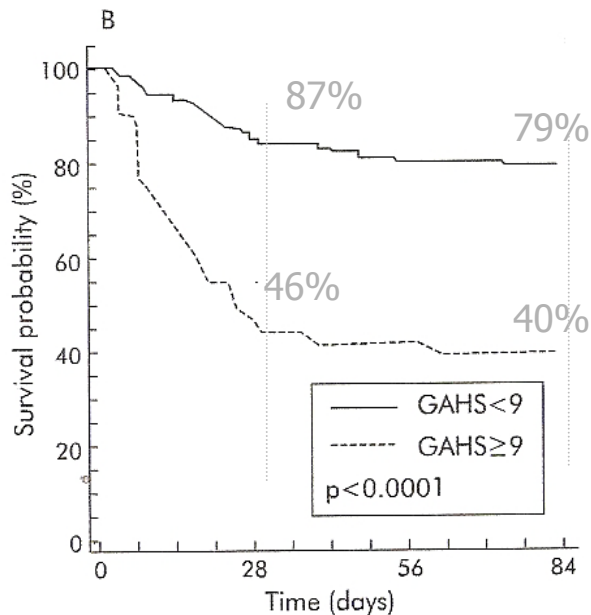
Surmortalité de l'HAA à 28 jours

Autres scores pronostiques de l'HA

GAHS

(Glasgow Alcoholic Hepatitis Score)

Seuil ≥ 9



Forrest et al, Gut 2005

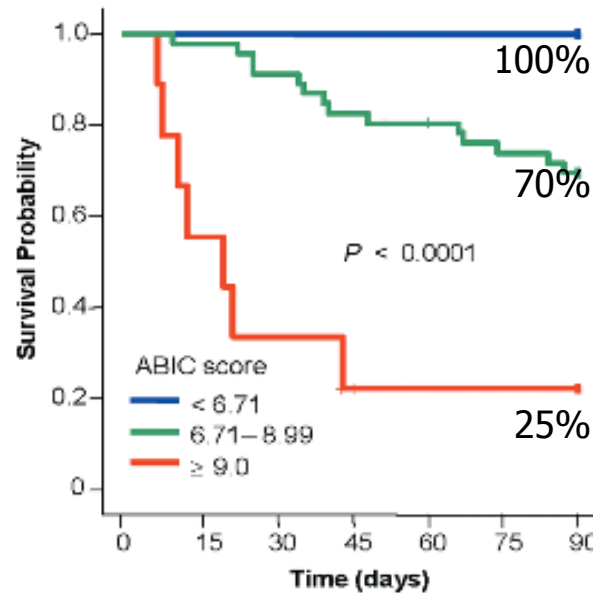
ABIC

(Age, Bili, INR, Creat)

Seuil < 6,71

6,71-9

≥ 9

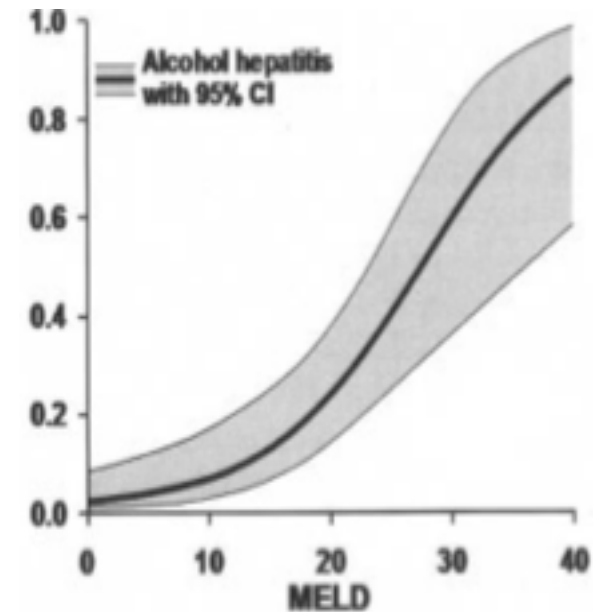


Dominguez. Am J Gastro 2008

MELD

(INR, Bili, Creat)

Seuil 18 à 20



Seth. BMC Gastroenterol 2002

Dunn. Hepatology 2005

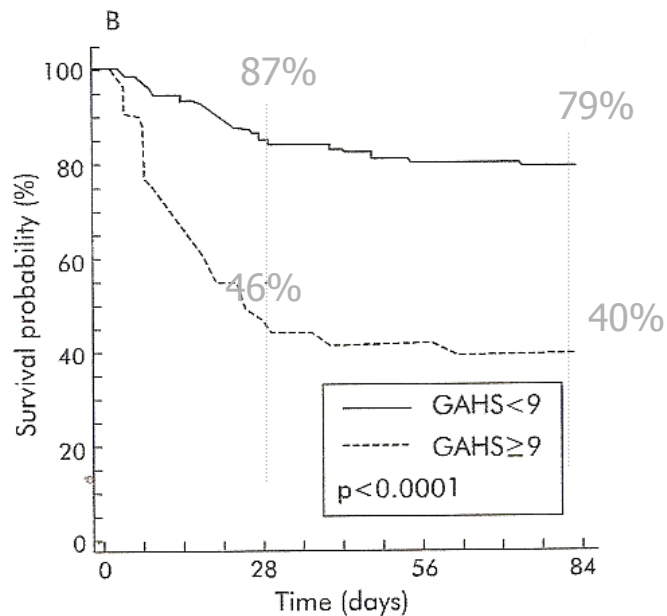
Srikujera, J Hepatol 2005

Soultati, World j Gastro 2006

Glasgow Alcoholic Hepatitis Score : GAHS

241 patients alcooliques
Bilirubine > 80 μ mol
non traités, Ø PBH

Groupe validation : 195



Forrest et al, Gut 2005

Seuil GAHS ≥ 9

	1 point	2 points	3 points
Age	< 50	> 50	-
GB (G/L)	< 15	> 15	-
Urée mmol/L	< 5	> 5	-
Rapport de TQ (patient/ témoin)(sec.)	< 1,5	1,5-2,0	> 2,0
Bilirubine μ mol/L	< 125	125-250	> 250

Performances diagnostiques

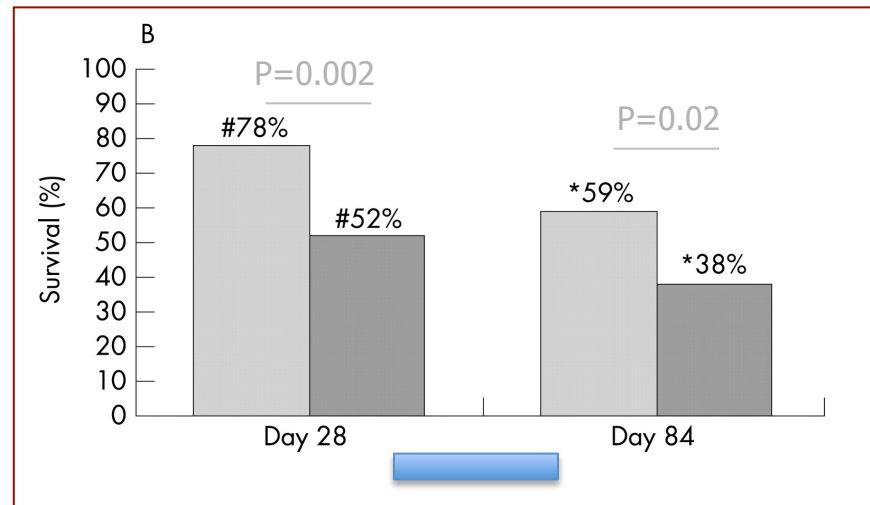
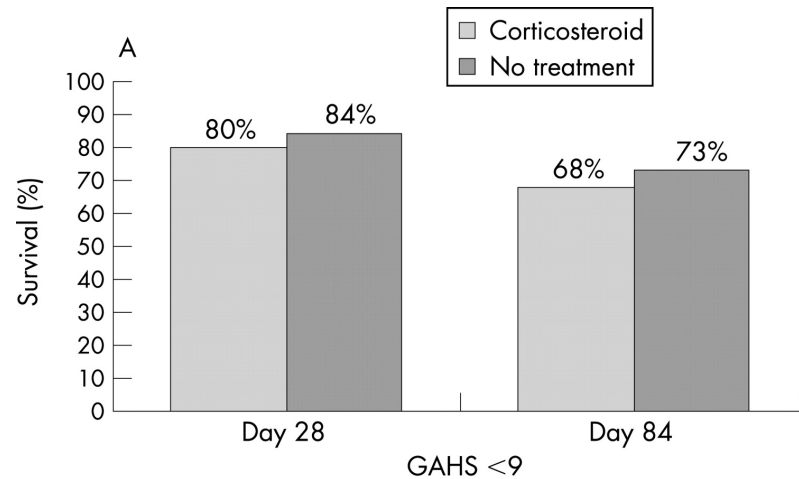
	Survie	Sen	Spé	Accuracy
GAHS ≥ 9	J28	54 %	89 %	81 %
Maddrey ≥ 32	J28	82 %	39 %	49 %
GAHS ≥ 9	J84	43 %	90 %	75 %
Maddrey ≥ 32	J84	79 %	40 %	53 %

GAHS identifie les patients bénéficiant de la corticothérapie

225 patients, alcool >50g/j
Bilirubine > 80 μ mol/L

Analyse :117 patients

- DF ≥ 32
- GAHS
- traités par corticoïdes

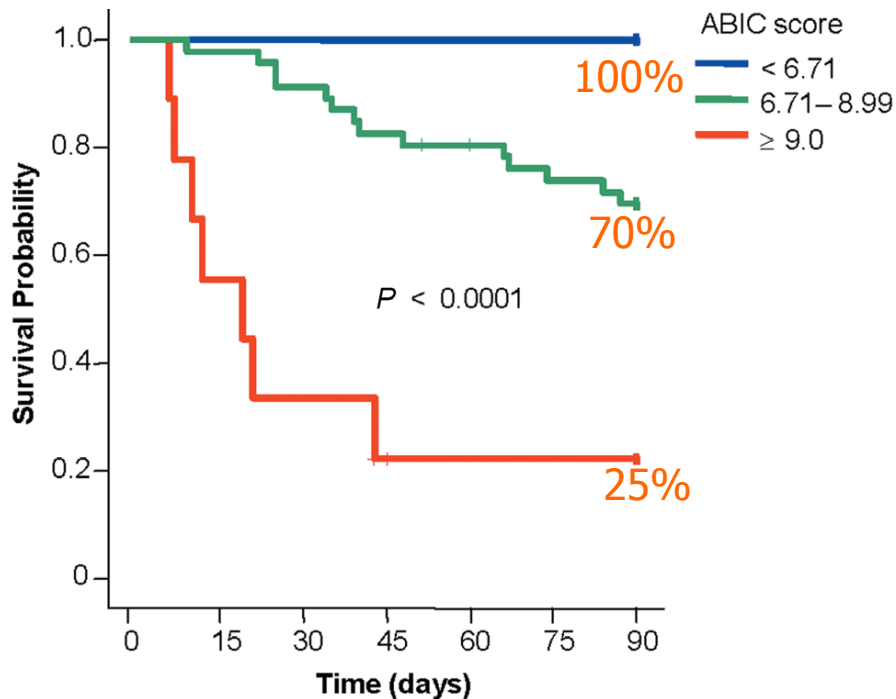


Score ABIC

$$(\mathbf{A}ge \times 0,1) + (\mathbf{B}ili \times 0,08) + (\mathbf{I}NR \times 0,8) + \mathbf{C}réat \times 0,3)$$

103 pts, OH > 60g/j, PBH, 46% traités Corticoïdes
 J90: 20% mortalité,
Groupe validation: 80 patients

- ABIC FDR indépendant DC₉₀
- ABIC > modèle Lille (p=0.0002)
- HTP Ø FDR DC multivariée



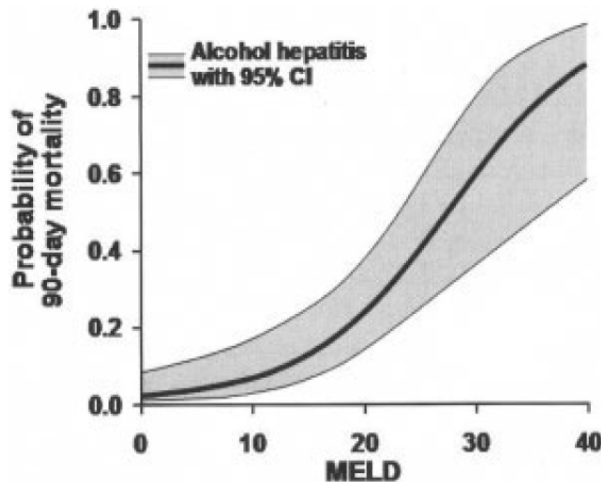
- **AUROC** **0,82 [0,73-0,91]**
- **AUROC_{J7}** **0,85 [0,75-0,94]**

	AUROC	
	Eval.	Valid.
ABIC	0,82	0,81
DF	0,70*	0,80
MELD	0,76	0,80
GAHS	0,75	0,81

*P=0,045

MELD et HAA

	n	MELD	Mortalité	Sens.	Spec.	AUROC
Seth, BMC Gastroenterol 2002	34	>11	J30	86	81	0,82
Dunn, Hepatology 2005	73	>22	J30	75	75	0,83
		>21	J90	75	75	0,86
Srikujera, J Hepatol 2005	202	>18	Hospit.	85	84	0,89
Soultati, World j Gastroenterol 2006	34	>30	J30	100	93,7	0,97
		>19	J90	60	60	0,76

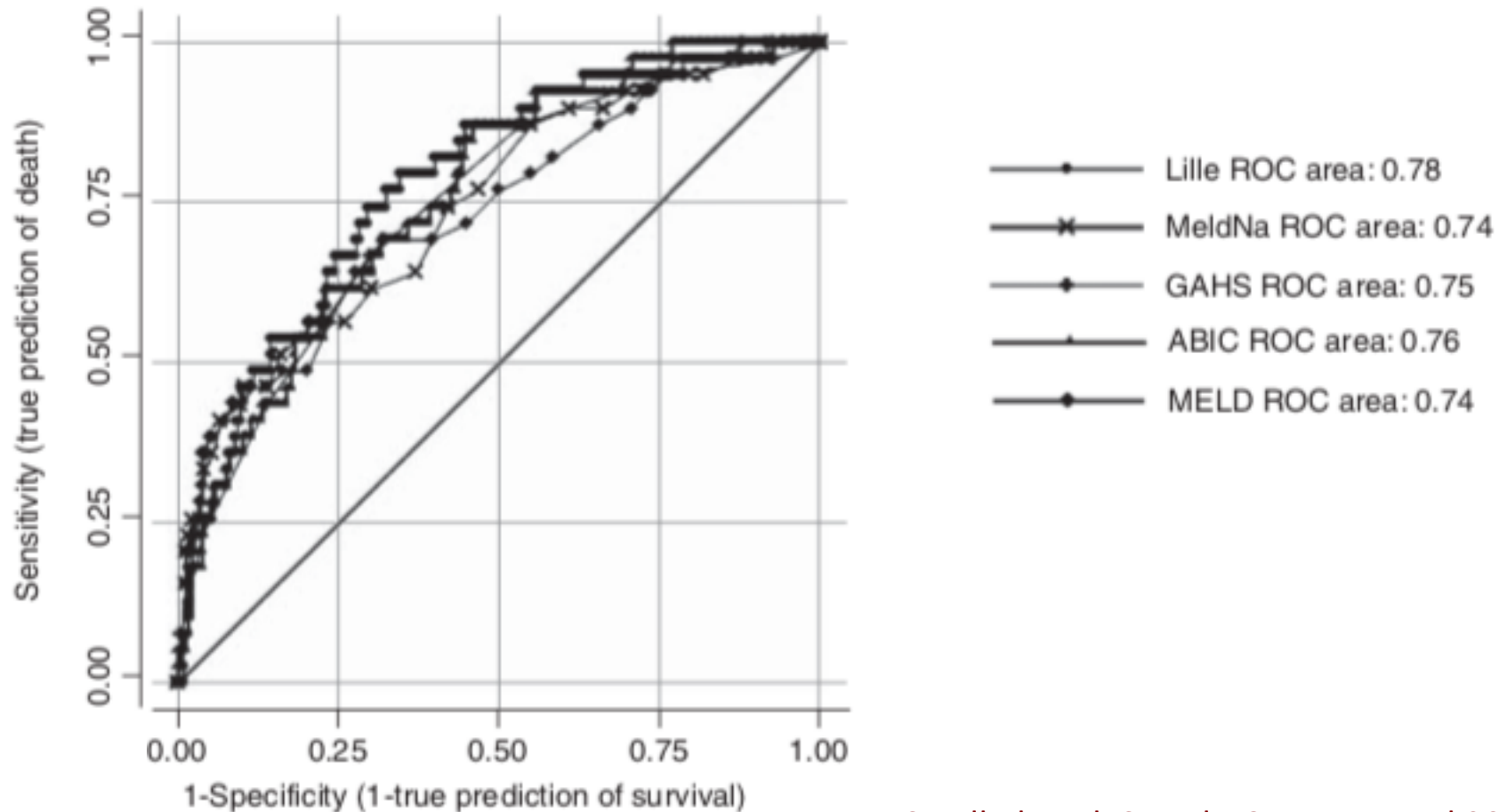


Seuil de sévérité?

Le seuil de 18 à 20 semble le mieux validé

Comparaison indépendante des scores pronostiques HA : pas de différence !

274 patients Hépatite alcoolique (code 70.1)
Mortalité : J28 16% - J84 27% - J180 40%



Comparaison indépendante des scores pronostiques HA : pas de différence !

Performance des tests calculés à J0

Score	AUROC	Std. Err	95% CI		Sensitivity*	Specificity*	PPV*	NPV*
28-day mortality								
MELD	0.74	0.05	0.65	0.83	0.69	0.68	0.26	0.93
MELD-Na	0.74	0.04	0.66	0.83	0.90	0.39	0.19	0.96
GAHS	0.75	0.04	0.66	0.83	0.67	0.70	0.27	0.93
Lille Model	0.78	0.04	0.70	0.86	0.79	0.66	0.27	0.95
ABIC	0.76	0.04	0.69	0.84	0.92/0.44	0.32/0.86	0.18/0.33	0.96/0.90
84-day mortality								
MELD	0.70	0.04	0.62	0.78	0.63	0.70	0.37	0.87
MELD-Na	0.69	0.04	0.61	0.77	0.81	0.40	0.27	0.89
GAHS	0.72	0.04	0.65	0.79	0.59	0.72	0.37	0.87
Lille Model	0.77	0.03	0.71	0.84	0.76	0.69	0.41	0.91
ABIC	0.76	0.03	0.69	0.82	0.92/0.37	0.34/0.87	0.28/0.43	0.94/0.83
180-day mortality								
MELD	0.67	0.04	0.60	0.74	0.60	0.71	0.44	0.82
MELD-Na	0.65	0.04	0.57	0.72	0.76	0.41	0.33	0.82
GAHS	0.69	0.04	0.62	0.76	0.54	0.72	0.43	0.80
Lille Model	0.75	0.03	0.68	0.81	0.68	0.69	0.46	0.85
ABIC	0.72	0.03	0.65	0.79	0.85/0.35	0.35/0.87	0.33/0.51	0.86/0.77

Maddrey non disponible (pas de TP (sec))

Sandhal et al. Scand J Gastroenterol 2011

Comparaison indépendante des scores pronostiques HA : pas de différence !

Meilleure performance des tests calculés à J7

Score	AUROC	Std. Err	95% CI		Sensitivity*	Specificity*	PPV*	NPV*
28-day mortality								
MELD	0.82	0.04	0.74	0.90	0.79	0.73	0.35	0.95
MELD-Na	0.83	0.04	0.75	0.91	0.90	0.49	0.24	0.96
GAHS	0.80	0.04	0.72	0.88	0.83	0.62	0.31	0.95
Lille Model	0.75	0.04	0.66	0.83	0.79	0.65	0.27	0.95
ABIC	0.80	0.04	0.71	0.88	0.92/0.51	0.31/0.85	0.19/0.38	0.96/0.91
84-day mortality								
MELD	0.77	0.04	0.70	0.85	0.68	0.75	0.45	0.88
MELD-Na	0.79	0.04	0.71	0.86	0.85	0.51	0.34	0.92
GAHS	0.77	0.03	0.70	0.84	0.75	0.65	0.43	0.88
Lille Model	0.75	0.04	0.67	0.82	0.76	0.69	0.41	0.91
ABIC	0.78	0.03	0.71	0.85	0.95/0.44	0.35/0.87	0.31/0.50	0.96/0.84
180-day mortality								
MELD	0.74	0.04	0.66	0.81	0.61	0.76	0.52	0.82
MELD-Na	0.74	0.04	0.67	0.81	0.82	0.53	0.42	0.87
GAHS	0.73	0.04	0.66	0.80	0.70	0.67	0.51	0.82
Lille Model	0.72	0.04	0.65	0.79	0.68	0.69	0.46	0.85
ABIC	0.74	0.04	0.67	0.82	0.90/0.37	0.36/0.86	0.37/0.53	0.90/0.77

Comparaison indépendante des scores pronostiques HA : pas de différence !

Performance des tests calculés à J0

Score	AUROC	Std. err	95% CI	Sensitivity*	Specificity*	PPV*	NPV*
a, Admission (n = 71)							
30-day mortality							
MELD	0.79	P=ns	0.62–0.95	0.80	0.79	0.38	0.96
DF	0.71			1.00	0.36	0.20	1.00
GAHS	0.75			0.90	0.59	0.27	0.94
ABIC	0.71			1.00/0.60	0.20/0.80	0.17/0.33	1.00/0.92
MELD-Na	0.68			0.30	0.82	0.22	0.88
UKELD	0.56			0.90	0.43	0.21	0.96
90-day mortality							
MELD	0.84	P=ns	0.71–0.96	0.86	0.84	0.57	0.96
DF	0.74			1.00	0.39	0.29	1.00
GAHS	0.78			0.93	0.63	0.38	0.97
ABIC	0.78			1.00/0.64	0.21/0.84	0.24/0.50	1.00/0.91
MELD-Na	0.76			0.43	0.86	0.43	0.86
UKELD	0.68			0.93	0.46	0.30	0.96

71 patients Hépatite alcoolique (histologie)

Mortalité : J30 14% - J90 20%

Papastergiou et al. APT 2014

Comparaison indépendante des scores pronostiques HA : pas de différence !

Performance des tests calculés à J7

Score	AUROC	Std. err	95% CI	Sensitivity*	Specificity*	PPV*	NPV*
b, Day 7 from admission (n = 63)							
30-day mortality							
MELD	0.84	0.084	0.68–1.00	0.60	0.87	0.43	0.93
DF	0.85	0.058	0.74–0.96	1.00	0.48	0.24	1.00
GAHS	0.77	0.070	0.63–0.91	0.60	0.70	0.25	0.91
ABIC	0.74	0.092	0.54–0.90	0.80/0.30	0.46/0.93	0.20/0.43	0.94/0.89
MELD-Na	0.78	0.090	0.61–0.96	0.40	0.93	0.40	0.92
UKELD	0.69	0.106	0.48–0.89	0.50	0.69	0.21	0.89
90-day mortality							
MELD	0.86	0.062	0.73–0.98	0.50	0.88	0.50	0.88
DF	0.84	0.054	0.73–0.94	1.00	0.51	0.33	1.00
GAHS	0.79	0.061	0.67–0.91	0.64	0.74	0.37	0.89
ABIC	0.75	0.077	0.58–0.88	0.79/0.29	0.49/0.95	0.28/0.57	0.90/0.57
MELD-Na	0.83	0.068	0.69–0.96	0.36	0.91	0.50	0.85
UKELD	0.77	0.084	0.60–0.93	0.57	0.72	0.33	0.87

71 patients Hépatite alcoolique (histologie)

Mortalité : J30 14% - J90 20%

Papastergiou et al. APT 2014

Comparables : GAHS, Maddrey, MELD, ABIC

Score favorable
=
Survie très favorable

Performances comparables : scores pronostiques J0

	Day 28 survival (%)	Day 84 survival (%)	
DF <32 (n = 23)	100	91	
MELD <18 (n = 22)	100	91	
ABIC <9 (n = 139)	91	78	
GAHS <9 (n = 86)	95	87	
DF <32; GAHS <9 (n = 20)	100	95	P = 0.24 HR 0.44 (0.11, 1.74)
DF ≥32; GAHS <9 (n = 66)	94	85	
MELD <18; GAHS <9 (n = 19)	100	95	P = 0.26 HR 0.45 (0.11, 1.80)
MELD >18; GAHS <9 (n = 65)	94	85	
ABIC <9; GAHS <9 (n = 76)	95	87	P = 0.97 HR 1.04 (0.14, 7.86)
ABIC >9; GAHS <9 (n = 8)	100	90	

	AUROC for 28-day outcome	AUROC for 90-day outcome	Sens/Spec at 90 days	Likelihood ratios (±) at 90 days
GAHS				
Admission	0.79 (0.73, 0.85)	0.75 (0.68, 0.82)	67%/78%	3.05/0.42
Peak	0.81 (0.75, 0.87)	0.76 (0.69, 0.82)	75%/69%	2.42/0.36
DF				
Admission	0.78 (0.71, 0.84)	0.73 (0.66, 0.79)	89%/23%	1.16/0.48
Peak	0.79 (0.73, 0.85)	0.74 (0.68, 0.81)	93%/17%	1.12/0.41
MELD				
Admission	0.82 (0.75, 0.87)	0.74 (0.67, 0.80)	94%/20%	1.17/0.30
Peak	0.83 (0.76, 0.88)	0.76 (0.70, 0.82)	96%/17%	1.16/0.24
ABIC				
Admission	0.79 (0.72, 0.85)	0.71 (0.63, 0.77)	34%/89%	3.09/0.74
Peak	0.82 (0.76, 0.87)	0.74 (0.67, 0.80)	45%/89%	4.09/0.62

Sens, Sensitivity; Spec, Specificity.

Peak values: highest value of each score during the first week of hospitalisation.

182 patients Hépatite alcoolique
Mortalité : J30 18% - J90 31%

Lafferty et al. APT 2013

Comparables : GAHS, Maddrey, MELD, ABIC

Performances comparables : scores pronostiques J0

	AUROC for 28-day outcome	AUROC for 90-day outcome	Sens/Spec at 90 days	Likelihood ratios (±) at 90 days
GAHS				
Admission	0.79 (0.73, 0.85)	0.75 (0.68, 0.82)	67%/78%	3.05/0.42
Peak	0.81 (0.75, 0.87)	0.76 (0.69, 0.82)	75%/69%	2.42/0.36
DF				
Admission	0.78 (0.71, 0.84)	0.73 (0.66, 0.79)	89%/23%	1.16/0.48
Peak	0.79 (0.73, 0.85)	0.74 (0.68, 0.81)	93%/17%	1.12/0.41
MELD				
Admission	0.82 (0.75, 0.87)	0.74 (0.67, 0.80)	94%/20%	1.17/0.30
Peak	0.83 (0.76, 0.88)	0.76 (0.70, 0.82)	96%/17%	1.16/0.24
ABIC				
Admission	0.79 (0.72, 0.85)	0.71 (0.63, 0.77)	34%/89%	3.09/0.74
Peak	0.82 (0.76, 0.87)	0.74 (0.67, 0.80)	45%/89%	4.09/0.62

Sens, Sensitivity; Spec, Specificity.

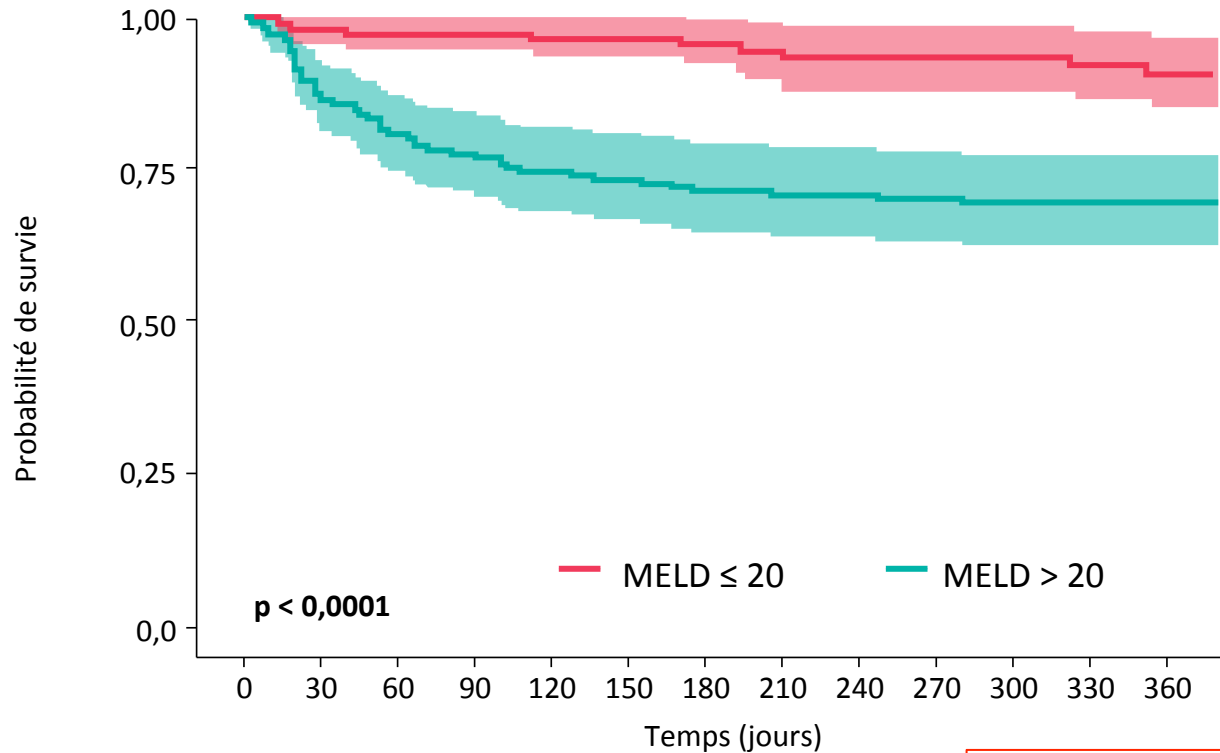
Peak values: highest value of each score during the first week of hospitalisation.

alcoholic hepatitis: Evaluation of severity

Score	Bilirubin	PT/INR	Creatinine/urea	Leucocytes	Age	Albumin
Maddrey DF*	1er score et encore le plus utilisé					
MELD	+	+	+	-	-	-
GAHS	+	+	+	+	+	-
ABIC	+	+	+	-	+	+

L'hépatite alcoolique non sévère est associée à un risque de mortalité de 10 % : nécessité d'une nouvelle terminologie

Suivi prospectif 255 HA : 100 non-sévères (MELD \leq 20) et 155 sévères (MELD $>$ 20)



Mortalité à 1 mois
Formes modérées = 3 %
Formes sévères = 13,6 %

Mortalité à 3 mois
Formes modérées = 3 %
Formes sévères = 22,6 %

Mortalité à 1 an
Formes modérées = 10,4 %
Formes sévères = 31,4 %

➔ **Formes modérées d'hépatite alcoolique : risque de mortalité de 10 % à 1 an**

Score de Maddrey : définit la sévérité de l'hépatite alcoolique

Consommation alcool + ictère moins de 3 mois
Altération de la fonction hépatique



Score de Maddrey ≥ 32
 $4,6 \times (TQ_{\text{patient}} - TQ_{\text{témoin}}) + \text{bilirubine en } \mu\text{mol/l} / 17$

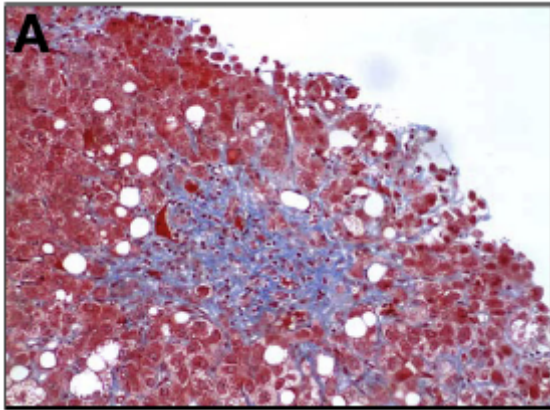


Biopsie Hépatique
recommandée

Score histologique pronostique : AHHS system

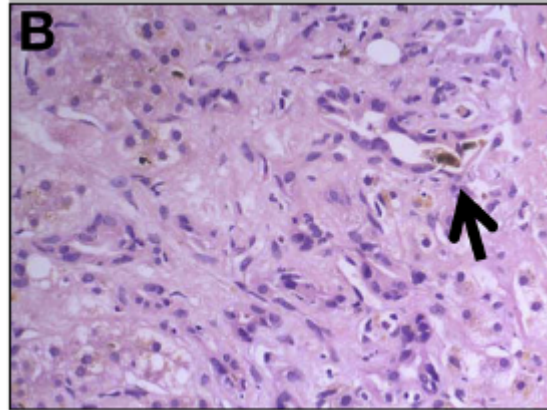
4 Signes histologiques prédictifs de la survie à J90

Fibrose



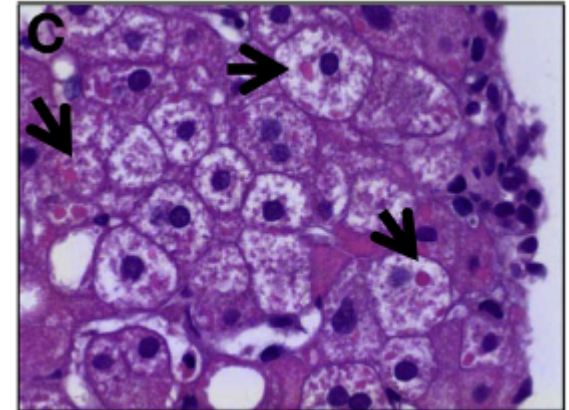
OR **11,82** (1,38-100,82), p=0,02

Bouchon biliaire



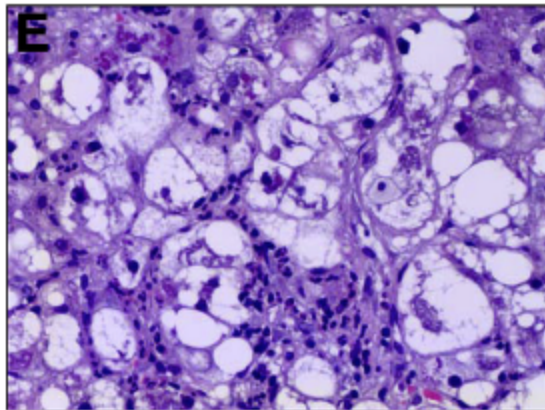
OR **5,08** (1,53-16,78), p=0,008

Megamitochondrie



OR **0,13** (0,03-0,47), p=0,002

PNN



OR **0,12** (0,04-0,36), p<0,001

121 patients : groupe construction
109 patient : groupe validation

Altamirano et al. Gastroenterology 2014

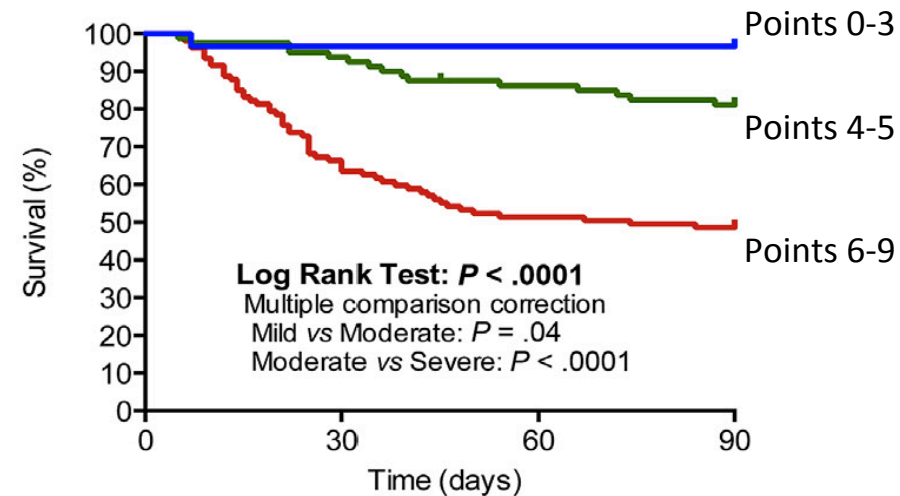
Score histologique pronostique : AHHS system

Score pronostique histologique AHHS system

	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

Prédiction survie à J90 AHHS system

A



Mild (0-3)	30	29	29	29
Moderate (4-5)	80	75	68	65
Severe (6-9)	107	68	55	52

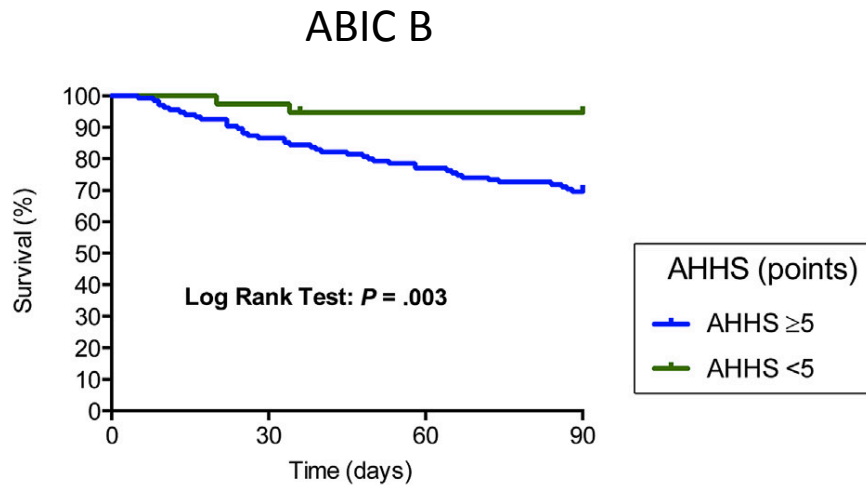
AUC 0,77 (0,71-0,83)

AHHS system vs. MELD et ABIC

AHHS ne fait pas mieux

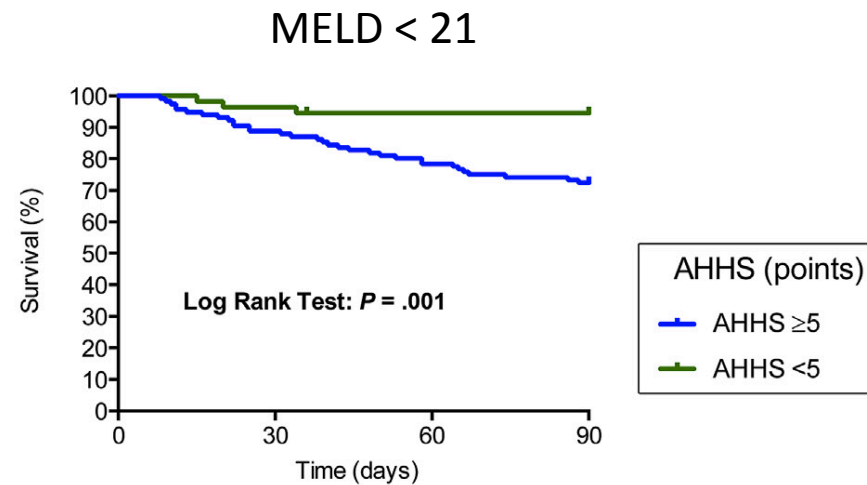
AHHS system vs. MELD $p=(ns)$ et AHHS vs. ABIC ($p=ns$)

A



AHHS ≥ 5	38	37	36	36
AHHS < 5	135	117	104	94

B



AHHS ≥ 5	55	53	52	52
AHHS < 5	116	103	91	84

Accès à la biopsie trans jugulaire

Severe acute Alcoholic hepatitis in France in 2008: a nationwide survey results (AFEF, ANGH, SNFMI)
Nguyen-Khac et al, J Hepatol 2010

Evaluation and management of Alcoholic hepatitis: A Survey of current practices
Morgan et al, Hepatology 2009



Biopsie hépatique
Réalisée : 34%



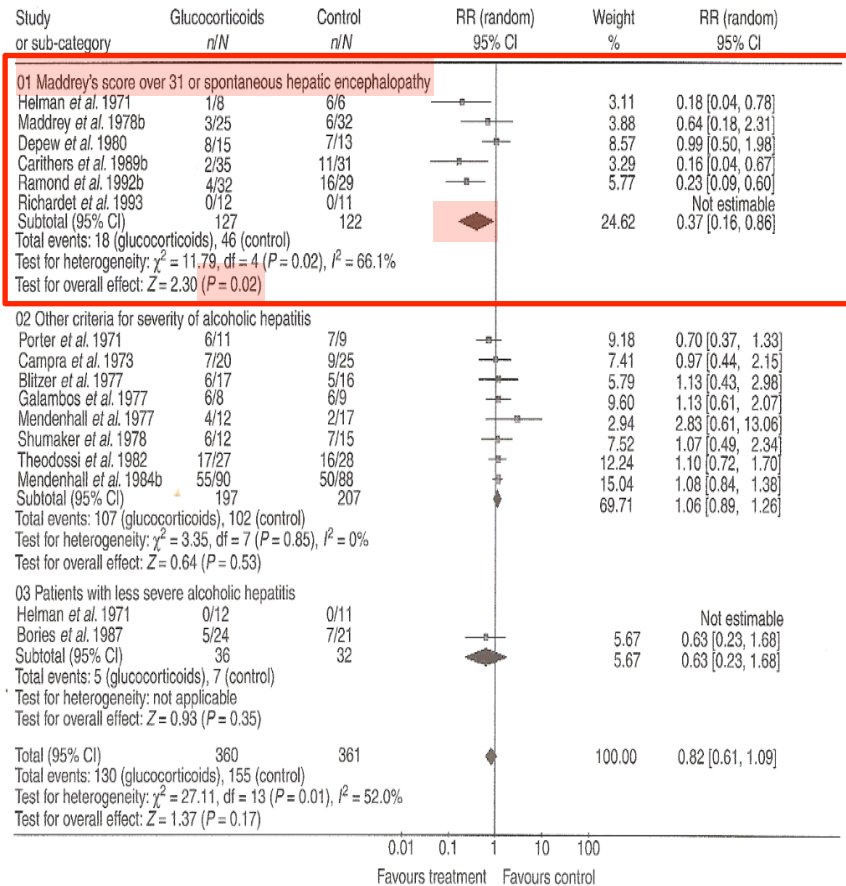
Biopsie hépatique

Jamais réalisée	62%
Parfois réalisée	30%
Toujours réalisée	8%

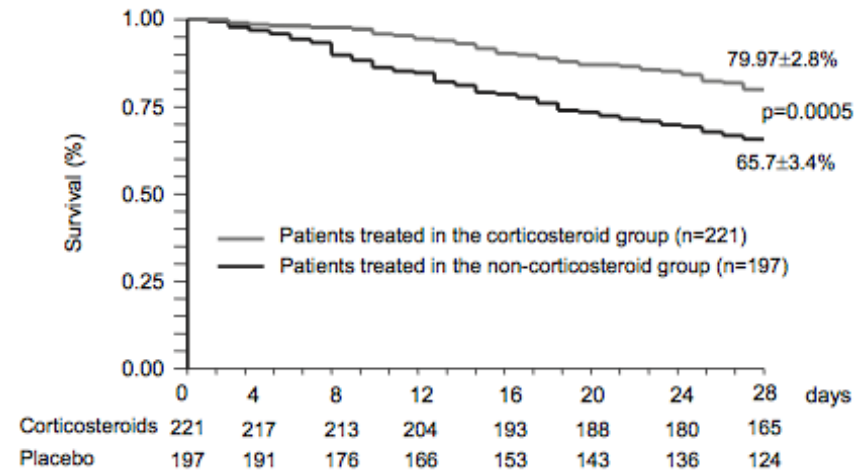
→ En soins courants, le diagnostic d'HAA sévère est clinique dans 2/3 des cas

Corticoïdes : le standard de l'HAA

Meta analyse par extraction



Meta analyse à données individuelles de 5 essais randomisés



Facteurs indépendants de survie

	HR (IC95%)	p
Corticoïdes	0,43 (0,27-0,70)	0,005
Maddrey JO	1,02 (1,01-1,03)	0,006
Globules blancs JO	1 (1 – 1,0001)	0,004
Lille Modèle	6,62 (3,09 – 14,15)	<0,00001
Encéphalopathie JO	2,07 (1,27 – 3,35)	0,003

Corticoïdes : traitement de 1^{ère} ligne de l'HAA

Meta analyse à données individuelles

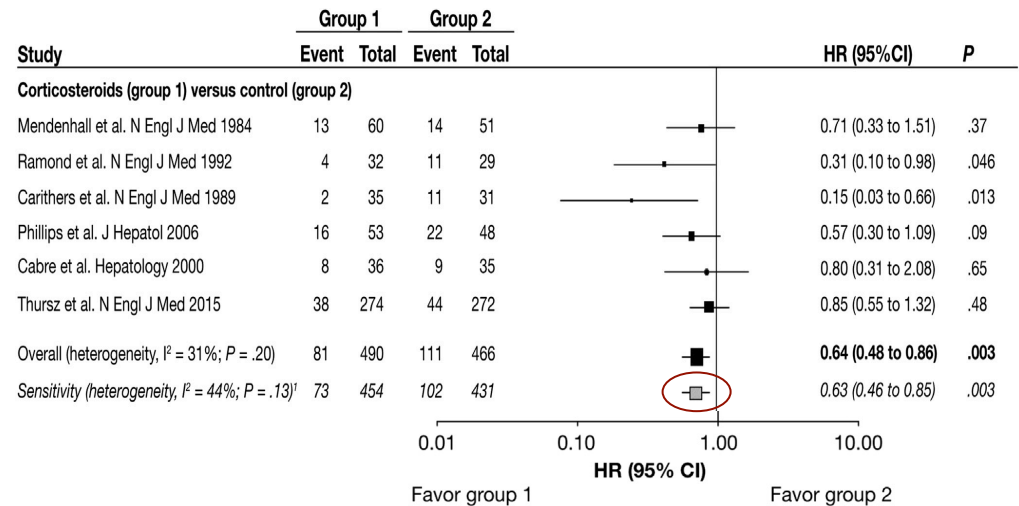
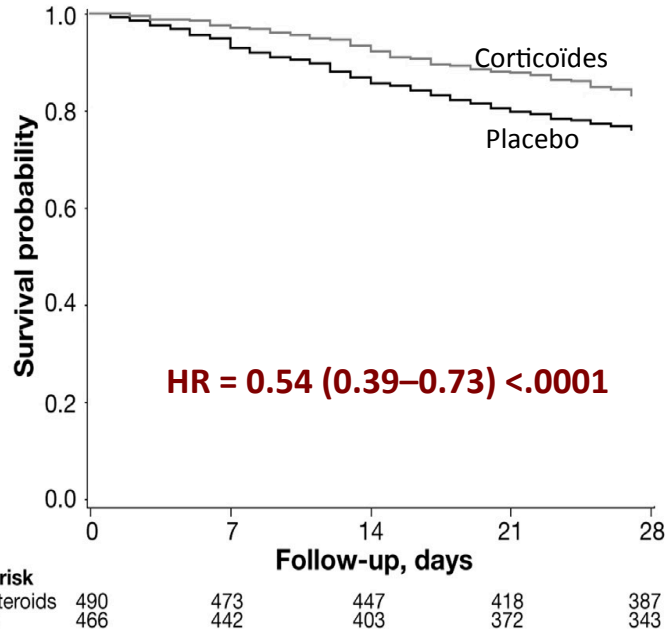
11 essais, 211 patients

Meilleure survie à J28

Corticoïdes vs. Placebo

5 essais, 885 patients

A



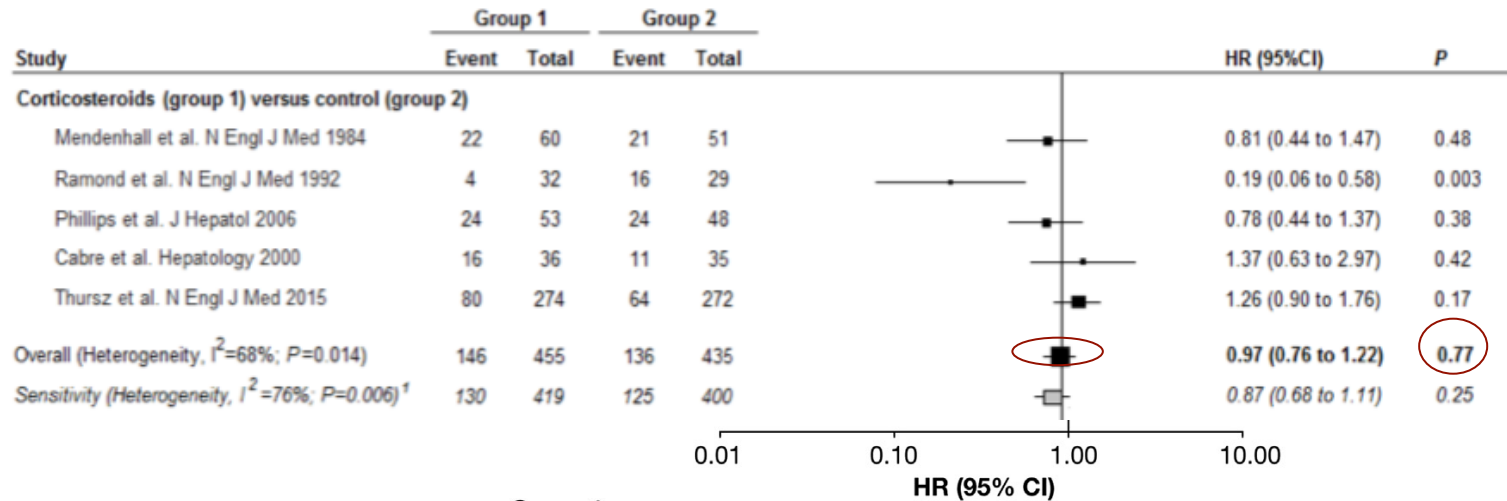
NNT = 13

Meta analyse à données individuelles

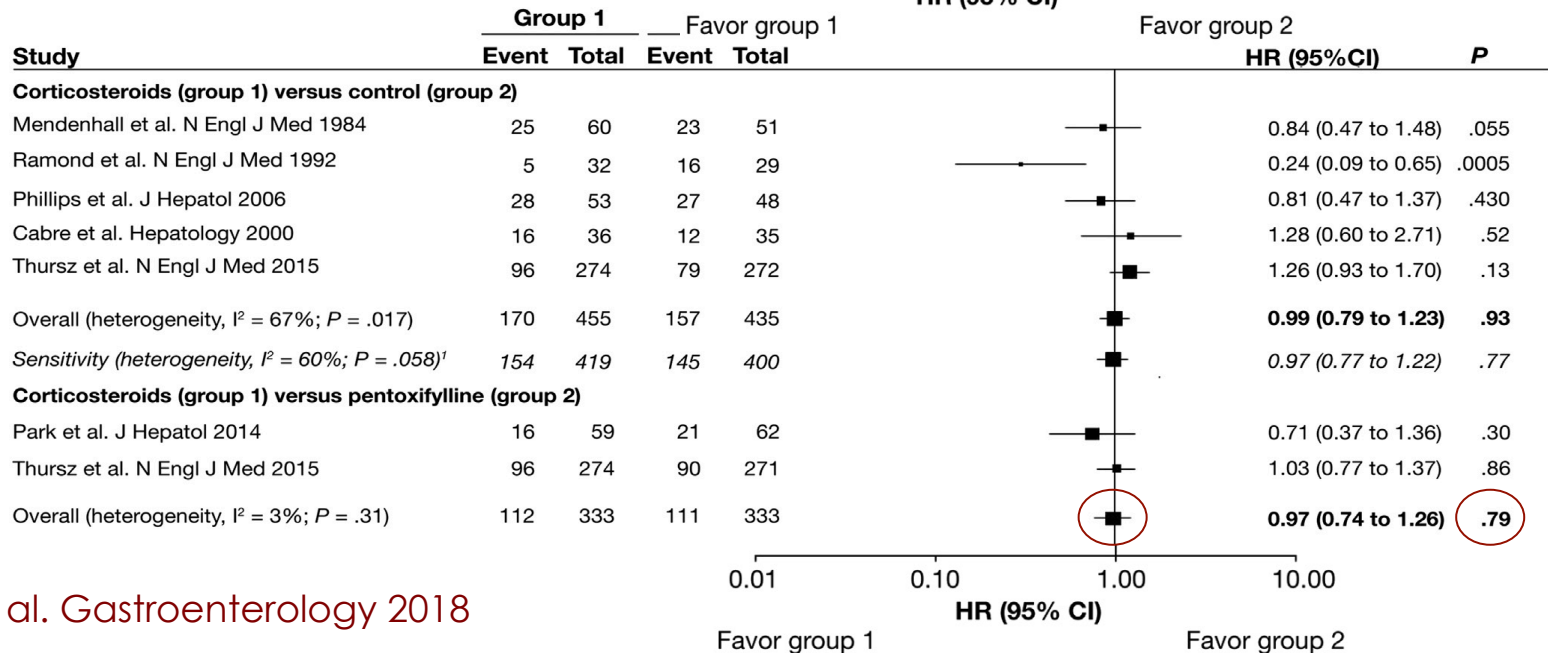
Pas de différence de survie à M3 et M6

Corticoïdes vs. Placebo

M3



M6



STOPAH trial : Corticoïdes ou pentoxifylline ?

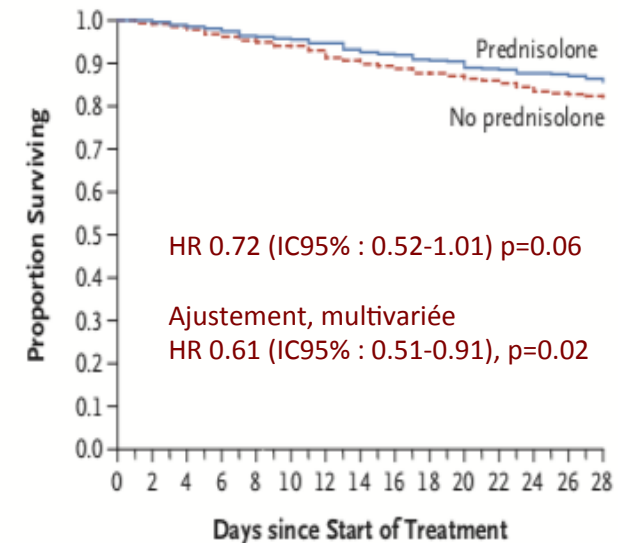
Etude en 4 bras (plan factoriel) sur **1092 sujets traités** par corticoïdes, pentoxifylline ou leur combinaison
 → Seule la corticothérapie améliore la survie J28

Table 3. Analysis of Factors Associated with Mortality at 28 Days.*

Variable	Univariate Analysis†		Multivariate Analysis‡	
	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 phosphatase	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

Pas de
Biopsie hépatique

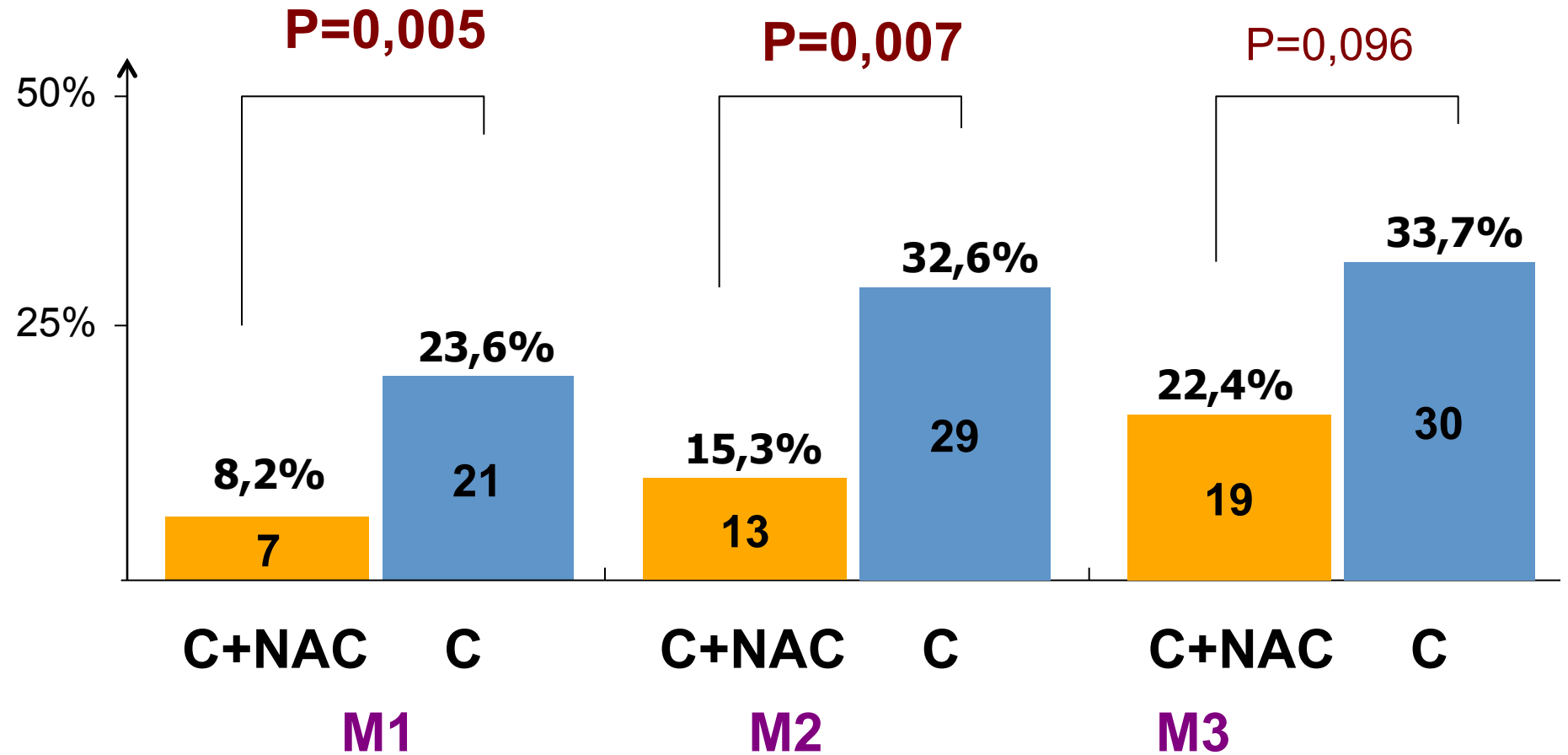
A Prednisolone vs. No Prednisolone



No. at Risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Prednisolone	543		514		483		459		427						
No prednisolone	546		523		494		468		450						

Association 1^{ère} ligne : Corticoïdes + N-acétylcystéine

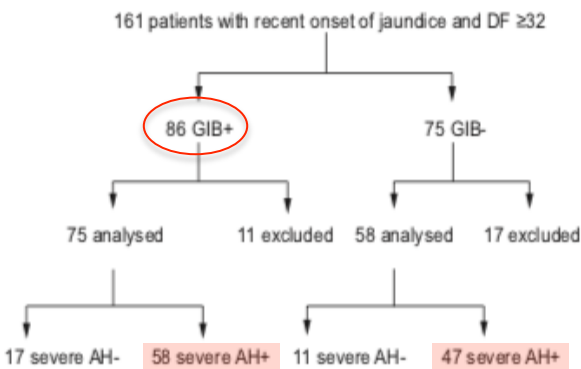


→ Recommendation grade B2 (Guidelines ALD EASL 2012 et 2018)

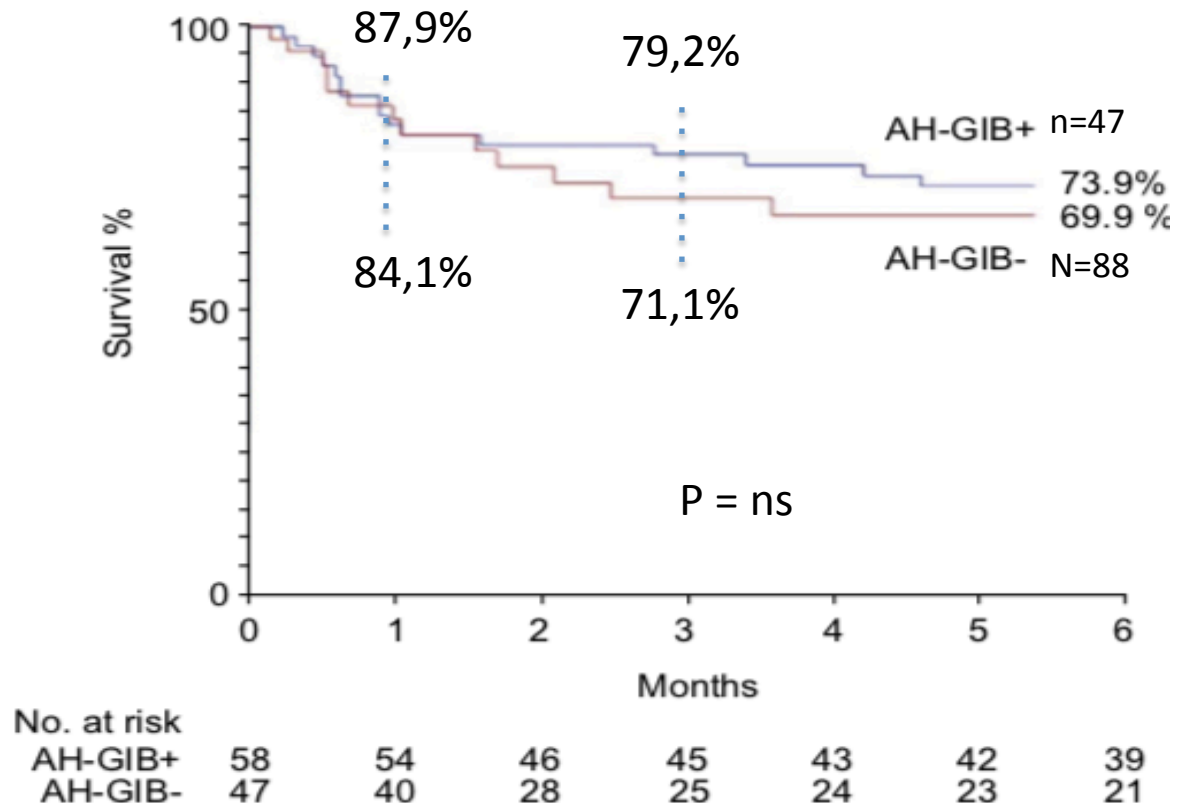
Nguyen-Khac et al. NEJM 2011

HAA et Hémorragie Digestive

53% des HAA ont une HD
Même pronostic après traitement Cs

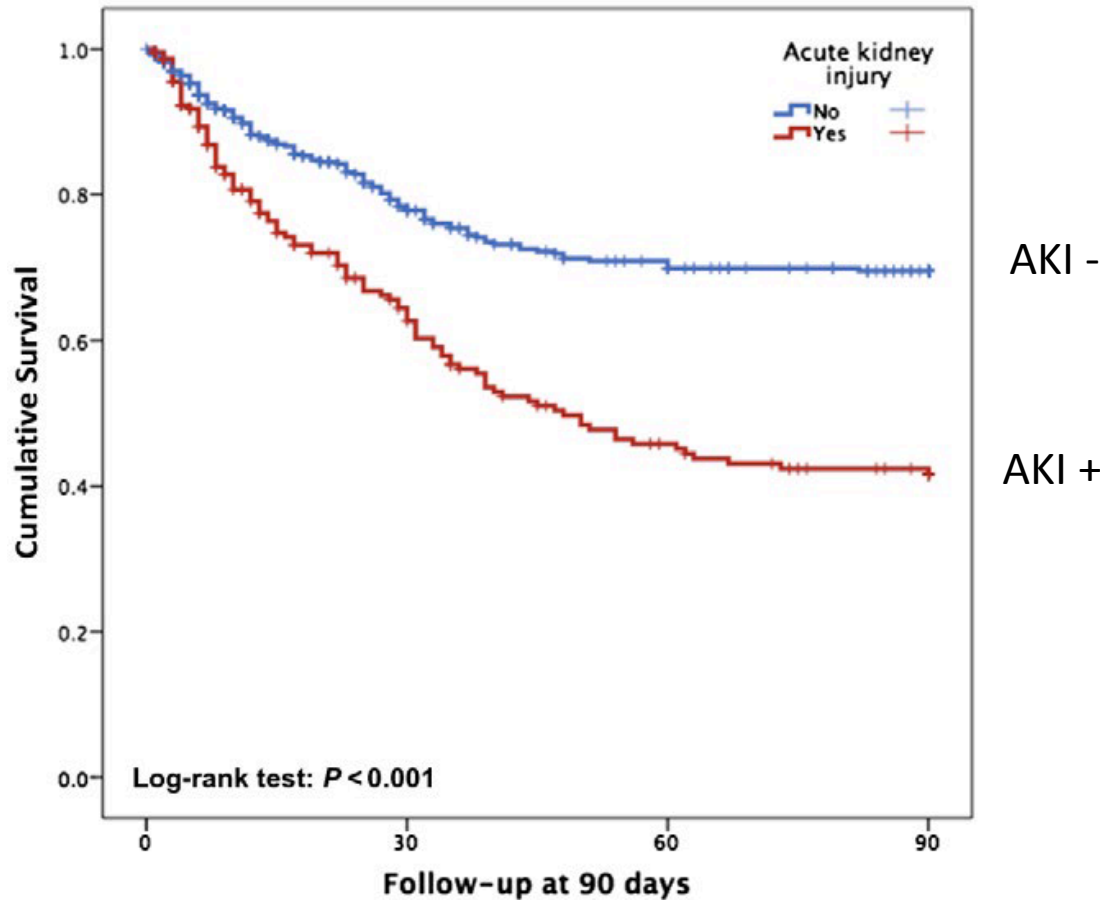


Etude rétrospective
monocentrique



Insuffisance rénale (AKI)

→ cause de mortalité dans l'HAA



32% d'AKI
cohorte d'HAA

AKI -

AKI +

AKI

Augmentation Créatinine

- >50% créatinine ou
- > 0,3 mg/dL / baseline

Insuffisance rénale et HAA

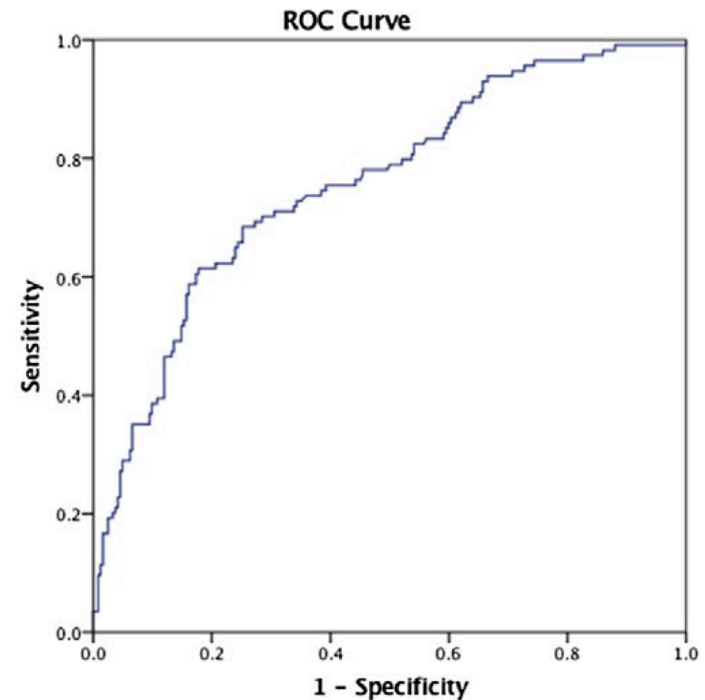
AKI-AH Risk score

Analyse Multivariée

	OR	95% CI	P Value	Value
Model 1*				
GF ^a			0.12	12.7
R ²				0.24
HE (yes)	2.78	1.57-4.90	<0.001	
SIRS (yes)	1.99	1.16-3.44	0.01	
MELD score	1.11	1.07-1.15	<0.001	

390 : groupe construction

383 : groupe validation



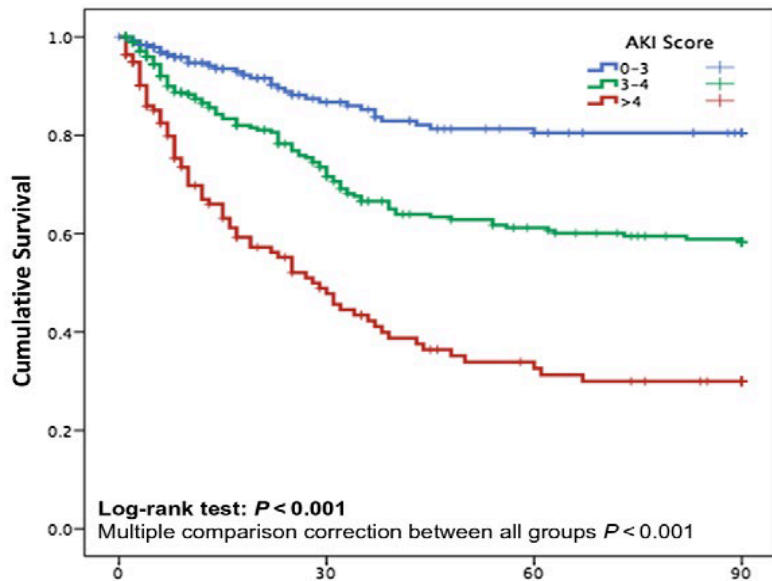
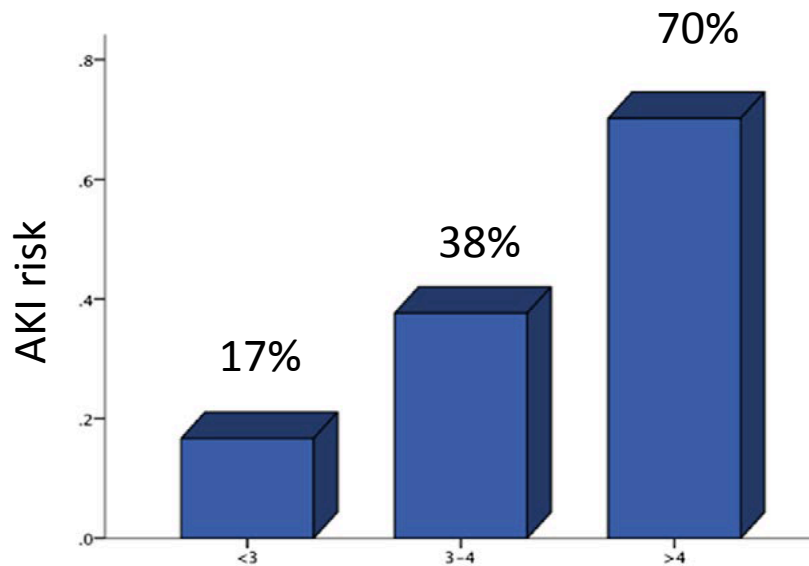
Test cohort, n = 390
 AUROC 0.76, 95% CI 0.70-0.81
 P < 0.001

$$\text{AKI-AH Risk Score} = \text{MELD} * (\text{LN}[1.109]) + \text{HE} * (\text{LN}[2.775]) + \text{SIRS} * (\text{LN}[1.993])$$

Insuffisance rénale et HAA

AKI-AH Risk score

$$\text{AKI-AH Risk Score} = \text{MELD}^*(\text{LN}[1.109]) + \text{HE}^*(\text{LN}[2.775]) + \text{SIRS}^*(\text{LN}[1.993])$$



AKI-AH Risk Score	AKI: Test Cohort	
	No	Yes
<3	83% (150)	17% (30)
3-4	62% (73)	38% (44)
>4	30% (17)	70% (40)

Chi-square and linear-by-linear association P values < 0.001 .

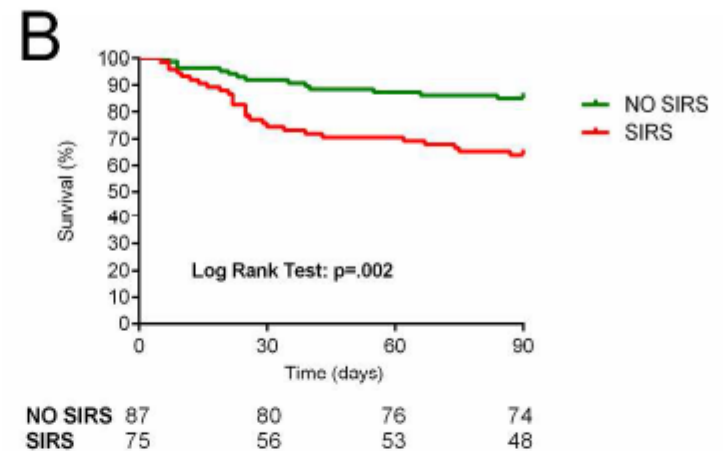
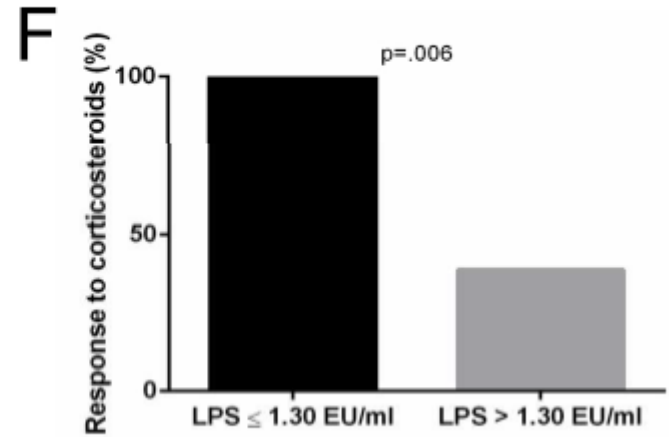
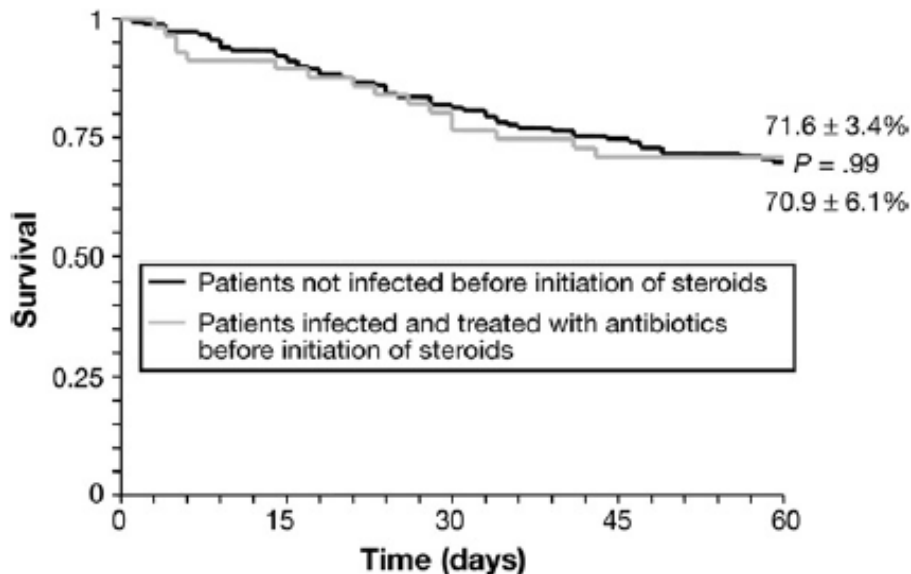
AKI Score	Follow-up at 90 days		
	No	Yes	Unknown
<3 (n = 255)	232	224	224
3-4 (n = 287)	224	201	196
>4 (n = 138)	80	67	65

Risque infectieux et hépatite alcoolique

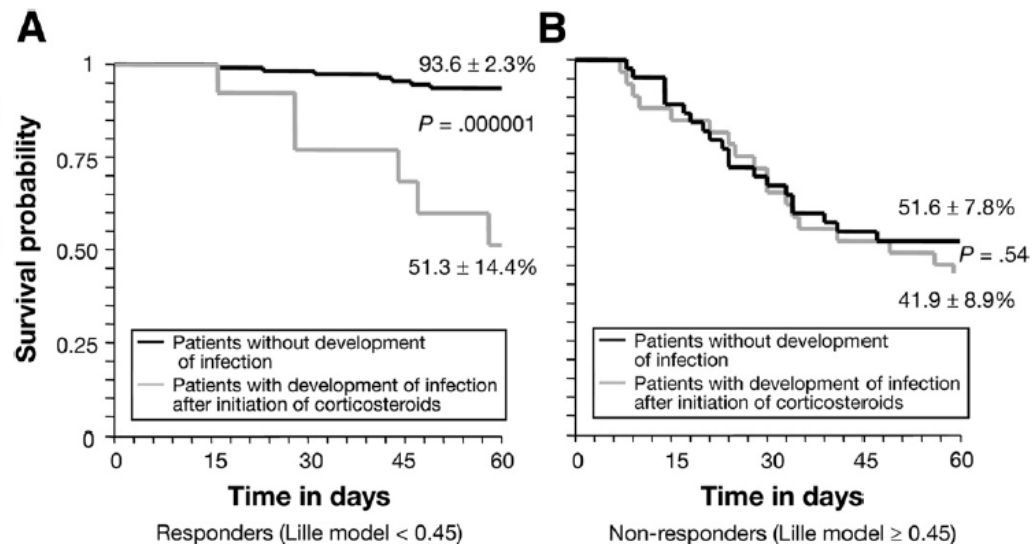
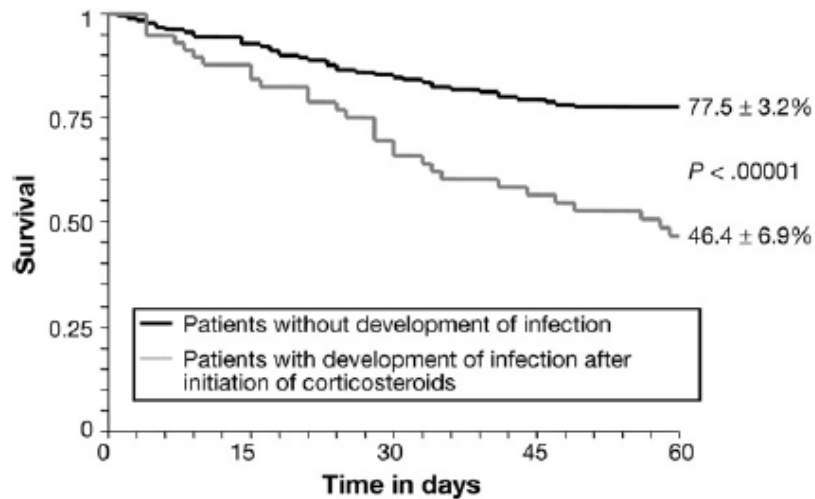
25% de patients infectés à l'admission

Bilan infectieux systématique:

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



Risque infectieux et hépatite alcoolique



L'infection après le début de la corticothérapie est un déterminant majeur de la survie

11,1% des patients corticosensibles développent une infection contre 42,6% des patients corticorésistants.

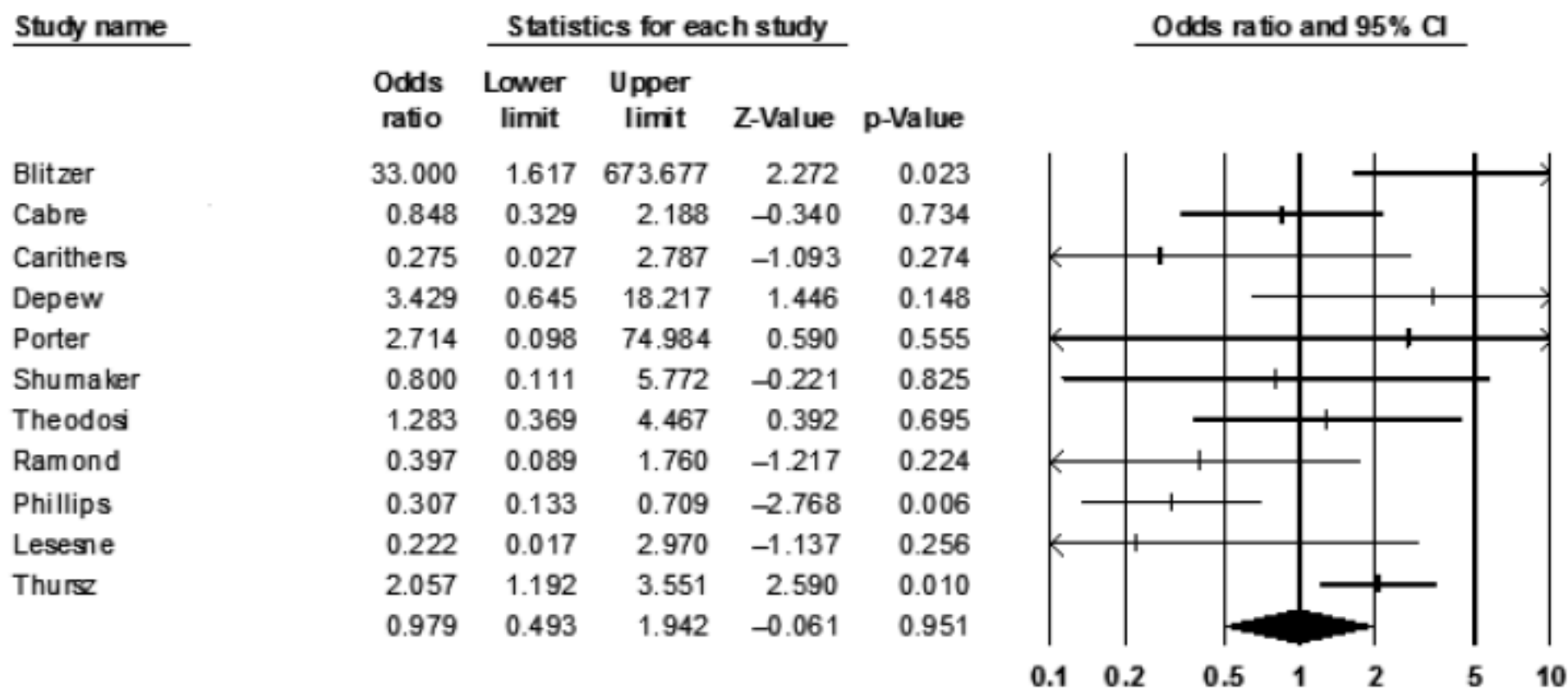
Place de l'antibiothérapie prophylactique?

Meta analyse Infection/corticoides

1060 patients (20% infections de novo)

Corticoides 113/528 (21.4%) vs. Placebo (18.7%)

OR: 0.98 (IC 95%: 0.49- 1.94)



Infections fongiques

(8/528 (gpe corticoides) vs. 1/534 (gpe controle), P = 0.02)

HMOUD et al. Liver Int 2016

Infections et Hépatite Alcoolique sévère

Infections à baseline : 25,6%

Avant Corticoïdes

ILA 44,4%

PNO 31,7%

Urine 11,2%

FDR (multivarié)

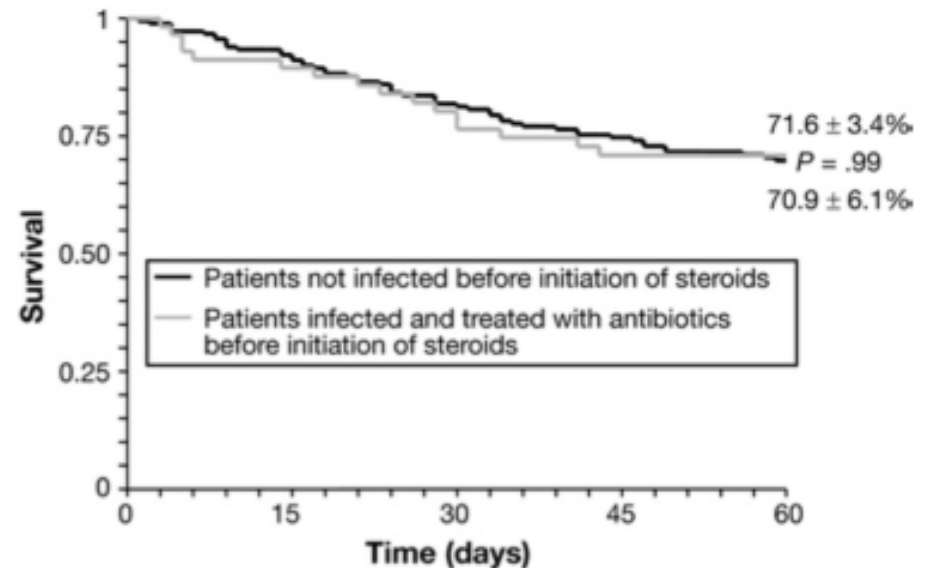
CRP

OR 1,011, $p=0,009$

Antibiotiques



Survie idem infectés vs non infectés



Prélèvements systématiques

Infections et Hépatite Alcoolique sévère

Incidence Infections sous corticoïdes (J14 médiane) : 23,7%
(9,7% pendant – 13,5% après)

Corticoïdes



Après Corticoïdes

ILA 28,1%

PNO 40,3%

Urine 17,5%

FDR (multivarié)

Lille model

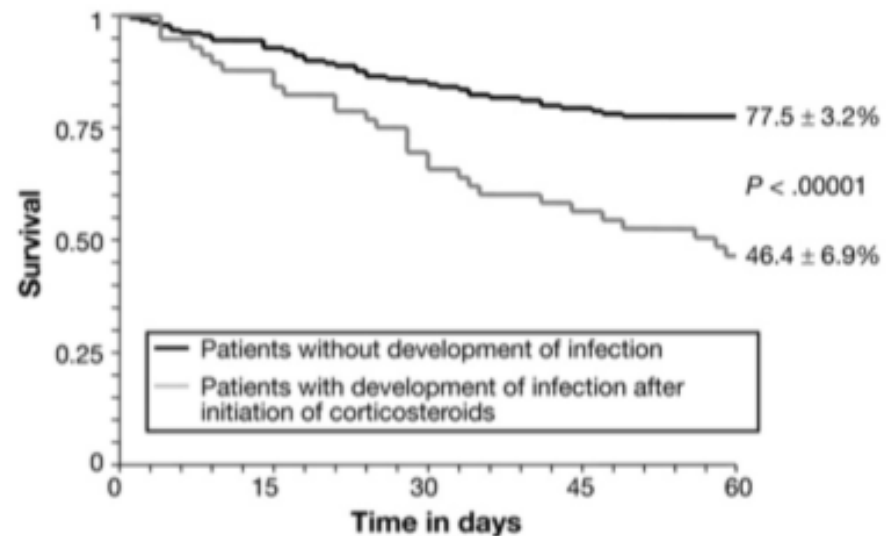
OR 11,14, $p=0,0002$

Réponse au traitement = moins d'infections

Lille < 0,45 : 11,1 % d'infection

Lille > 0,45 : 42,5 % d'infection

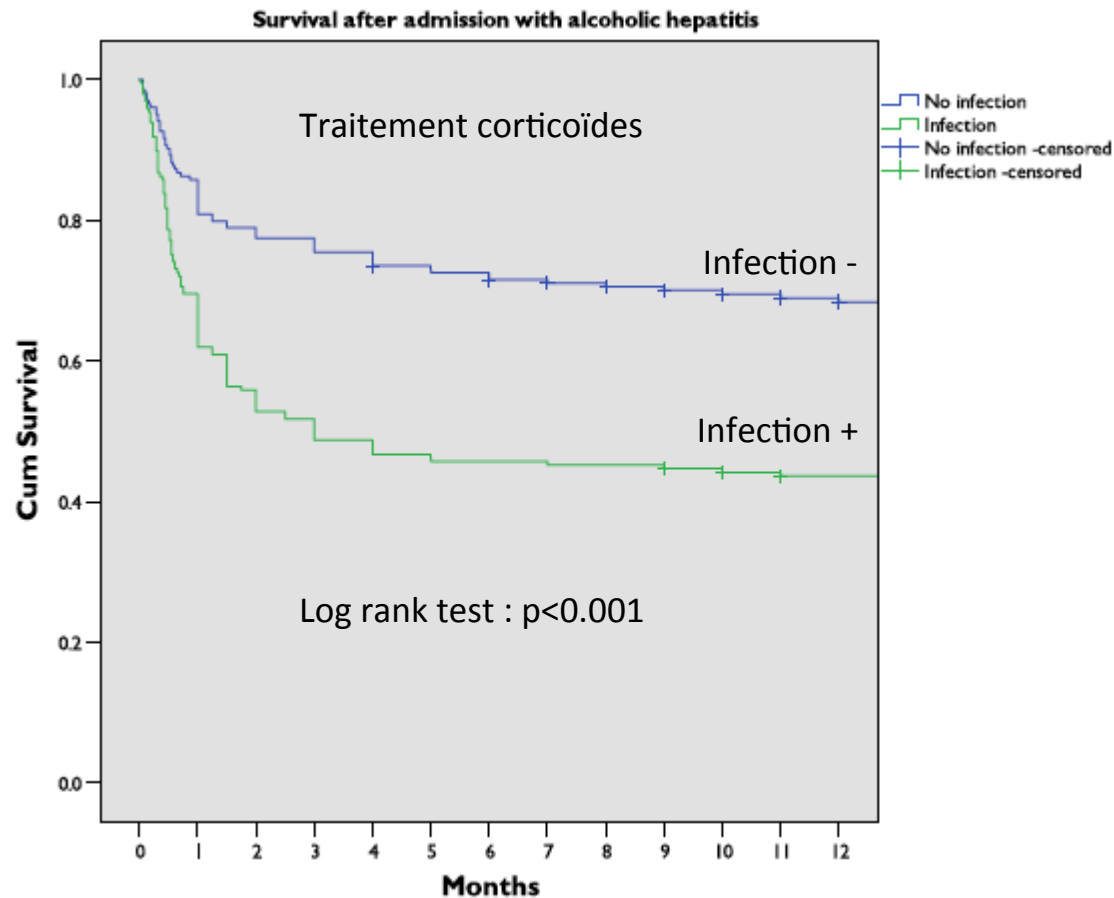
Survie mauvaise infectés vs non infectés



L'infection : FDR indépendant de mortalité, HAA traitée par Cs

404 HAA, étude multicentrique
rétrospective

Infections = **49%**
Baseline : 17,6% - Corticoïdes : 31,7%



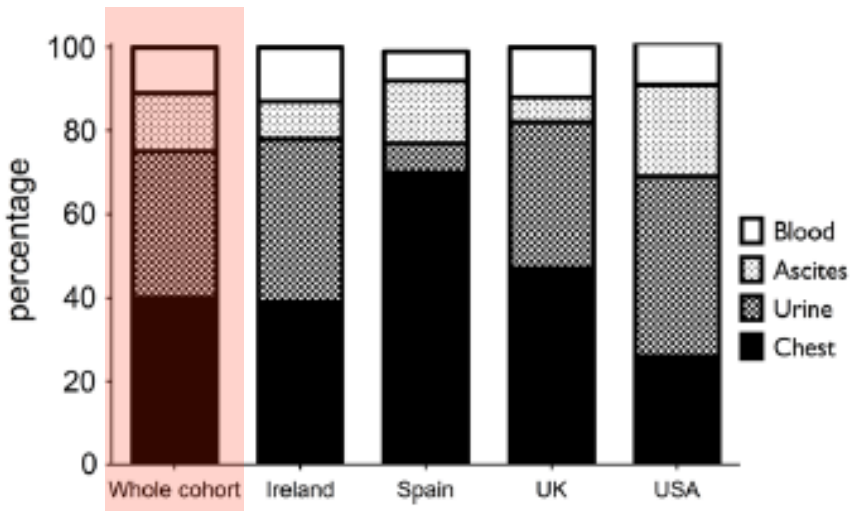
Sites et types d'infection

Poumons : 40%
 Urines : 35%
 Ascite : 14%
 Bactériémie : 11%

E. Coli : 27%
 Enterobacter : 25%
 BG+ : 18%

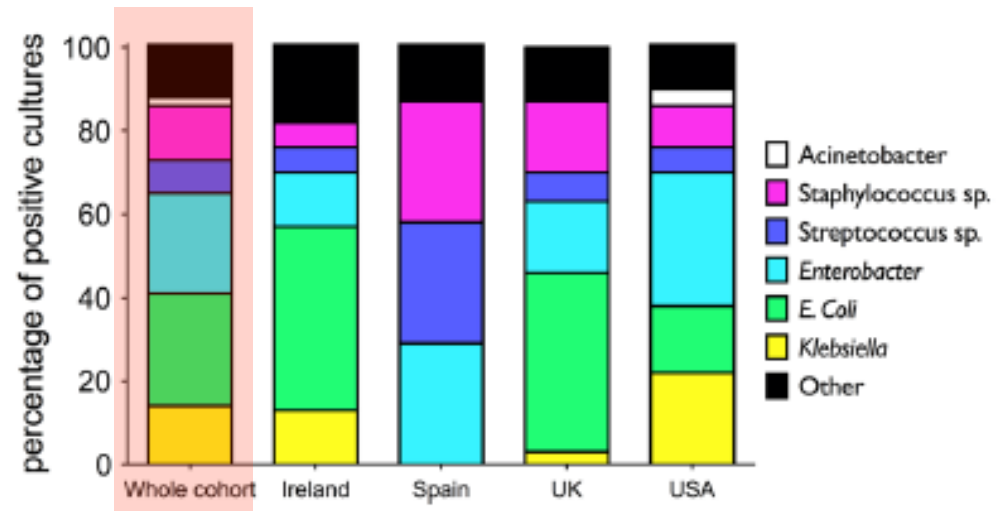
A

Site of infection



B

Cultured organisms

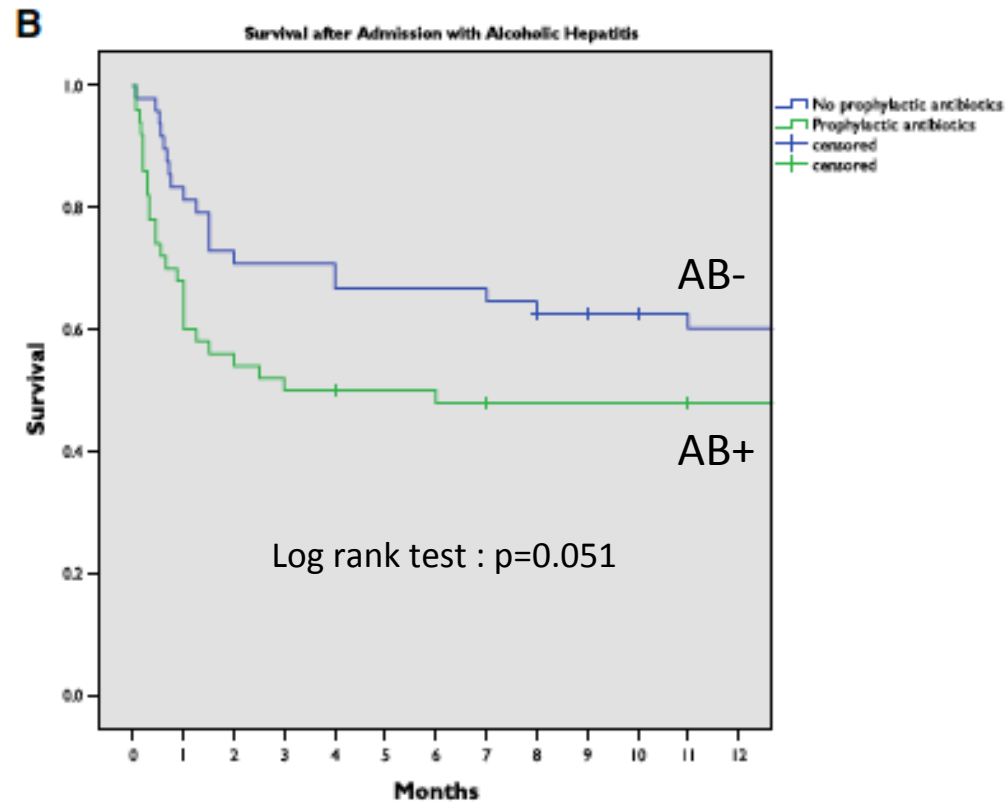
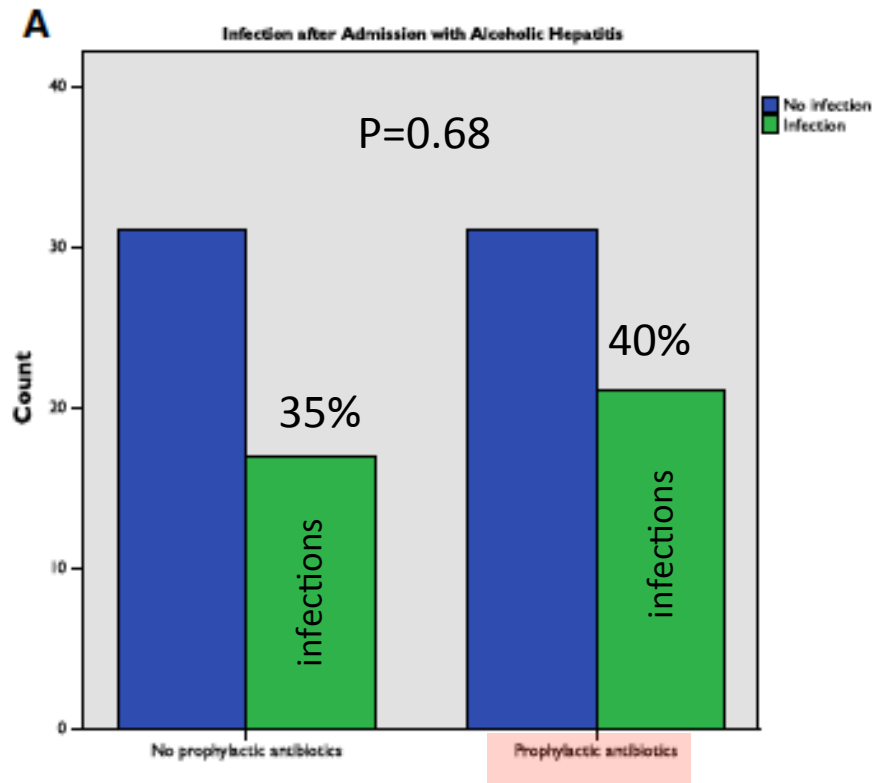


Variabilité géographique

Mais : l'antibio prophylaxie n'améliore ni l'incidence infection, ni la survie

Nouvelles infections

Survie



Score de propension (n=50 patients)

STOPAH : analyse de l'infection.

Fréquence, association avec corticoïdes et Facteurs de risques

Fréquence Infections : baseline : **12 %** ; en traitement **23%** post traitement **8,2%**
Sites : PNO 33,6% ; ILA 22,4% ; autres 9,6%

Infections : Associée Corticoïdes
OR 1,27 (IC95% : 1,27-2,92) P=0.002

Pas pdt Traitement
OR 1,04 (0,78-1,37), p=0,8

Post Traitement
OR 1,7 (1,07-2,69), p=0,024

Impact
corticoïdes

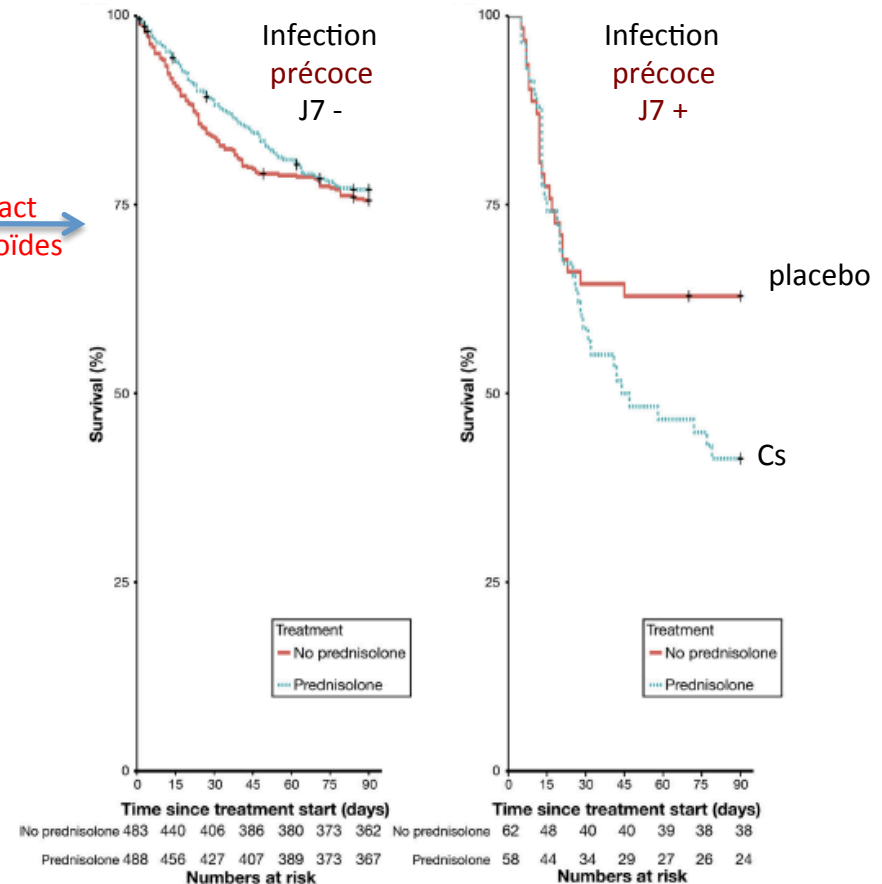
FDR
Incidence nouvelles infections

Age

OR 1,02 (IC95% : 1,0 – 1,03), P=0,013

Globules blancs

OR 1,04 (IC95% : 1,02 – 1,07), P=0,002

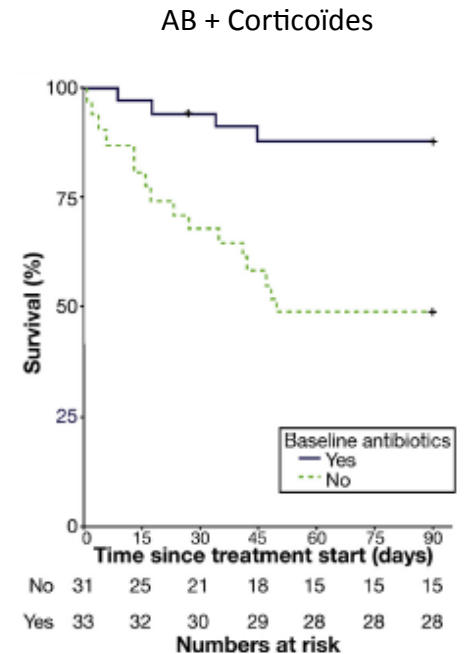
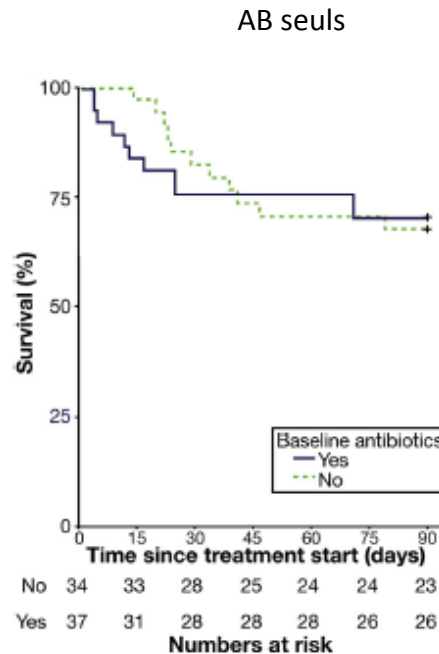
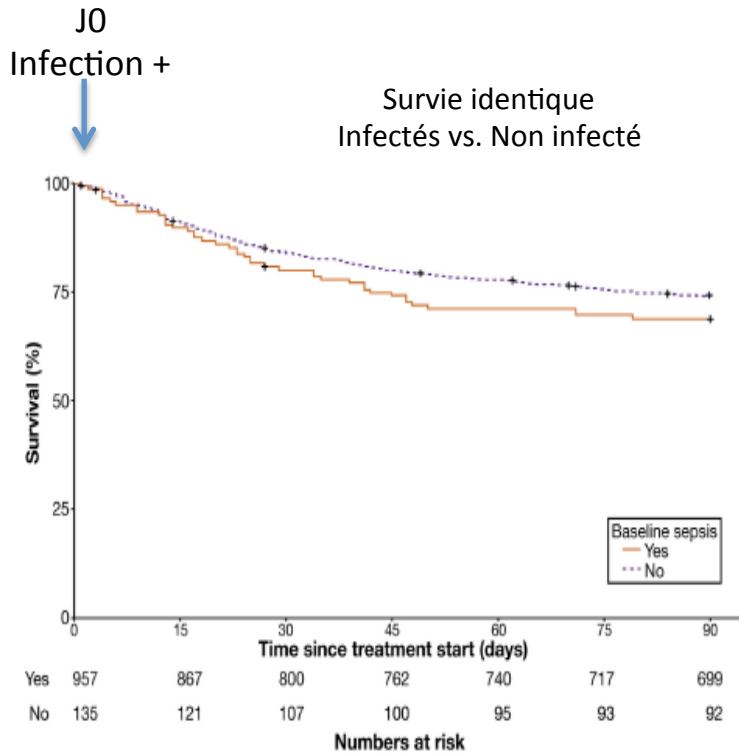


STOPAH : analyse de l'infection.

Impact des antibiotiques : seuls ou plus corticoïdes

Infections : baseline : **12 %** ; en traitement **23%** post traitement **8,2%**

Sites : PNO 33,6% ; ILA 22,4% ; autres 9,6%

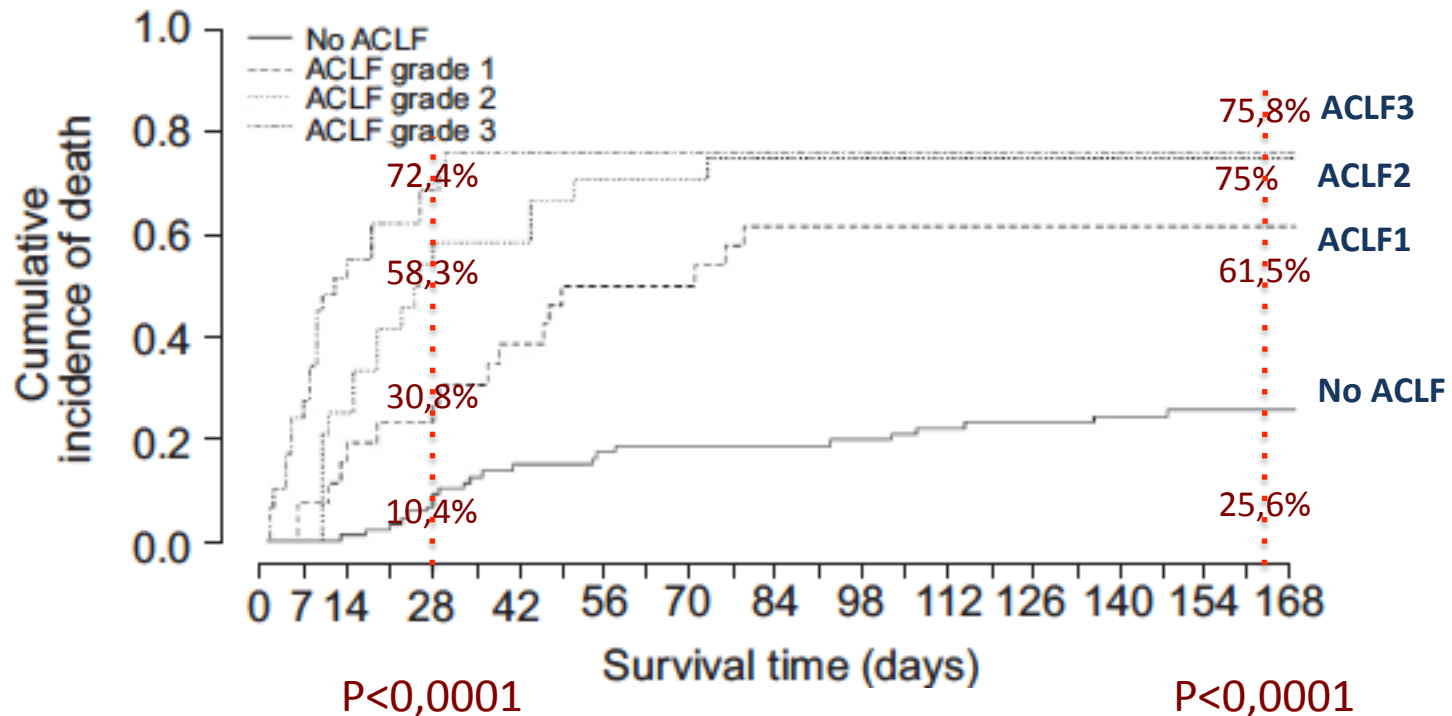


→ Chez les patients infectés : AB plus Corticoïdes améliorent la survie

ACLF et HAA :

Prévalence ACLF et prédiction mortalité

165 patients HAA : 47,9% Prévalence ACLF ; 17,5% incidence ACLF

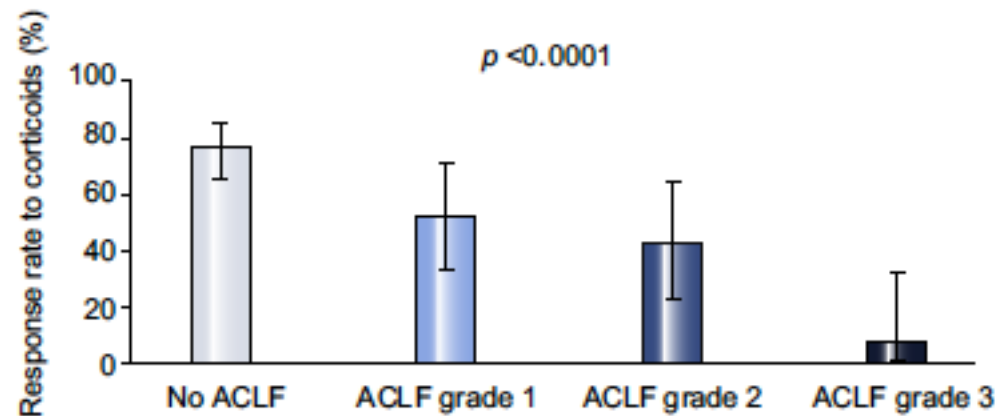


Mortalité J28
 C-index Clif pACLF : 0.68 (95% CI 0.59–0.76)
 C-index Maddrey : 0.64 (95% CI 0.56–0.73)

Mortalité J168
 C-index 0.67 (95% CI 0.59–0.74)
 C-index 0.63 (95% CI 0.56–0.70)

ACLF et HAA :

ACLF impacte négativement sur la réponse aux corticoïdes



STOPAH : analyse de l'infection.

bDNA bactérien dans le sang : **Prédiction infection, impact corticoïdes**

bDNA sang circulant : 90% à baseline

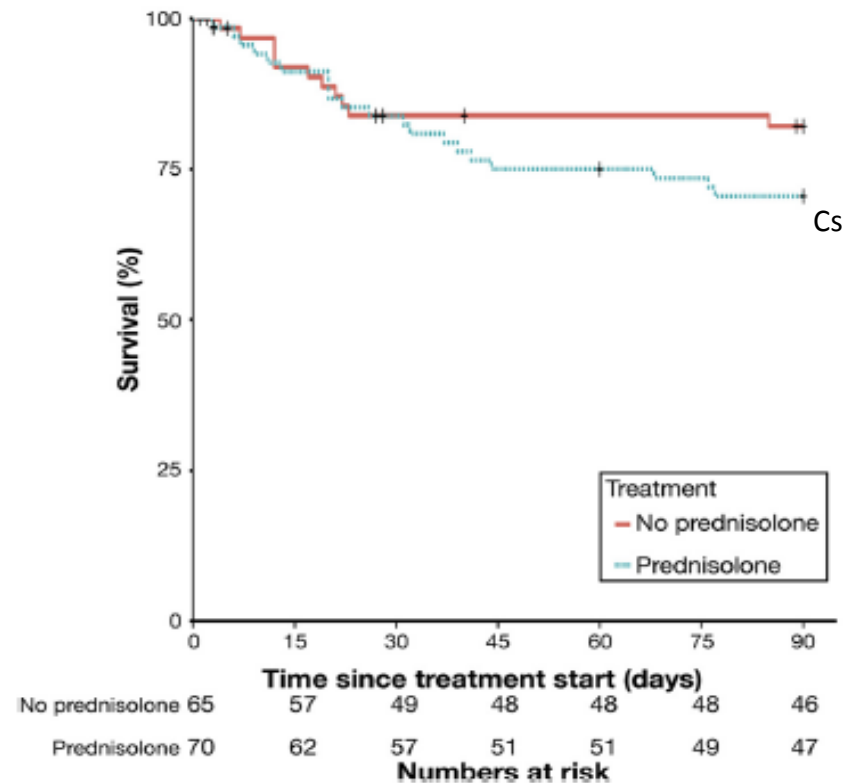
Tests prédire Infection J7/ Corticoïdes

AUROC 0,704 (0,58-0,83)

Cut off 18,5 pg/mL

Spécificité 80%

bDNA positif :
Cs aggravent le pronostic



Pentoxifylline: pas d'effet, seule ou associée

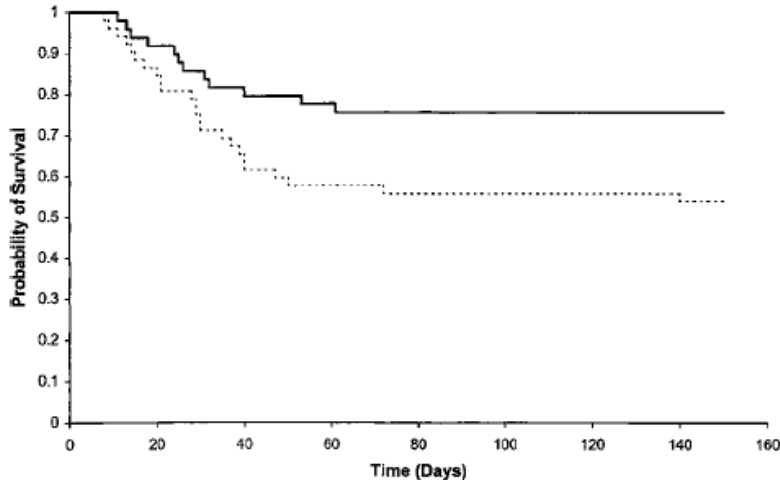
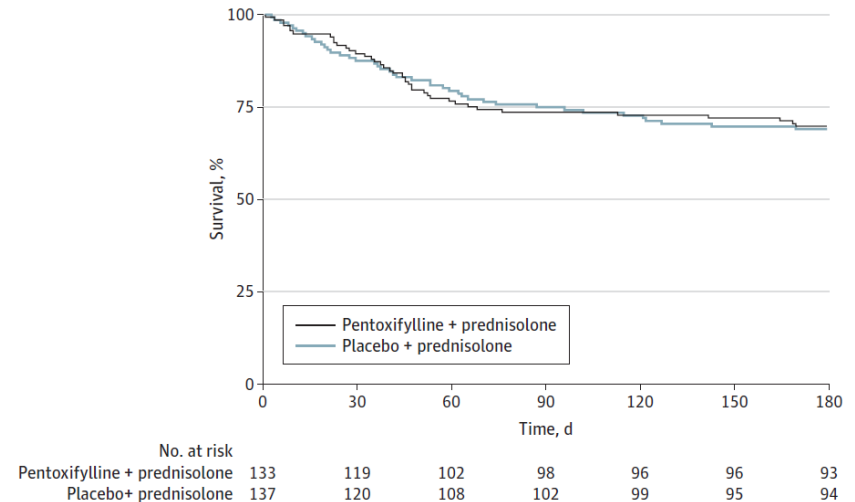


Figure 4. Survival curves for the PTX-treated (*solid line*) and control (*dotted line*) groups.

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



Akriviadis et al. Gastroenterology 2000

Etude randomisée de 101 patients
Pentoxifylline 400mgx3/j ou placebo

Bénéfice de survie lié à une baisse de
l'incidence du syndrome hépatorénal?

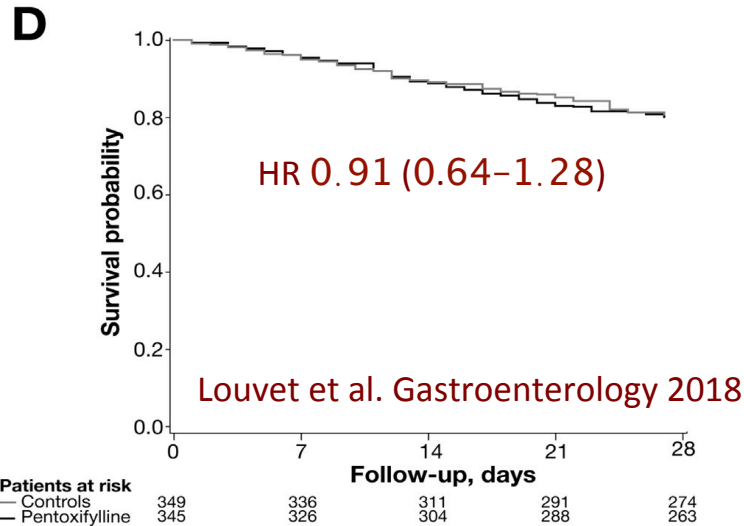
Mathurin et al. JAMA 2013

Etude randomisée de 270 patients
Prednisolone 40 mg/j en association à
Pentoxifylline 400mgx3/j ou placebo

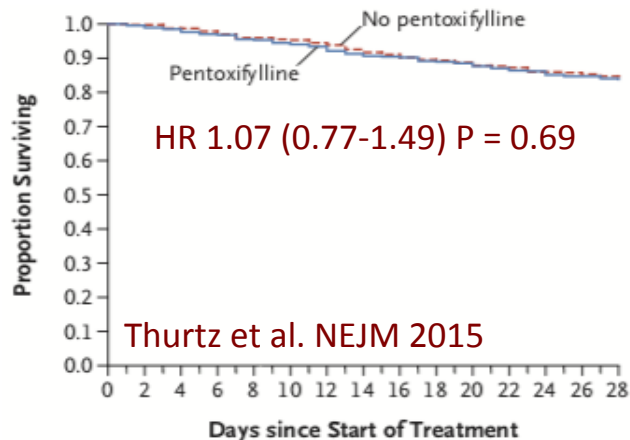
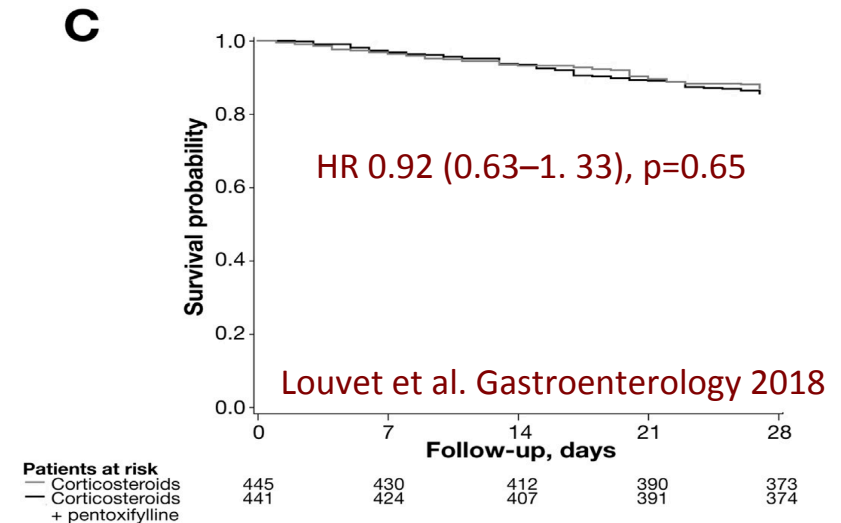
Pas de différence de survie
Tendance à une incidence cumulée du SHR
plus faible en cas de traitement par la
pentoxifylline

Pentoxifylline: pas d'effet, seule ou associée

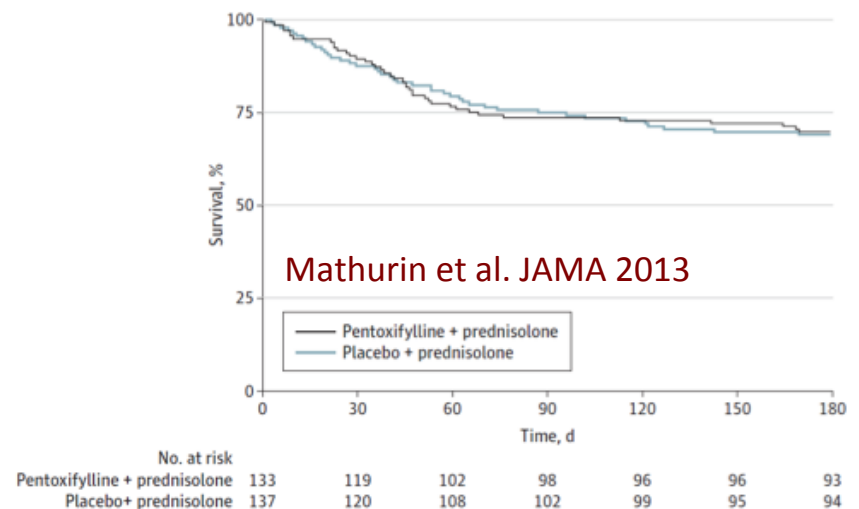
PTX vs. placebo



PTX + Corticoïdes vs. Corticoïdes

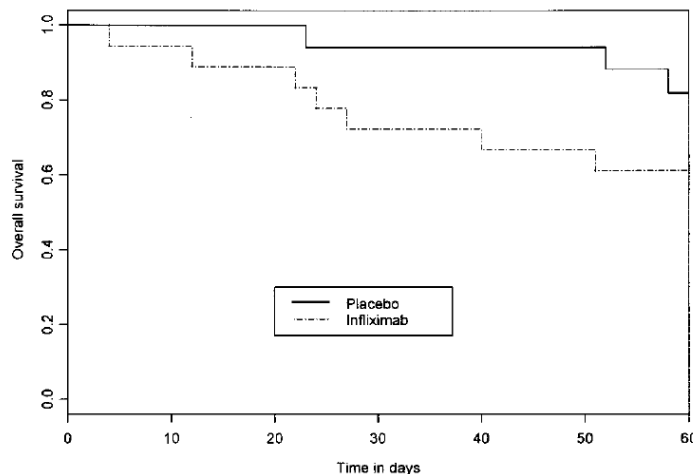


No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Prednisolone	546	524	497	470	448										
No prednisolone	543	513	480	457	429										

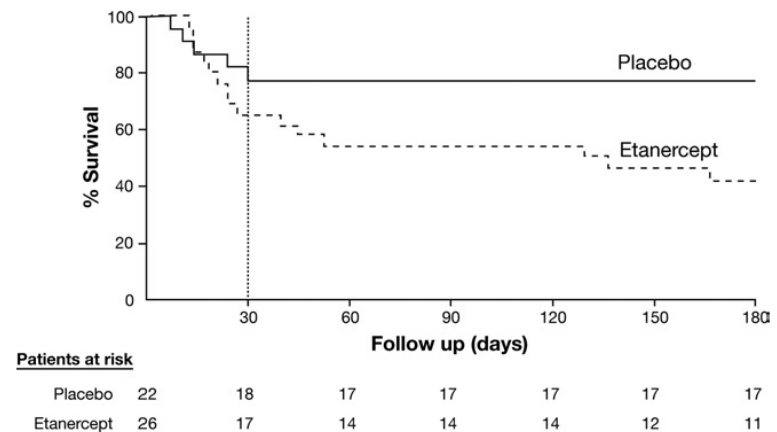


Autres traitements, malheureusement inefficaces

- **Cocktail antioxydant.** Phillips et al. J Hepatol 2006
Stewart et al. J Hepatol 2007
- **N-acétylcystéine seule.** Moreno et al. J Hepatol 2010
- **Nutrition entérale seule.** Cabre et al. Hepatology 2000
- **Nutrition entérale + corticoïdes.** Moreno et al. Gastroenterology 2016
- **Selonsertib.** Mathurin et al. Hepatology 2018
- **Anticorps anti-TNF (infiximab et etanercept): surmortalité** anti-TNF



Naveau et al. Hepatology 2004



Boetticher et al. Gastroenterology 2008

Réponse biologique précoce

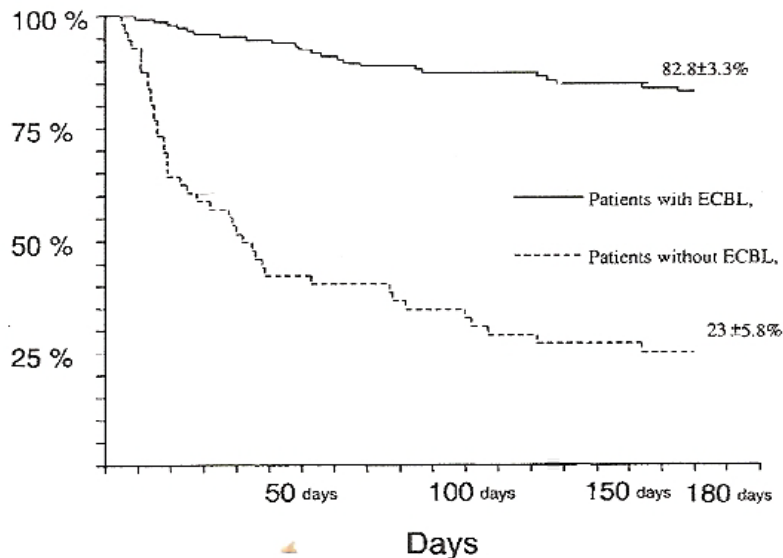
Baisse de la Bilirubine J7 (valeur J7 < J0)

238 HAA, PBH, Corticoïdes, rétrospectif

Baisse bilirubine J7: valeur J7 < J0

End point: mortalité M6

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



- 73,2% patients HAA traités par corticoïdes ont 1 baisse Bili J7
- FDR indépendants mortalité M6
 - âge (p=0,0002)
 - créatinine (p=0,02)
 - Maddrey (p=0,0001)
 - **Baisse Bili J7** (p=0,000005)

Corticorésistance

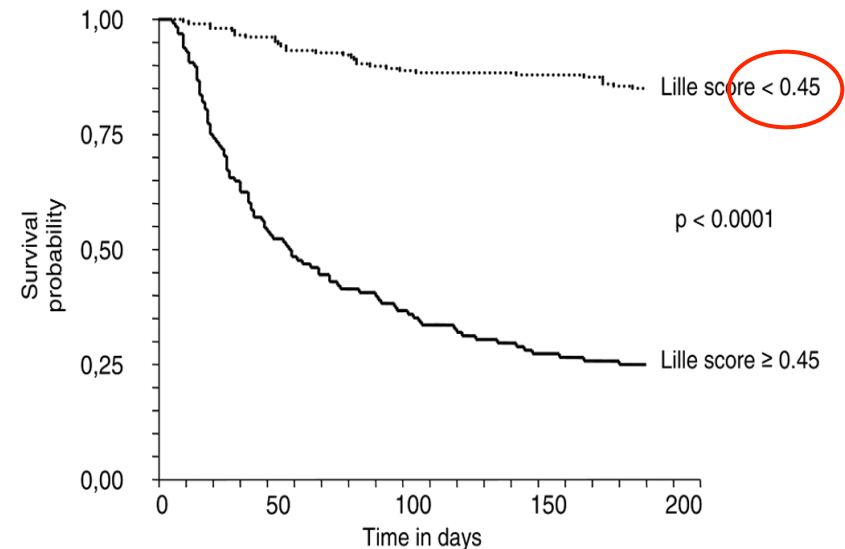
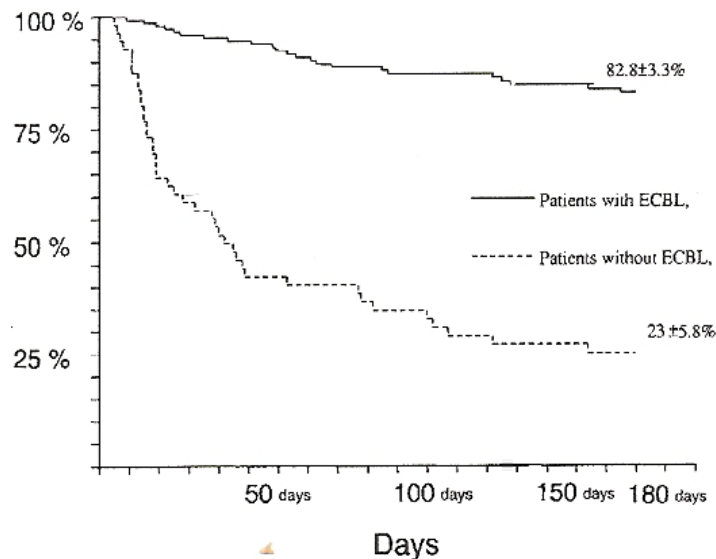
Réponse biologique précoce

Baisse de la Bilirubine J7 (valeur J7 < J0)

Baisse de la bilirubine à J7

Modèle de Lille

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

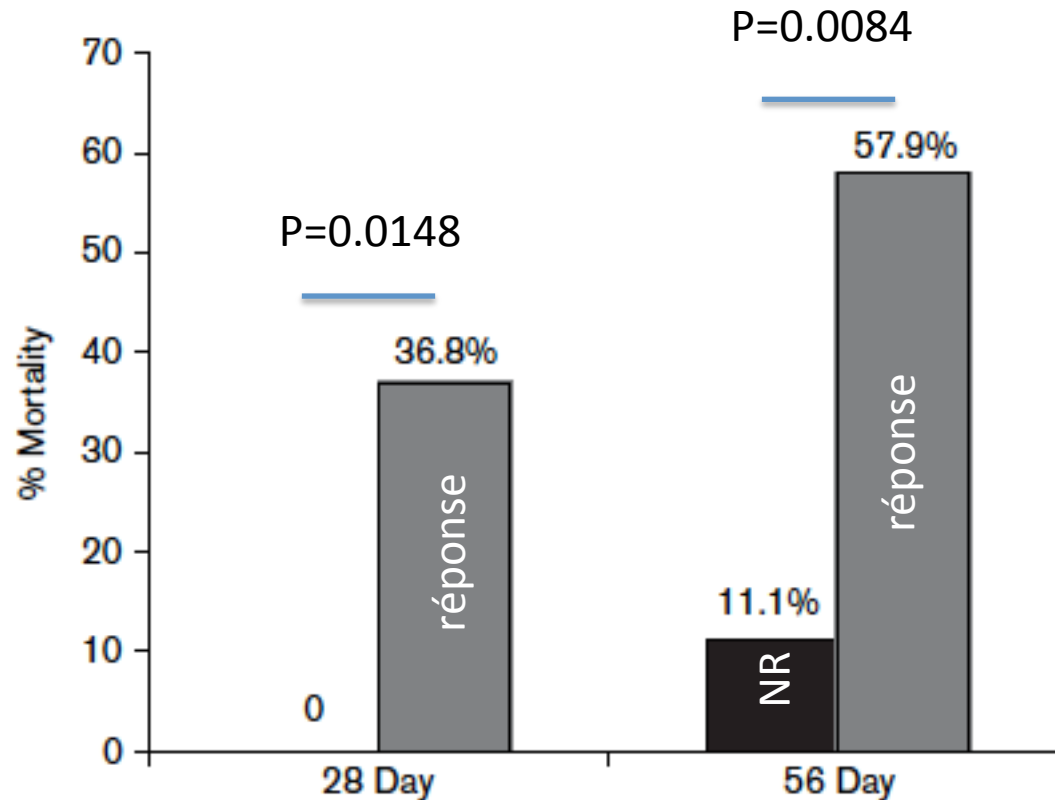


Non réponse au traitement : Lille > 0,45
Environ 1/3 des patients

Réponse biologique précoce

Baisse de la Bilirubine J6-J9 (- 25%)

37 HAA, Corticoïdes, rétrospectif
End point: mortalité J28, J56



Déf Réponse : diminution bili moyenne à J6-J9 = $-23 \pm 4.7 \%$
→ - 25 % de baisse = réponse thérapeutique

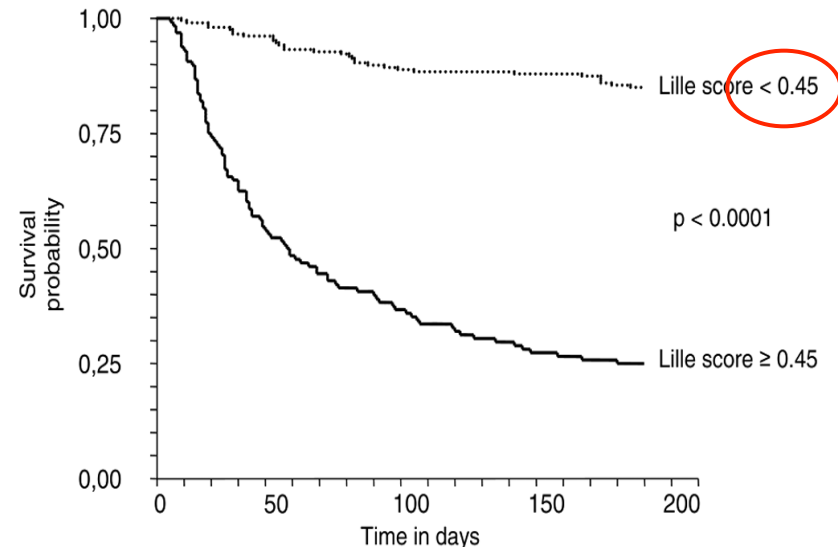
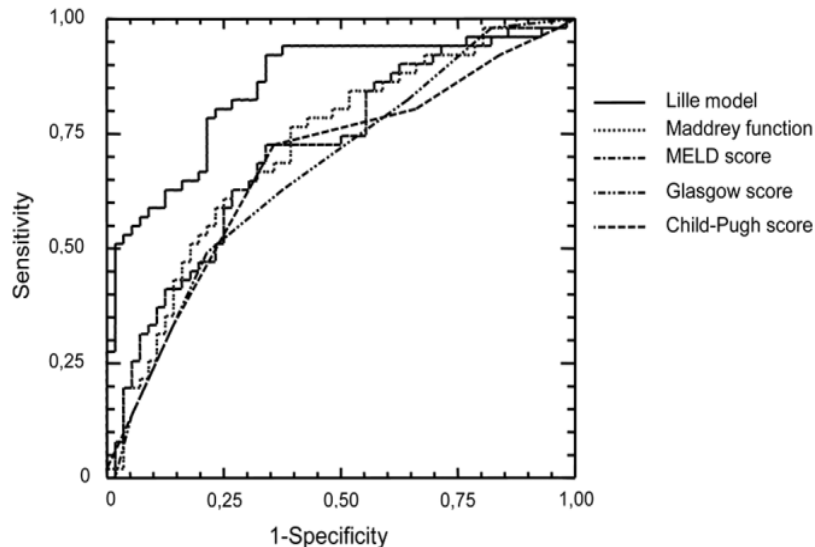
Morris et al, EJGH 2005

Modèle de Lille

réponse au traitement

Evaluation : 295 HAA, PBH, Corticoïdes,
Validation : 118 HAA
Objectifs : Mortalité M6 selon réponse J7 Traitement

$$R = 3.19 - 0.101 (\text{âge}) + 0.147 (\text{alb J0}) \\ + 0.0165 (\Delta \text{ bili J0-J7}) - 0.206 (\text{I rénale}) \\ - 0.0065 (\text{bili J0}) - 0.0096 (\text{TP sec})$$



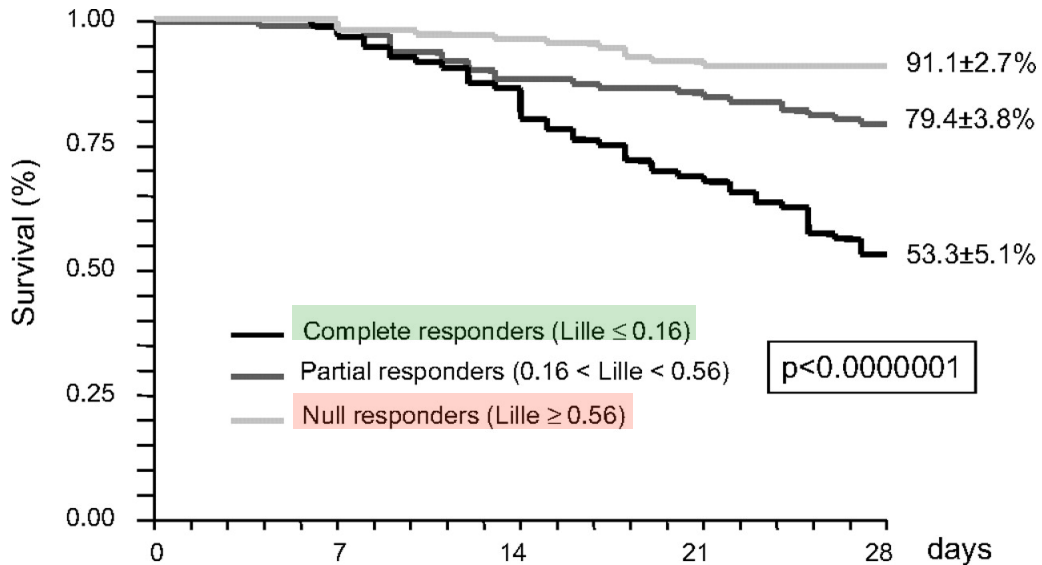
AUROC groupe validation

Lille Model 0.85 ± 0.04 *supérieur au*
Child 0.67 ± 0.05 ($p < .00001$)
DF 0.73 ± 0.05 ($p < .00001$)
MELD 0.72 ± 0.05 ($p = .01$)
GAHS 0.67 ± 0.05 ($p = .008$)

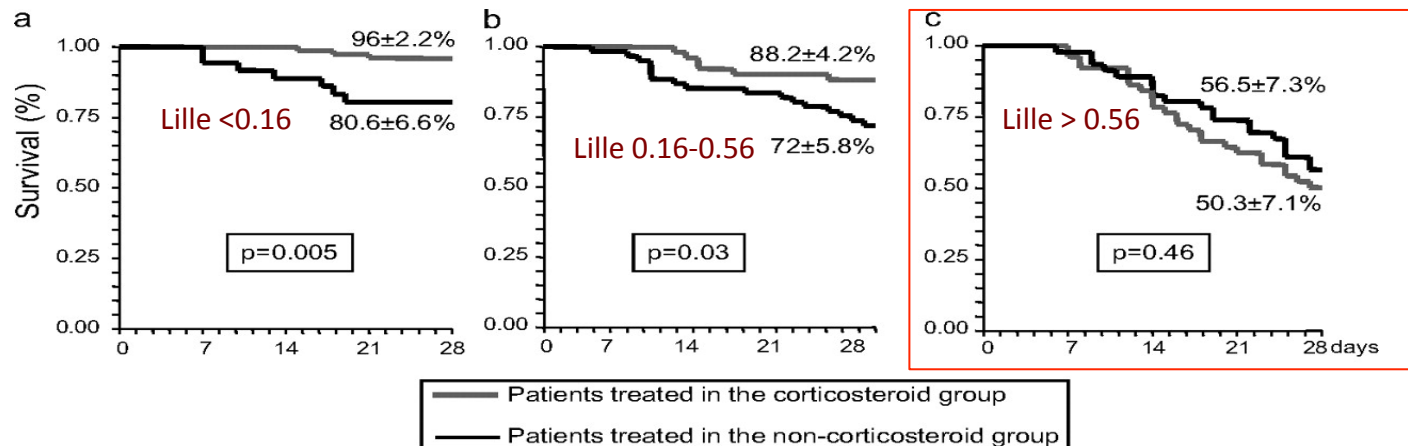
Prédire mortalité M6/traitement

Lille Model 75.6%
ECBL 62.5% $p = .001$ vs LM
GAHS 64.5% $p = .01$ vs LM

Réponse au traitement selon Modèle Lille



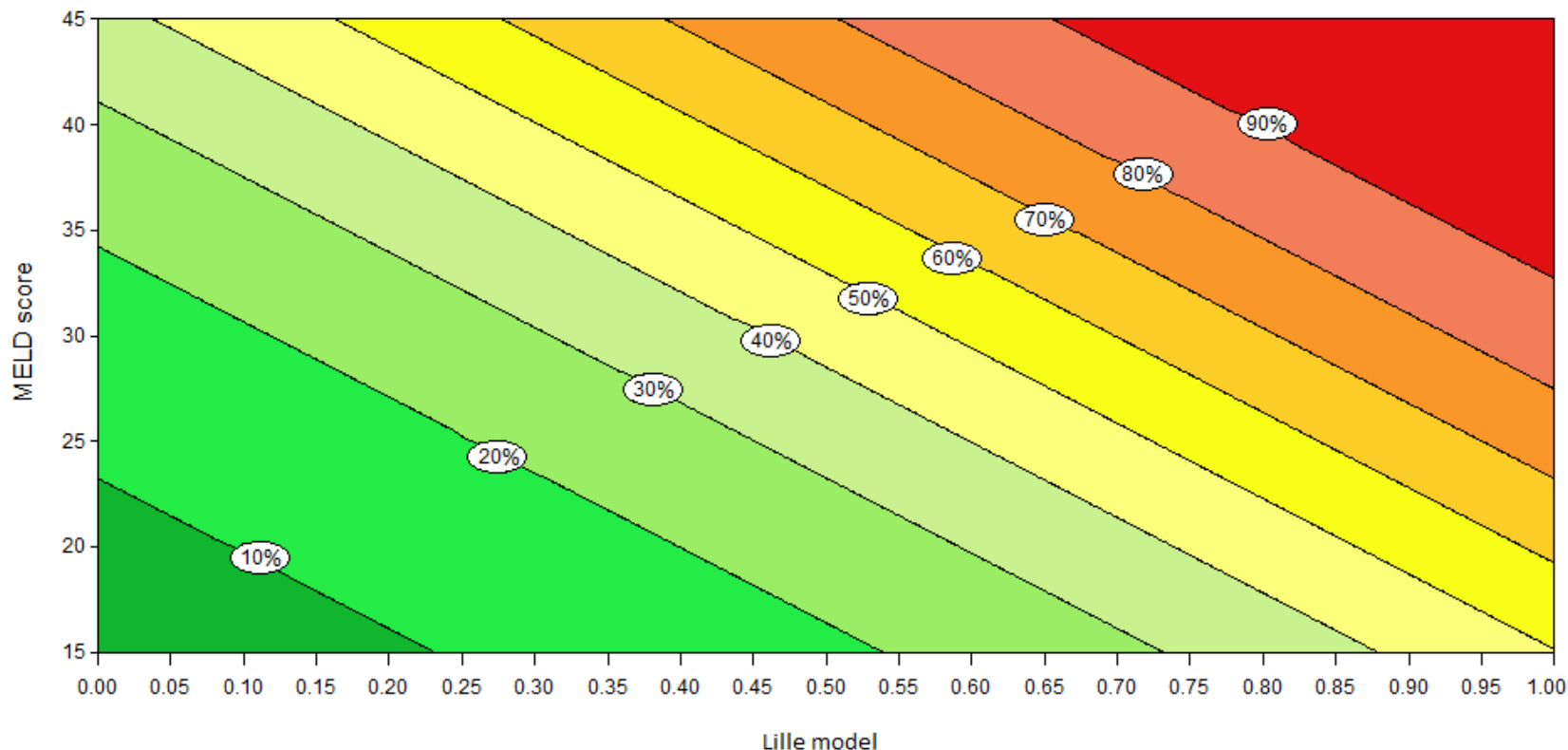
Survie selon modèle Lille
Répartition 35^e–70^e percentile



→ La corticothérapie peut être arrêtée à J7 si le score de Lille est $\geq 0,56$

Combinaison des modèles pronostiques

Courbes de niveau de la mortalité à 6 mois



Combinaison des modèles pronostiques pour affiner la prédiction du risque de décès (Lille+Maddrey ou Lille+MELD).

Ex: un patient ayant un score MELD au début du traitement à 25 et un score de Lille à J7 à 0,45 a un risque de décès à 6 mois de 30%

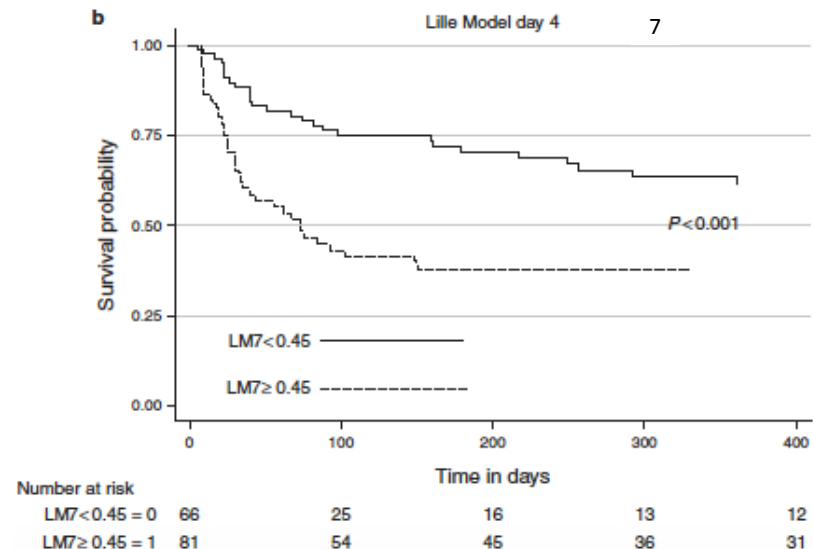
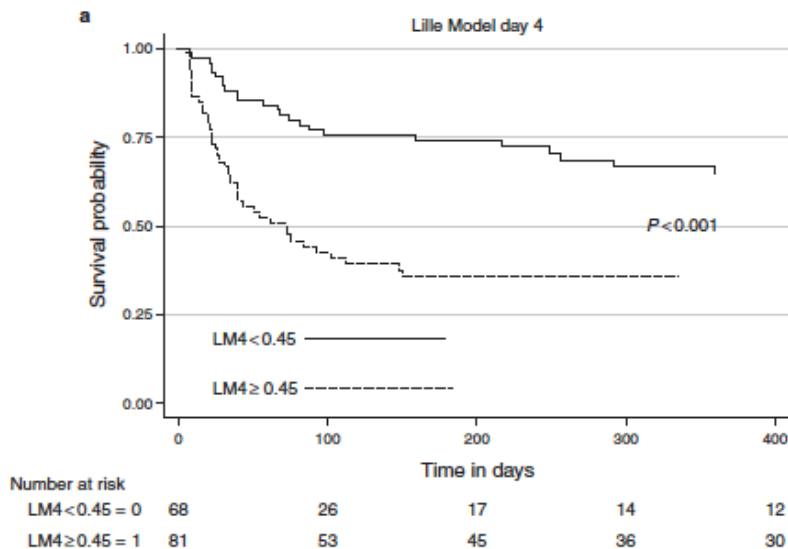
Le Modèle de Lille peut être calculé à J4

Multivarié, Lille modèle 4 (LM4) : associé à la survie à J28 ($p < 0.001$) et à J90 ($p < 0.001$)

Non-Répondeurs (LM4) : 45.8%

Non-Répondeurs (LM7) : 45.3%

$K=0,82$, $p < 0.001$)



Analyse de discordance : 7 NR en LM4 \rightarrow R en LM7, 71% décès
6 R en LM4 \rightarrow NR en LM7, 50% décès

Le Modèle de Lille peut être calculé à J4

AUROC : ns versus autres

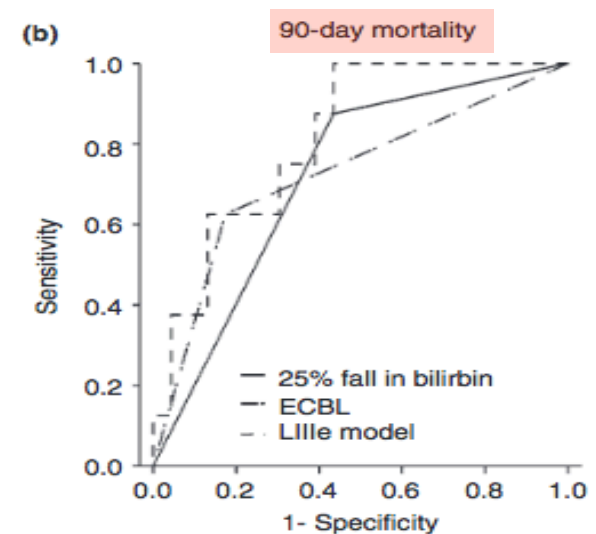
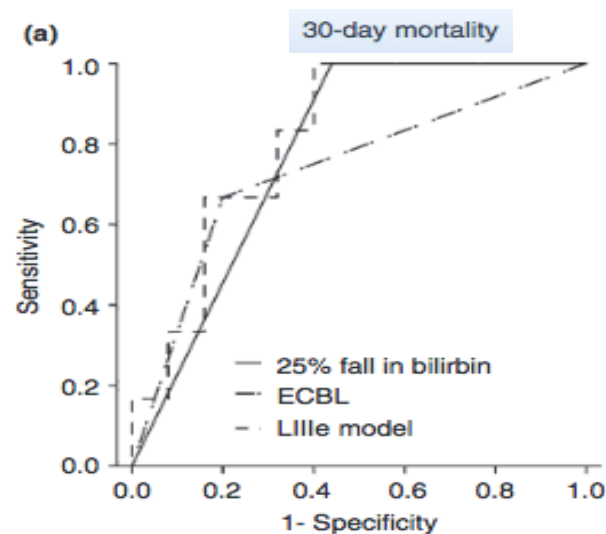
Table 3. Accuracy of severity scores to predict 28- and 90-day mortality

Variable	28-Day mortality			90-Day mortality		
	AUROC	95% CI	P value ^a	AUROC	95% CI	P value ^a
Lille Model 4	0.77	0.66–0.88	0.406	0.77	0.69–0.84	0.706
Lille Model 7	0.74	0.63–0.85		0.75	0.67–0.84	
Maddrey's DF	0.80	0.64–0.96	0.649	0.79	0.66–0.92	0.769
ABIC	0.80	0.72–0.89	0.307	0.73	0.67–0.80	0.51
MELD	0.76	0.65–0.88	0.863	0.67	0.57–0.77	0.106
GAHS	0.75	0.58–0.92	0.232	0.72	0.61–0.81	0.227

Table 4. Operational characteristics of Lille Model at days 4 and 7

Variable	Time	CUV	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Lille Model 4	28 days	>0.45	79%	63%	34%	92%
		>0.56	71%	67%	33%	90%
Lille Model 7		>0.45	71%	62%	32%	90%
		>0.56	64%	68%	33%	88%
Lille Model 4	90 days	>0.45	70%	69%	56%	80%
		>0.56	60%	60%	72%	76%
Lille Model 7		>0.45	65%	68%	53%	78%
		>0.56	55%	29%	53%	74%

pas de différence, Lille, ECBL, 25% bili



Diagonal segments are produced by ties.

Score	AUROC	Std. err	95% CI	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
				30-day mortality			
ECBL	0.73	} P=ns	0.49-0.98	0.67	0.80	0.44	0.91
25% fall in bilirubin from baseline	0.78		0.62-0.94	1.00	0.56	0.35	1.00
Lille score*	0.81		0.66-0.97	0.67	0.80	0.44	0.91
				90-day mortality			
ECBL	0.73	} P=ns	0.50-0.95	0.63	0.83	0.56	0.86
25% fall in bilirubin from baseline	0.72		0.53-0.91	0.88	0.57	0.41	0.93
Lille score*	0.82		0.66-0.97	0.63	0.83	0.56	0.86

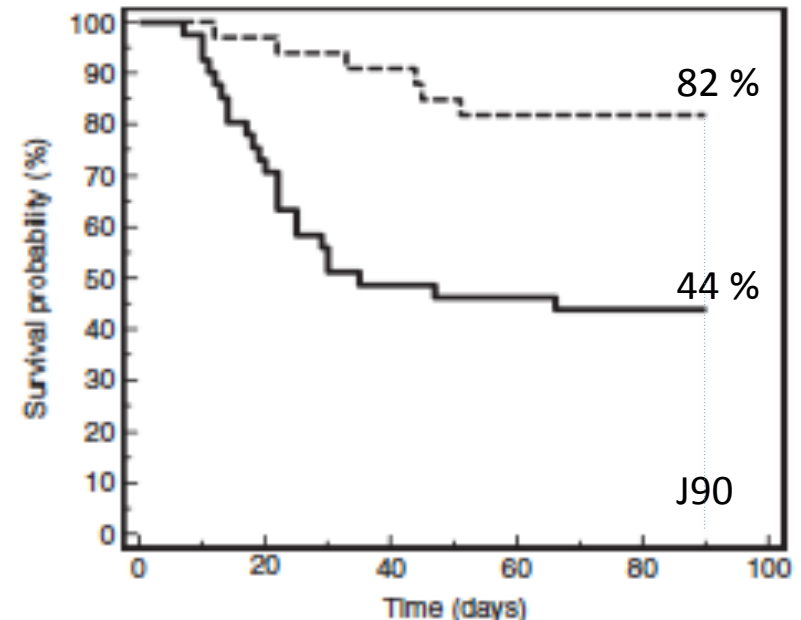
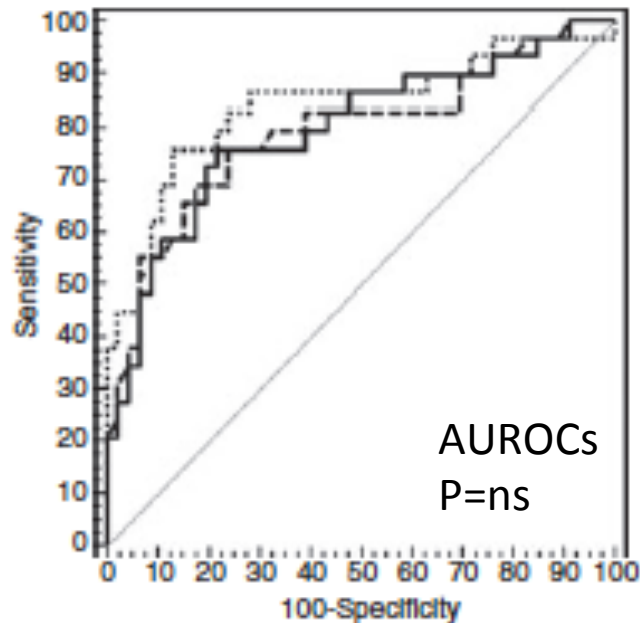
71 patients Hépatite alcoolique (histologie)
Mortalité : J30 14% - J90 20%

Réponse au traitement

Comparables (J7-9) : Lille, ECBL, baisse 25% bili

	AUC	SE	95% CI
ECBL	0.789	0.051	0.68 to 0.88
Lille	0.836	0.051	0.73 to 0.91
% Change In Bilirubin	0.792	0.051	0.68 to 0.88

Réponse selon
baisse 25% bilirubine



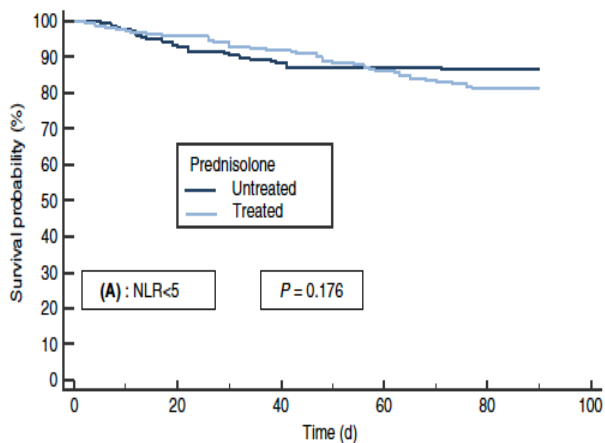
[P = 0.0005: HR 3.70 (1.77, 7.73)]

182 patients Hépatite alcoolique
Mortalité : J30 18% - J90 31%

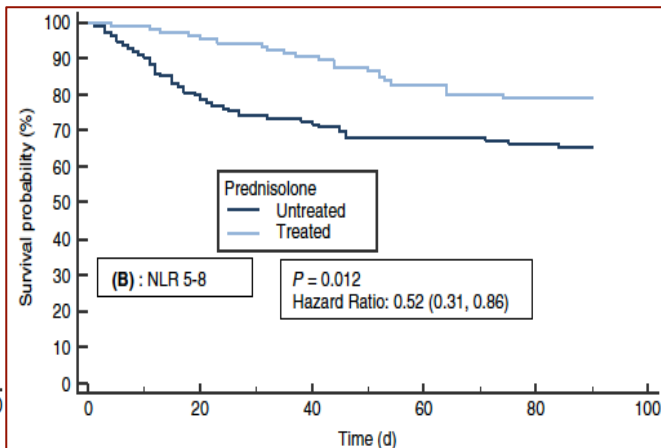
Lafferty et al. APT 2013

Ratio Neutrophiles/Lymphocytes (NLR)

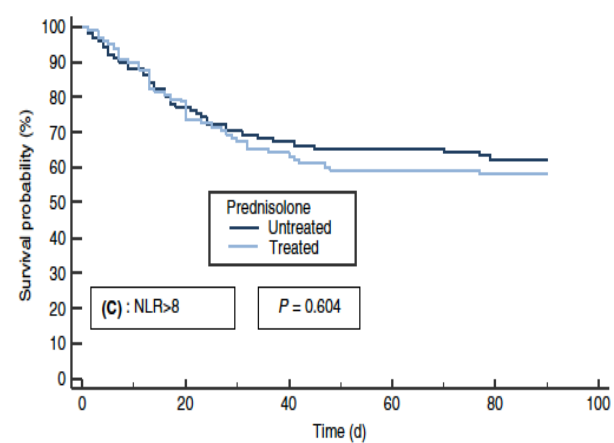
Prédit la **réponse au traitement**



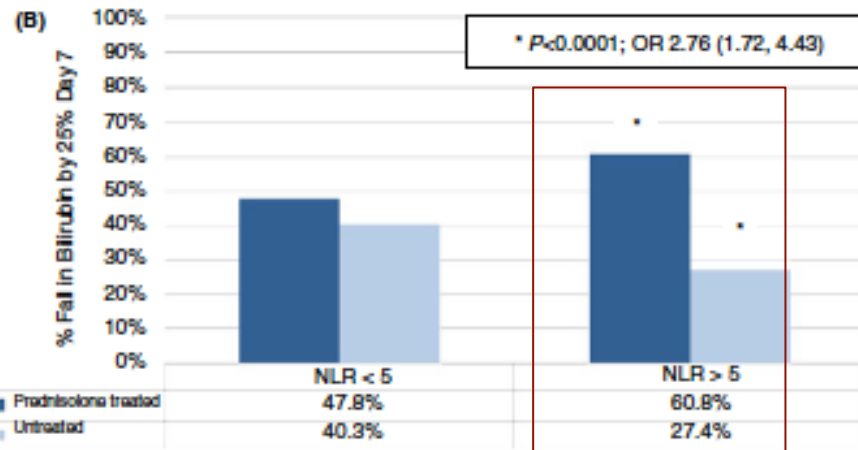
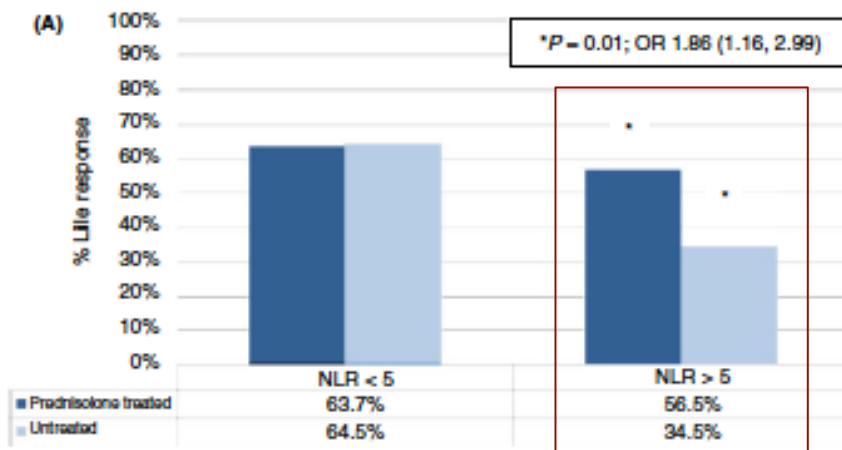
NLR < 5



NLR 5-6



NLR > 7



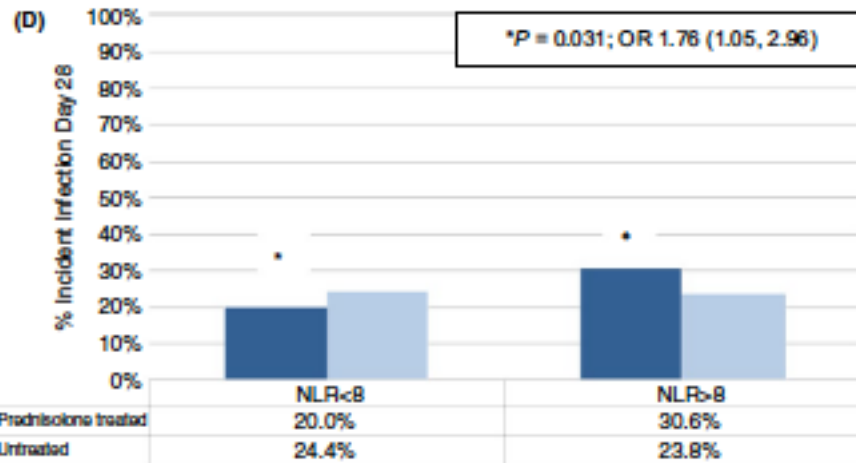
Analyse rétrospective de l'étude STOPAH

Forrest et al, APT 2019

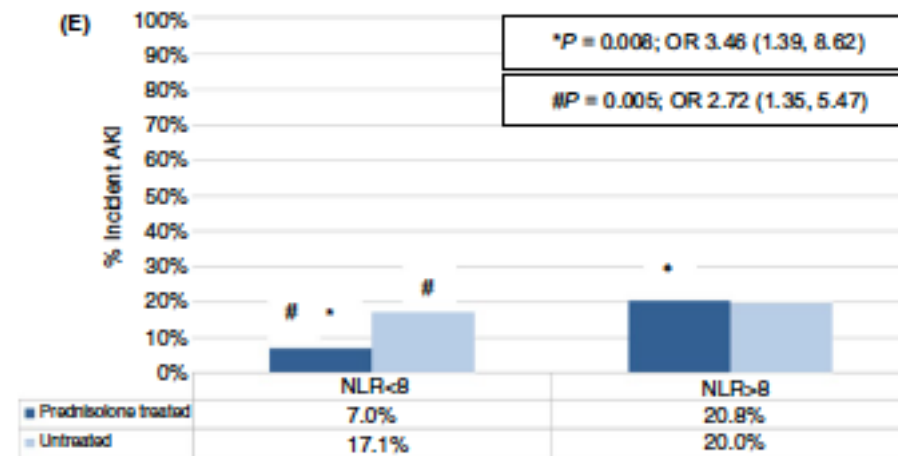
Ratio Neutrophiles/Lymphocytes (NLR)

Prédit les Infections et AKI

Infection à J28

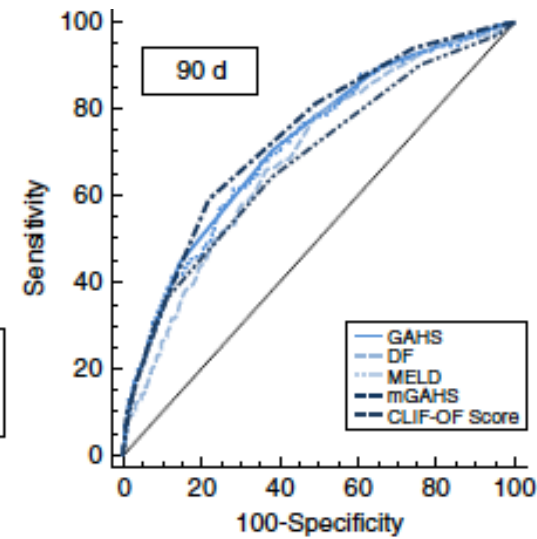
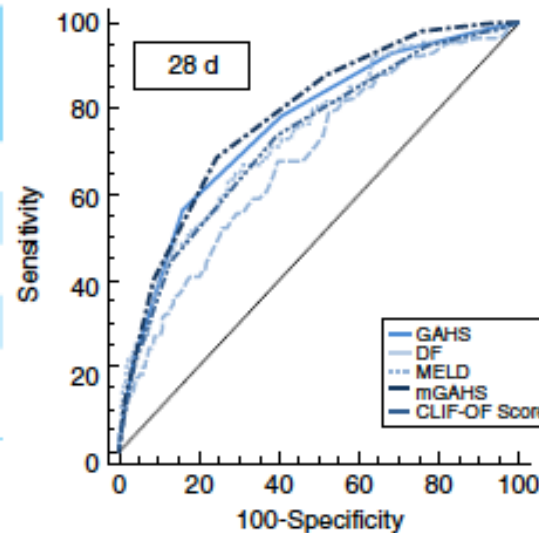


AKI à J28



Ratio Neutrophiles/Lymphocytes (NLR) améliore les performances pronostiques du mGAHS score

mGAHS	Score given		
	1	2	3
Variable			
Bilirubin (μmol/l)	<125	125-250	>250
PTr/ INR	<1.5	1.5-2.0	>2.0
Blood urea (mmol/l)	<5.0	≥5.0	
Age	<50	≥50	
Neutrophil-Lymphocyte ratio (NLR)	<5.0	≥5.0	



	28-Day Outcome	90-Day Outcome
mGAHS	0.783 (0.752, 0.812)	0.738 (0.705, 0.769)
DF	0.683 (0.649, 0.717)	0.690 (0.655, 0.723)
GAHS	0.762 (0.730, 0.792)	0.719 (0.686, 0.751)
MELD	0.738 (0.705, 0.769)	0.718 (0.684, 0.750)
CLIF-OF Score	0.730 (0.697, 0.762)	0.680 (0.645, 0.713)

Que faire en cas d'échec du traitement médical ?

- Survie mauvaise à court terme
- Les traitements médicaux « de rattrapage » sont inefficaces (nutrition entérale, pentoxifylline, système MARS, ...)
- Pose la question de la transplantation

| [Frontiers in Liver Transplantation](#)



CrossMark

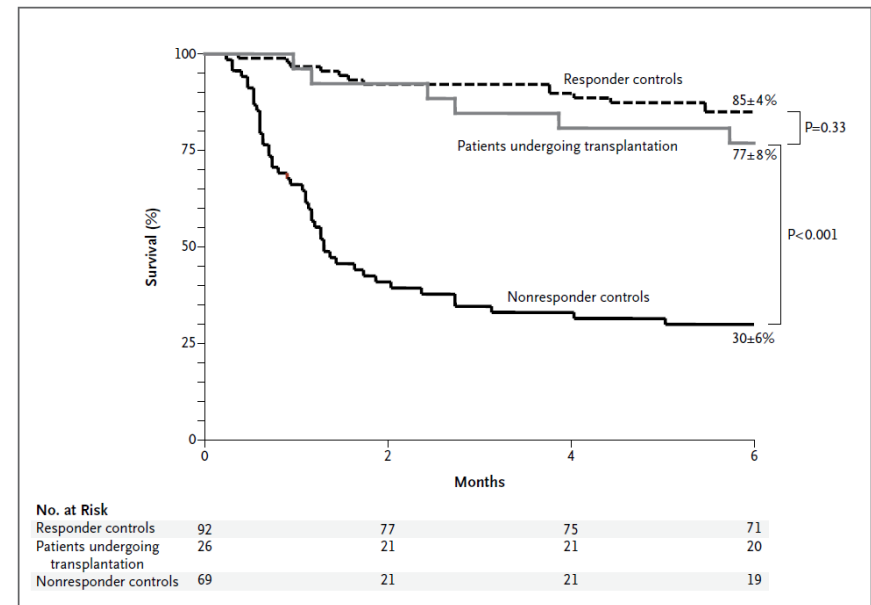
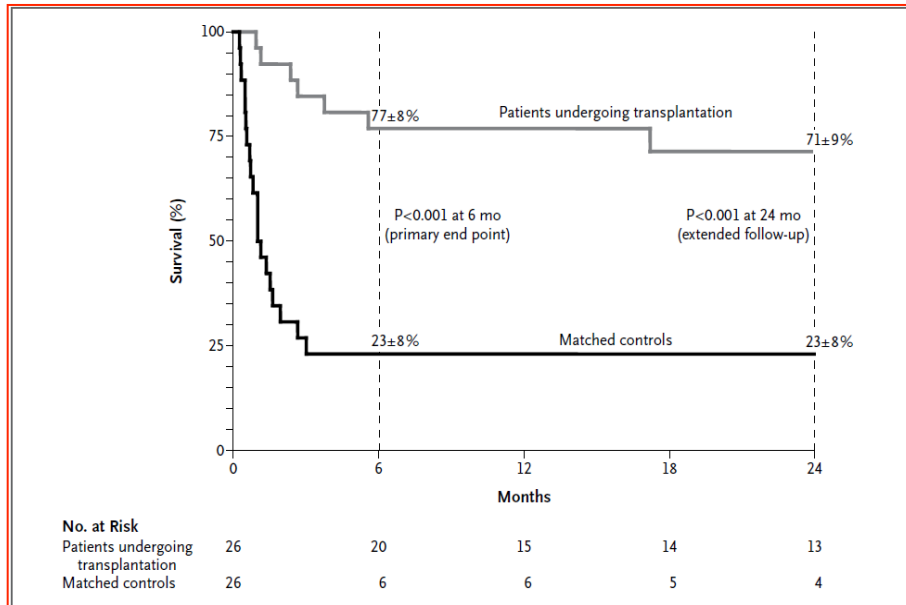
 **EASL** EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER | **JOURNAL OF HEPATOLOGY**

Ethical considerations regarding early liver transplantation in patients with severe alcoholic hepatitis not responding to medical therapy

Vincent Donckier^{1,*}, Valerio Lucidi¹, Thierry Gustot², Christophe Moreno²

¹Department of Abdominal Surgery, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; ²Department of Gastroenterology, Liver Transplant Unit, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

Transplantation précoce HAA en échec du traitement médical : Lille modele > 0,56



Etude pilote chez 26 patients en échec du traitement médical
Transplantation accélérée sans attendre de période de sevrage

Candidats très sélectionnés - des critères familiaux, addictologiques et médicaux, présentant une première décompensation de la maladie hépatique

ACCELERATE : Récidive consommation d'alcool

Programme US

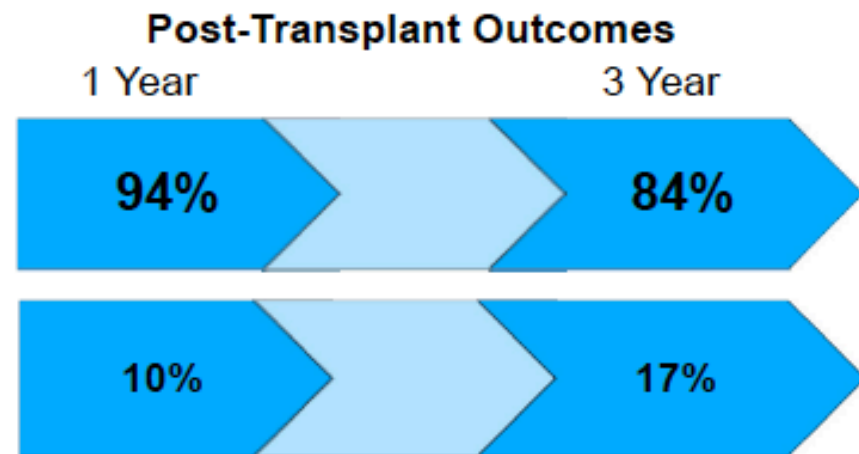
American Consortium of Early Liver Transplantation for Alcoholic Hepatitis: ACCELERATE-AH

12 centers in 8 UNOS regions

Early Transplant
= no specific sobriety
period (n=147)

*Mortality without
transplant up to
70% at 6 months*

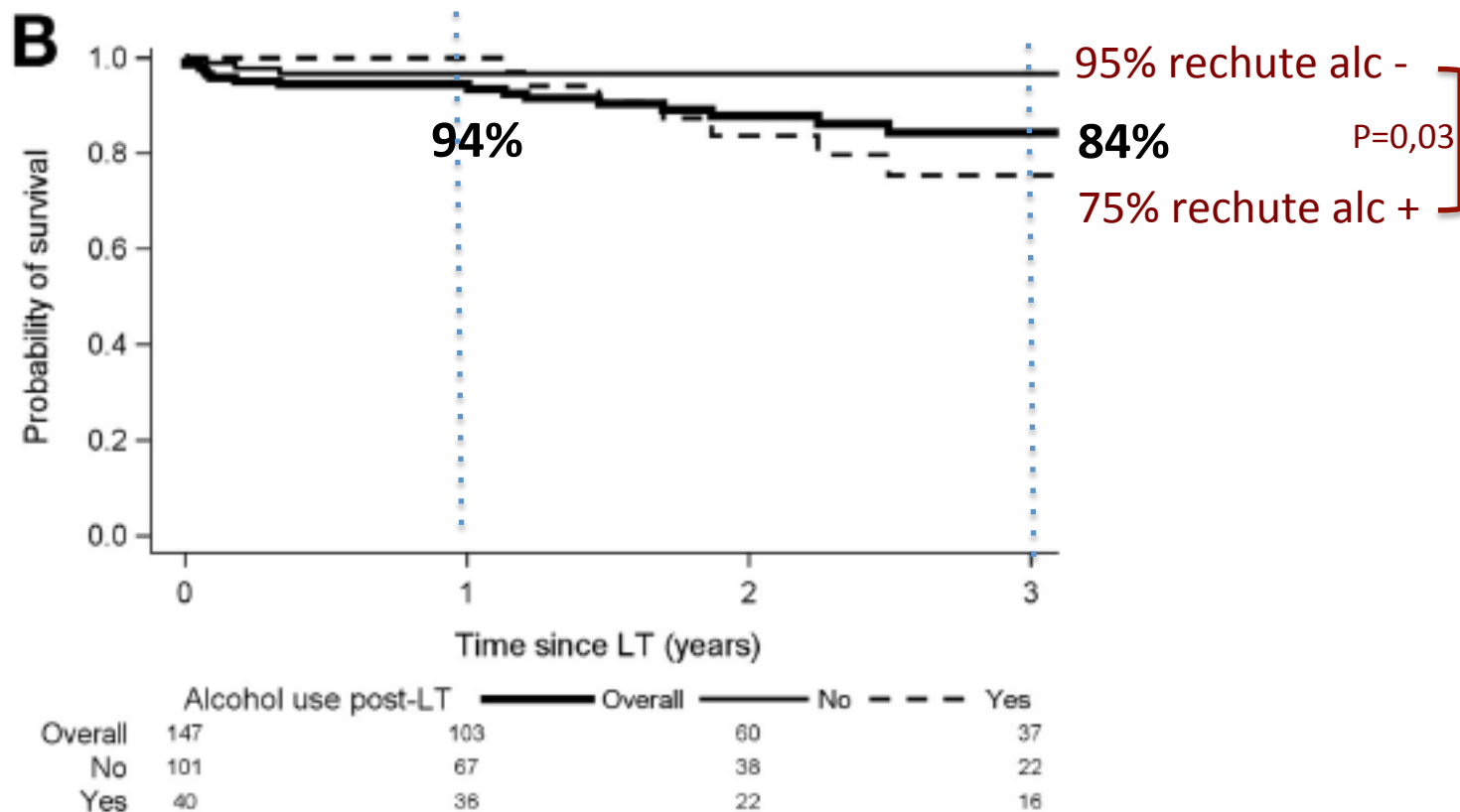
→ Survival
→ Sustained
Alcohol Use
After
Transplant



Gastroenterology

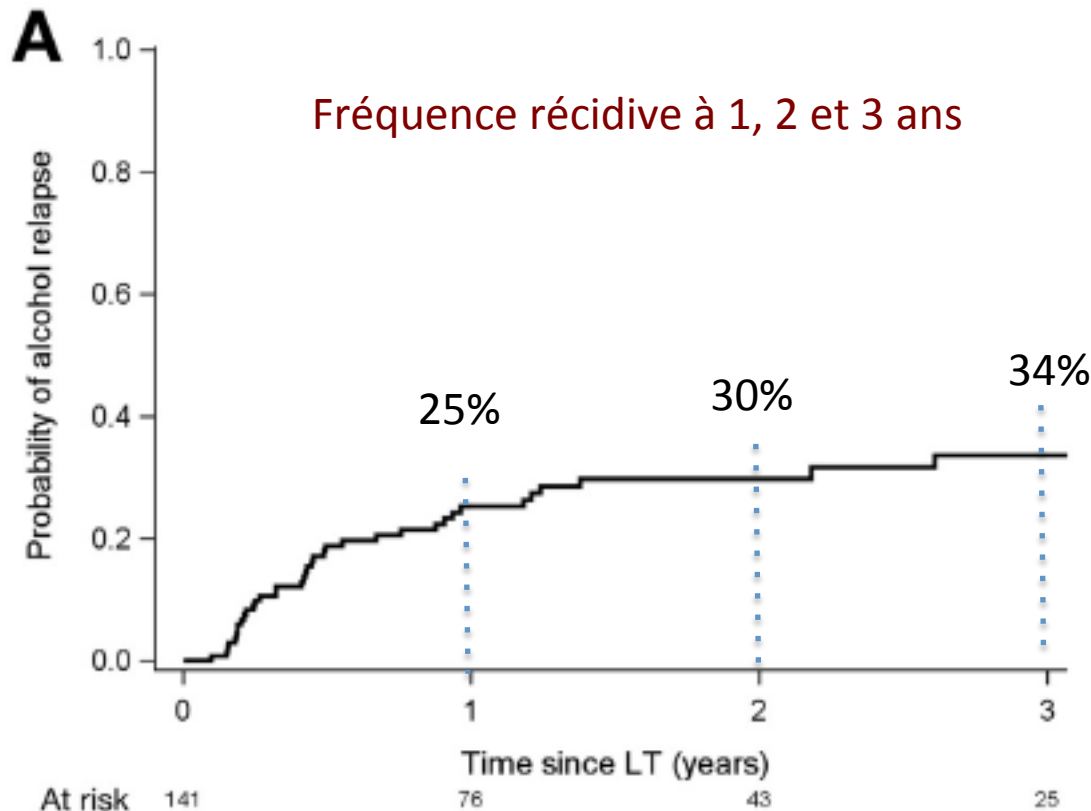
ACCELERATE : Survie post transplantation précoce pour HAA cortico résistante

Programme US



ACCELERATE : Récidive consommation d'alcool

Programme US



Définition récidive (100 j)

Aucune consommation
Consommation occasionnelle
Consommation soutenue

FDR (multivariée)

Age

OR 0,95 (0,91-0,99), $p=0,01$

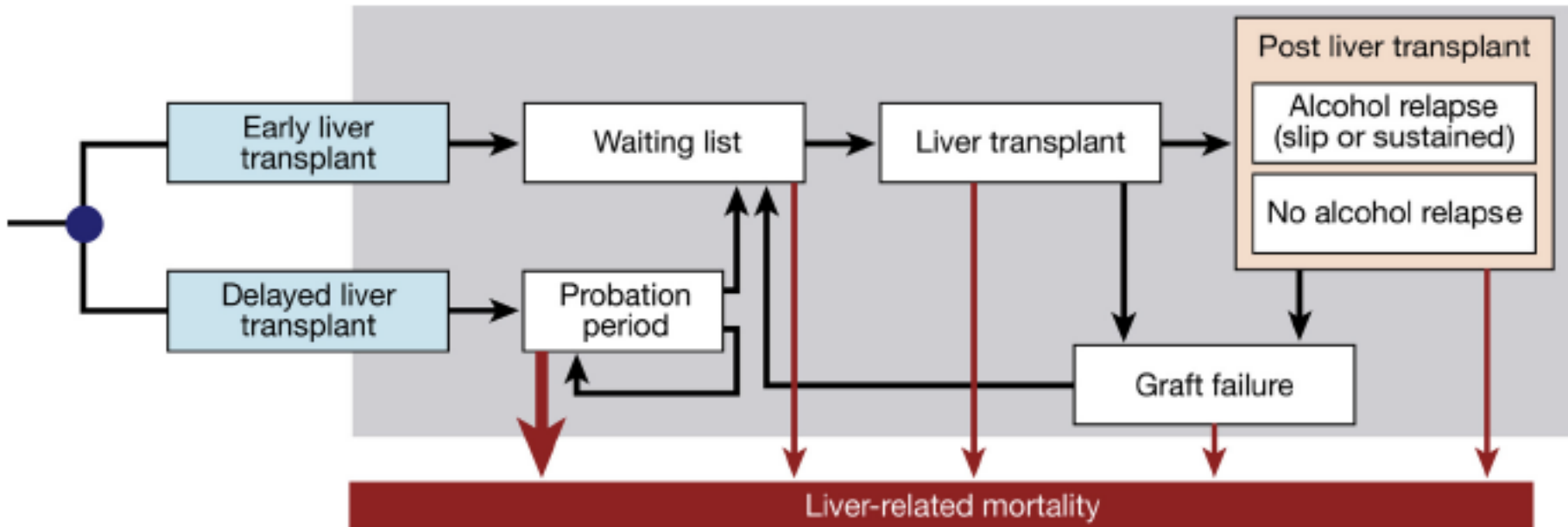
Antécédent problème sociaux

2,03 (0,91-4,52), $p=0,08$

ACCELERATE : Modéliser l'espérance de vie

Programme US

Modèle de Markov : SIM-LT (Simulation of Liver Transplantation Candidate)



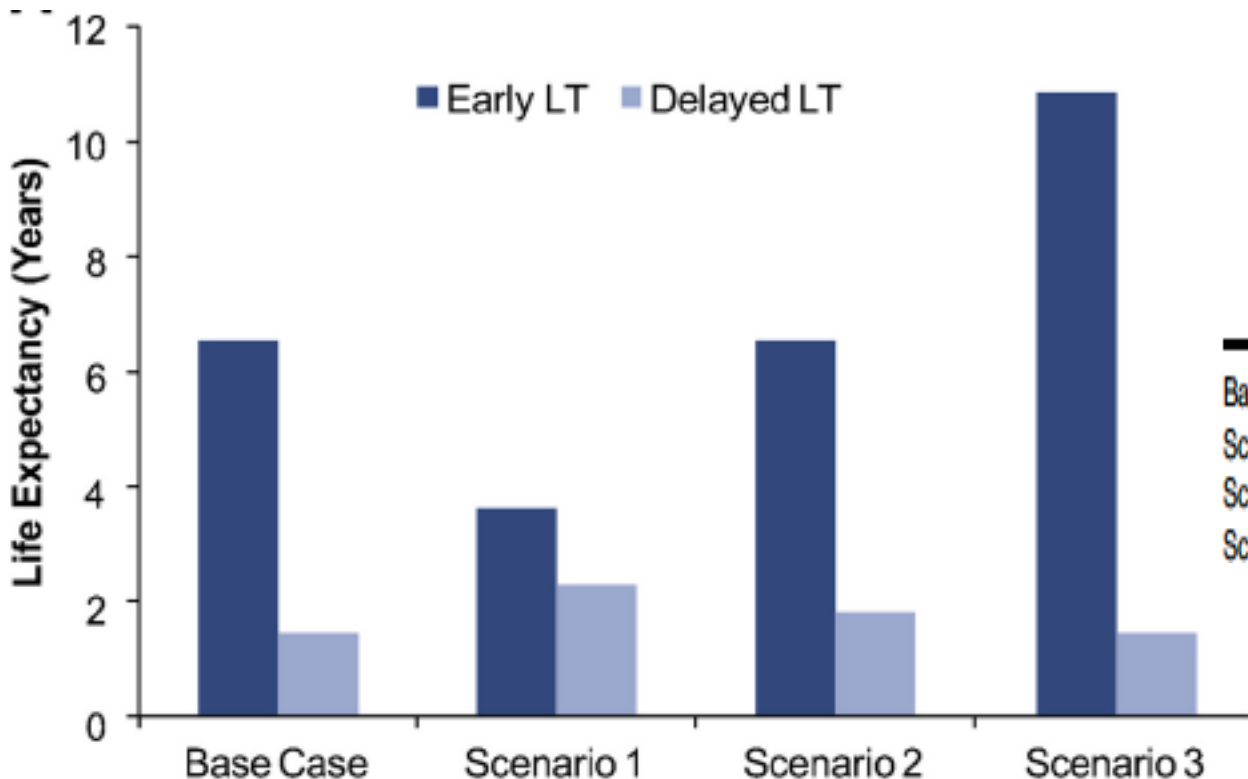
4 situations :

- Base Case : autant de rechute/abstinence d'alcool pour Early/Delayed
- Scenario 1 : 100% rechute groupe « Early » – 0% pour groupe « Delayed »
- Scenario 2 : 100% abstinence pré-6 mois groupe « Delayed »
- Scenario 3 : 100% abstinence post TH, groupe « Early »

ACCELERATE : Modéliser l'espérance de vie

Programme US

Quelque soit le scenario: gain de survie par l'accès précoce à la TH



	Life expectancy (life years)		
	Early LT	Delayed LT	Net difference (early vs delayed LT)
Base case ^a	6.55	1.46	5.09
Scenario 1 ^b	3.62	2.30	1.32
Scenario 2 ^c	6.55	1.81	4.74
Scenario 3 ^d	10.85	1.46	9.39

4 situations :

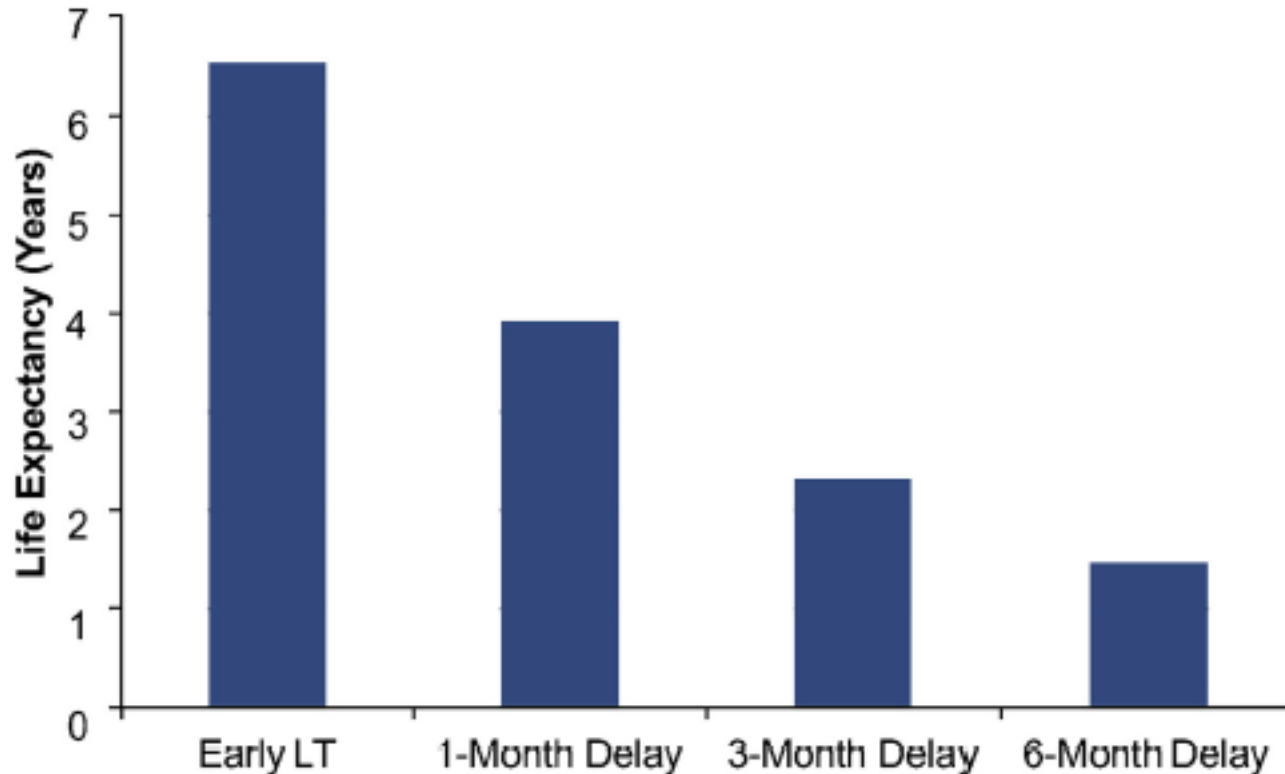
- Base Case : autant de rechute/abstinence d'alcool pour Early/Delayed
- Scenario 1 : 100% rechute groupe « Early » – 0% pour groupe « Delayed »
- Scenario 2 : 100% abstinence pré-6 mois groupe « Delayed »
- Scenario 3 : 100% abstinence post TH, groupe « Early »

Lee et al. Gastroenterology 2019

ACCELERATE : Modéliser l'espérance de vie

Programme US

La réduction de l'exigence de la période d'abstinence = gain de survie



4 situations :

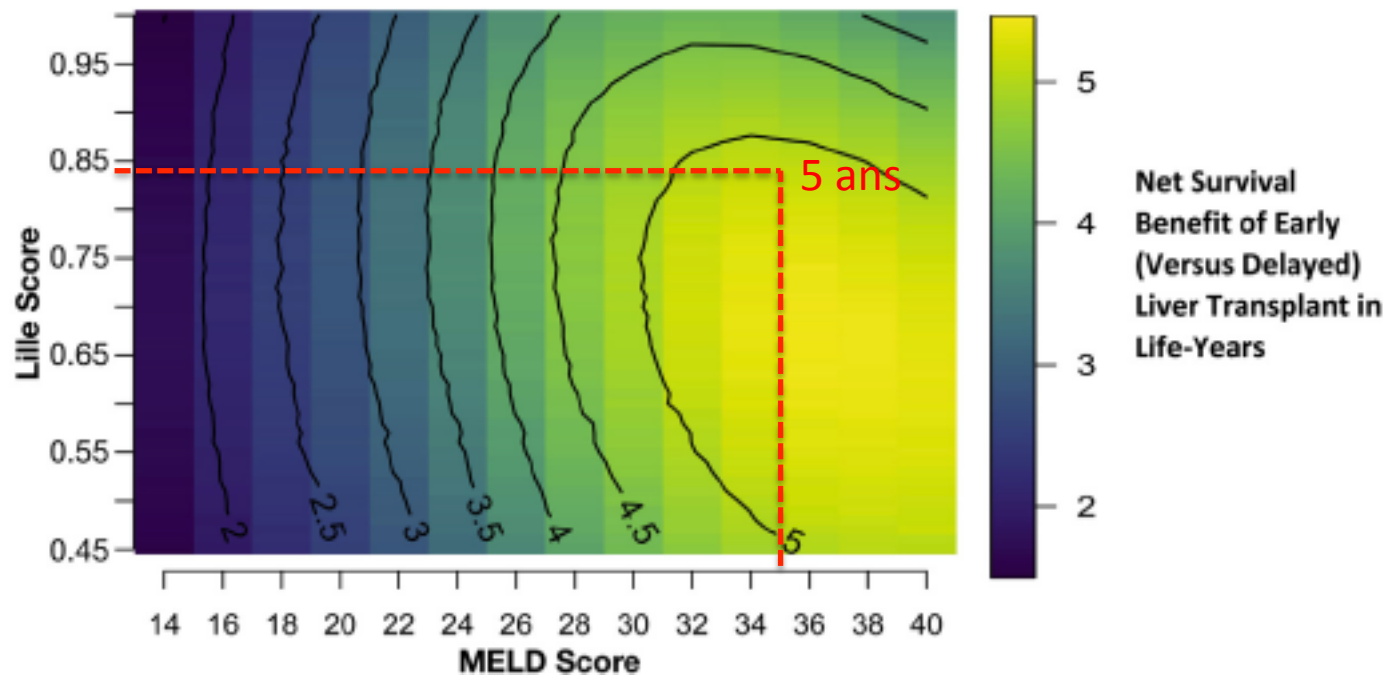
- Base Case : autant de rechute/abstinence d'alcool pour Early/Delayed
- Scenario 1 : 100% rechute groupe « Early » – 0% pour groupe « Delayed »
- Scenario 2 : 100% abstinence pré-6 mois groupe « Delayed »
- Scenario 3 : 100% abstinence post TH, groupe « Early »

Lee et al. Gastroenterology 2019

ACCELERATE : Modéliser l'espérance de vie

Programme US

Modèle de Markov : Estimation du gain de survie



La TH précoce (HAA corticorésistante) = x 4 Espérance de vie vs. TH décalée

HAA survivants suivis 55 mois

l'abstinence est associée à la survie prolongée

142 HAA survivants :

Suivi médian
55 mois

39 % abstinentes
38% décès

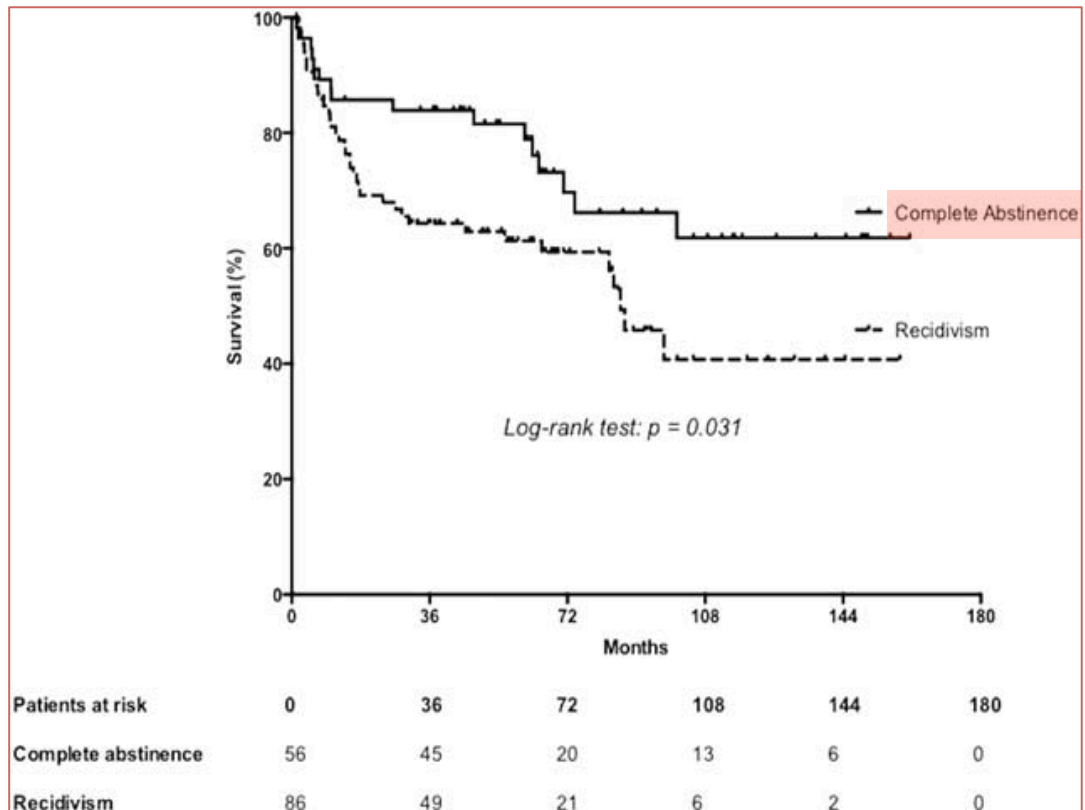
Facteurs indépendants de survie

Multivariate Cox Regression Analysis

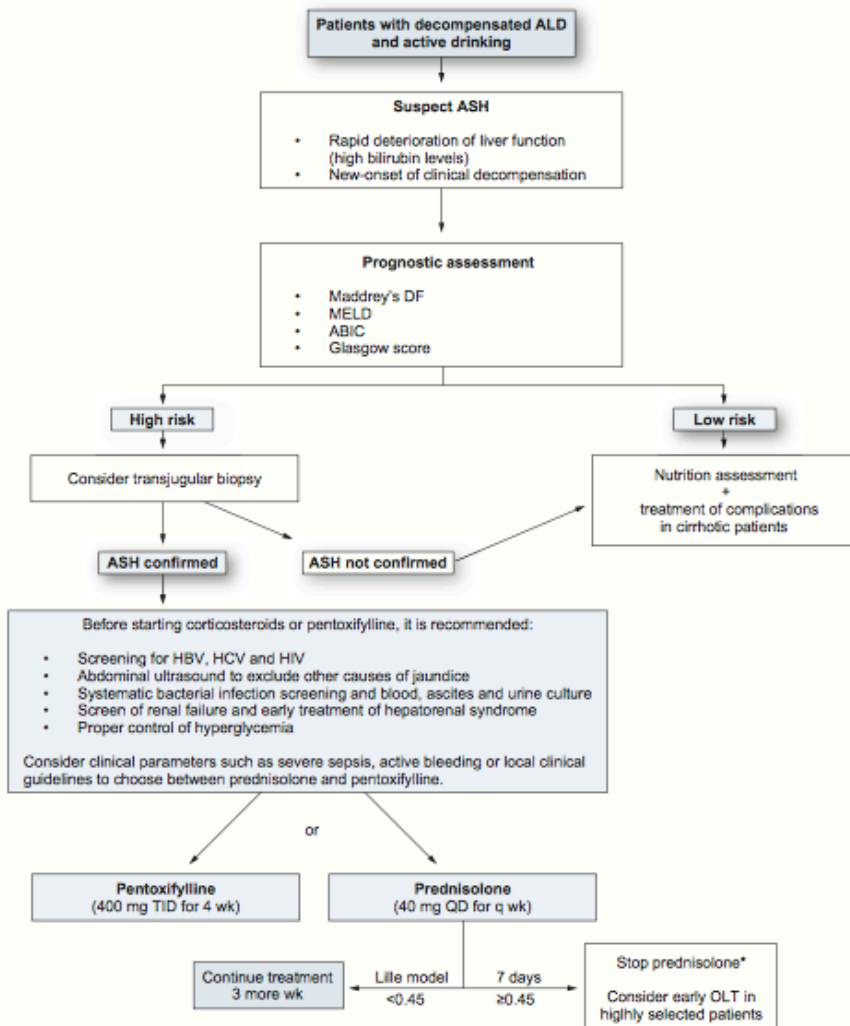
Model #1	HR (95% CI)	P Value
Baseline ABIC	1.35 (1.14-1.59)	<0.001
Complete abstinence during follow-up	0.51 (0.27-0.96)	0.038

Multivariate Cox Regression Analysis

Model #2	HR (95% CI)	P Value
Age (years)	1.06 (1.02-1.09)	0.002
Baseline MELD	1.04 (1.01-1.07)	0.015
Complete abstinence during follow-up	0.43 (0.22-0.82)	0.011

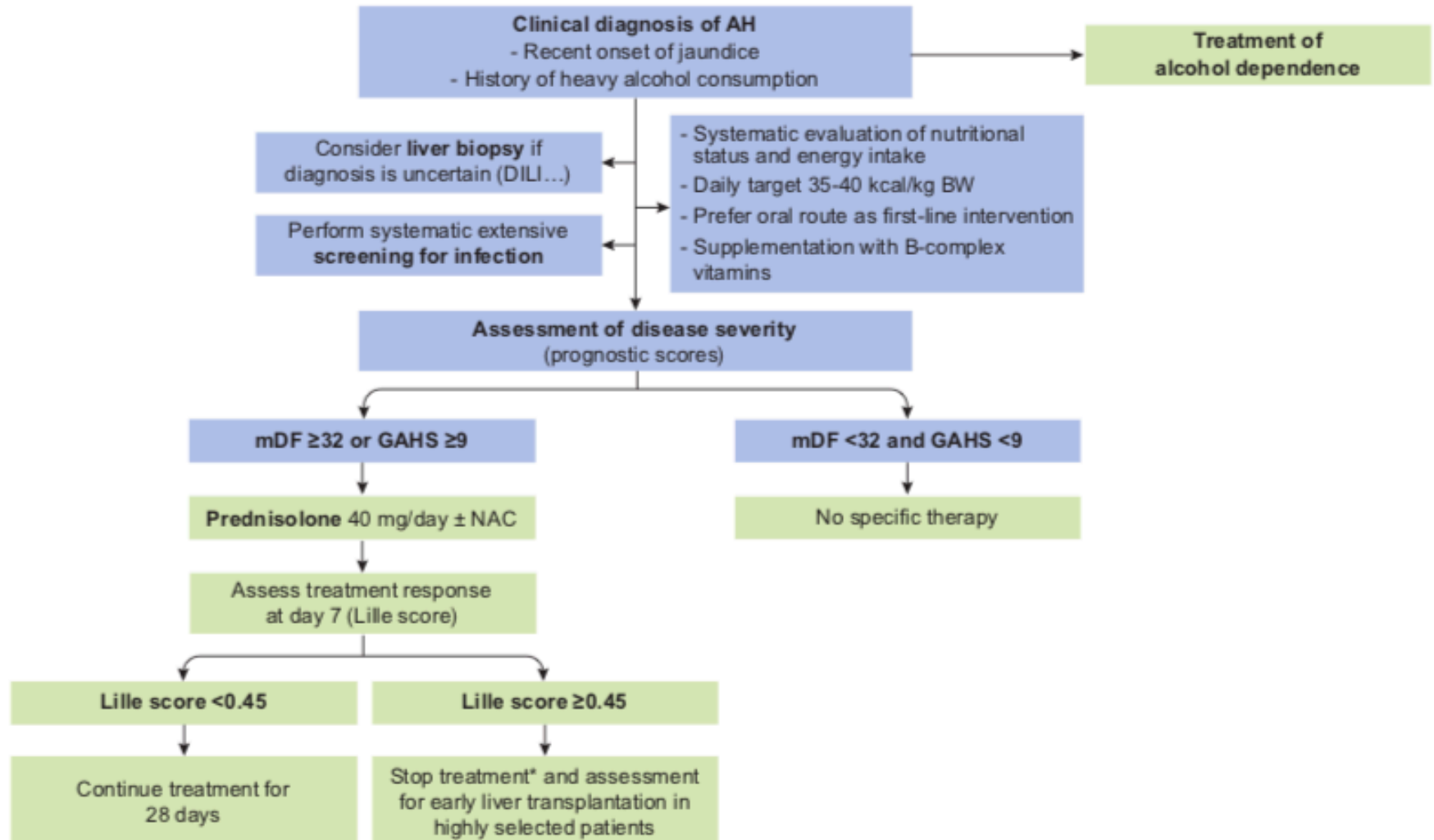


EASL Guidelines 2012 : recommandations pour l'Hépatite Alcoolique sévère



- Onset of decompensation in ALD should prompt clinicians to suspect superimposed ASH **(Recommendation B1)**
- Although the presence of ASH can be suspected on clinical and biochemical grounds, a definite diagnosis of ASH requires a liver biopsy **(Recommendation A1)**
- Available scoring systems should be used to identify patients with severe ASH at risk of early death, i.e. within 1-3 months **(Recommendation A1)**
- Renal function and incidence of infection should be closely monitored in patients with severe ASH **(Recommendation A1)**
- First-line therapy in patients with severe ASH includes corticosteroids or, in case of ongoing sepsis, pentoxifylline **(Recommendation B1)** (Fig. 2)
- Early non-response to steroids should be identified and rules for the cessation of therapy should be considered **(Recommendation B1)** (Fig. 2)
- N-acetylcysteine may be useful in patients with severe ASH receiving corticosteroids **(Recommendation B2)**

EASL Guidelines 2018 : recommandations pour l'Hépatite Alcoolique sévère



Conclusions

- L'HAA sévère est une des **formes les plus graves** de maladies alcooliques du foie
- Le diagnostic de sévérité repose sur le **score de Maddrey** mais d'autres outils peuvent être utilisés (**MEDL, ABIC, GAHS...**)
- **La corticothérapie** est le traitement de référence (grade A1)
- La combinaison **corticothérapie plus NAC** est une option possible en 1^{ère} ligne (grade B2)
- La réponse au traitement médical est définie par le score de Lille et les corticoïdes peuvent être arrêtés en cas de **score de Lille $\geq 0,56$**
- **L'infection** est un événement fréquent et un bilan infectieux large doit être systématique avant de débiter la corticothérapie
- En cas d'échec au traitement médical, la survie est mauvaise et la **transplantation hépatique précoce** pourrait être discutée chez certains candidats très sélectionnés