eJFHOD
WWW.JFHOD.COM
Le NOUVEL ÉVÉNEMENT DIGITAL JFHOD

Etude prospective de l'incidence de la compensation de la fonction hépatique sur 12 mois dans l'hépatite alcoolique aiguë sévère traitée par corticoïdes

Elise Lemaître[1], Julien Labreuche[2], Line-Carolle Ntandja-Wandji[1,3], Marion Khaldi[1], Sébastien Dharancy[1], Guillaume Lassailly[1,3], Alain Duhamel[2], Philippe Mathurin[1,3], Alexandre Louvet[1,3]

Liens d'intérêt

Aucun

INTRODUCTION

Corticothérapie & score de Lille dans l'hépatite alcoolique

- Score de Maddrey = score pronostique : HAA sévère si > 32 ➔ Décès d'environ 25% à 6 mois
- Diminution du risque de décès dans les 28 jours mais absence d'amélioration significative à moyen terme

Nécessité d'identifier les patients « répondeurs » à la corticothérapie précocement ➔ Score de Lille à J7 selon 2 ou 3 seuils

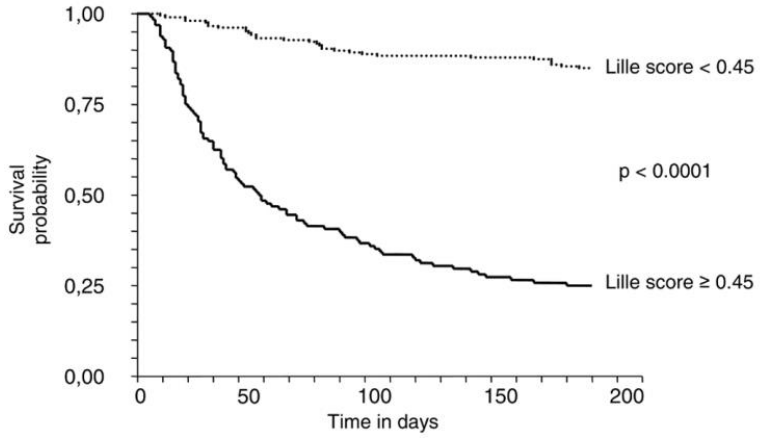
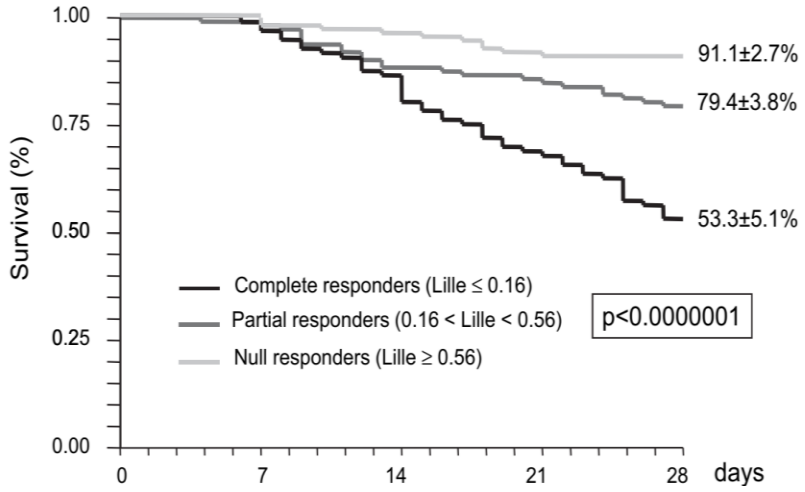


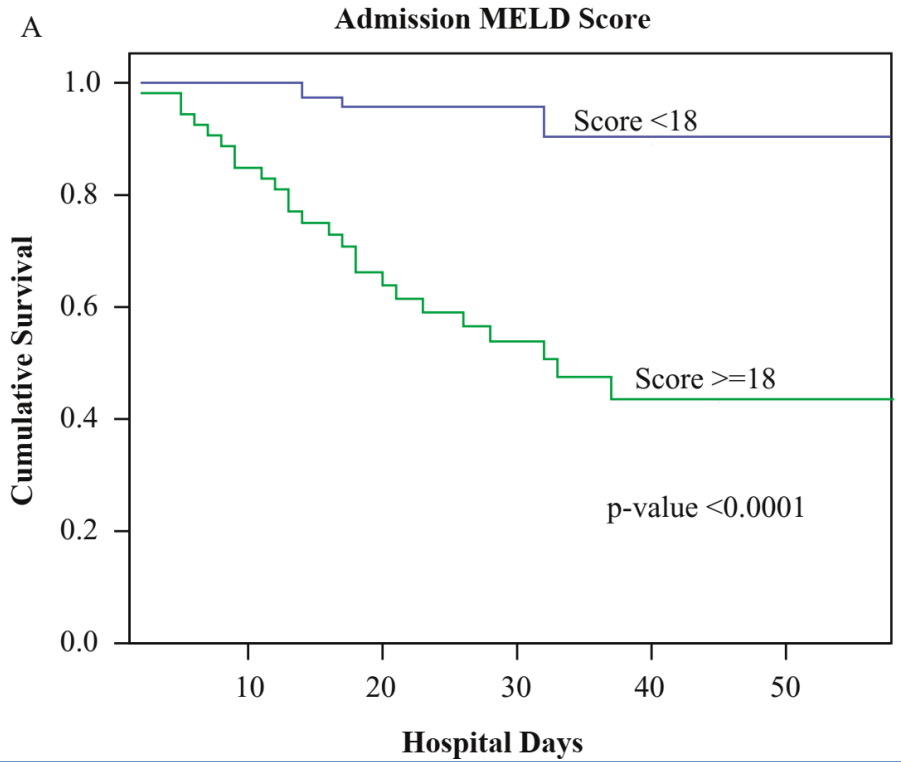
Fig. 4. Kaplan-Meier survival analysis according to 0.45 cutoff of the Lille model.



Efficacité de la corticothérapie uniquement chez les répondeurs complets & partiels
Absence de bénéfice en cas de score ≥ 0,56

Mathurin, Journal of Hepatology, 2002 / Louvet, Gastroenterology, 2018 / Louvet, Hepatology, 2007 / Mathurin, Gut, 2011

Le score MELD : quel seuil pronostique dans l'HAA ?



Score prédictif de mortalité mal défini dans l'HAA: 17, 18, 20 ?

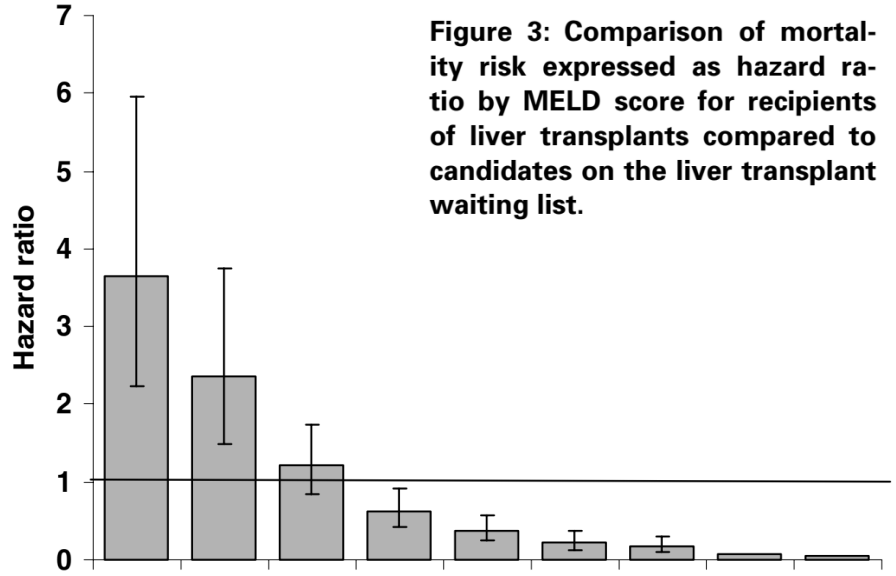


Figure 3: Comparison of mortality risk expressed as hazard ratio by MELD score for recipients of liver transplants compared to candidates on the liver transplant waiting list.

MELD	6-11	12-14	15-17	18-20	21-23	24-26	27-29	30-39	≥40
Hazard Ratio	3.64	2.35	1.21	0.62	0.38	0.22	0.18	0.07	0.04
p-values	<0.001	<0.001	0.41	<0.01	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Score MELD > 17 : discuter une transplantation hépatique (toutes causes)

Srikureja, Journal of Hepatology, 2005 / Merion, American Journal of Transplantation, 2005

Score de Child-Pugh

	1 point	2 points	3 points
Ascite	0	Modérée	Abondante
Bilirubine (µmol/L)	< 35	35 - 50	> 50
Albumine (g/L)	> 35	28 – 35	< 28
TP	> 50 %	40 - 50 %	< 40 %
Encéphalopathie	0	Stade 1-2	Stade 3-4

- Score empirique
- Validé pour prédire la mortalité dans la cirrhose
- Renseigne sur l'hypertension portale
- Cirrhose "compensée" = stade A
- **HAA sévère ➔ score de Child-Pugh quasiment toujours supérieur à B7**

Albers I, Scand J Gastroenterol 1989 / Infante-Rivard C, Hepatology, 1987

Objectifs de l'étude

TABLE 3. Association Between Short-Term Outcome Mortality and Alcohol Relapse, Response to Corticosteroids (Lille Model) and Disease Severity at Baseline (MELD Score)

	Patients		Univariate		Multivariate†	
Predictors	At Risk	Death	HR (95% CI)	*P*	HR (95% CI)	*P*
Alcohol relapse						
No	1,445*	139	1.00 (reference)	—	—	—
Yes (≥30 g/day)	161*	9	1.56 (0.74-3.30)	0.24	—	—
Lille model						
<0.45	238	46	1.00 (reference)			
≥0.45	160	102	6.08 (4.26-8.65)	<0.0001		
Per 0.1 increase	398	148	1.38 (1.31-1.46)	<0.0001	1.35 (1.27-1.43)	<0.0001
MELD score						
Per 5-point increase	373	137	1.64 (1.45-1.85)	<0.0001	1.29 (1.12-1.48)	0.0004

*Expressed as patient-months.
†Multivariable Cox's regression model including Lille model and MELD score, both as continuous variable.

Fonction hépatique & réponse thérapeutique : facteurs pronostiques à **court** terme

Absence actuelle de données permettant de prédire l'évolution de la fonction hépatique

Louvet, Hepatology, 2017

Objectifs de l'étude

- Déterminer l'évolution de la fonction hépatique au cours des 12 premiers mois de prise en charge :

  - Compensation de l'hépatopathie basée sur le score de Child-Pugh
  - Indication potentielle de transplantation hépatique basée sur le score MELD

- Déterminer l'évolution de la fonction hépatique selon la consommation d'alcool

MATERIEL & METHODES

Inclusion des patients

Tous les patients présentant une HAA sévère admis dans le service des Maladies de l'appareil digestif du CHRU de Lille entre avril 2002 et avril 2018 ont été inclus de manière prospective

Diagnostic histologique ou forte suspicion clinicobiologique d'HAA sévère

Recherche de contre-indication

Corticothérapie pendant 7 jours

Calcul du score de Lille

Réponse à J7

Poursuite pendant 28 jours au total

Non-réponse à J7

Arrêt de la corticothérapie

Discussion d'une transplantation hépatique

Recueil des données

J1	J3	J7	J14	J21	J28	M2	M3	M6	M9	M12

Examen clinique
Consommation éthylique
Biologie

Calcul du score de Lille à J7
Score de Child-Pugh
Score MELD

Critère de jugement principal

- Incidence cumulée à 12 mois
  - De la compensation de la fonction hépatique

Score de Child-Pugh ≤ B7

  - De l'amélioration de la fonction hépatique

Score MELD < 17

Selon la réponse à la corticothérapie

  - De la reprise de la consommation d'alcool : quelle que soit la quantité ou ≥ 30 grammes par jour

Analyse statistique

- Les survies ont été générées par **la méthode de Kaplan-Meier** et comparées par le test du log-rank.
- **Décès pris en compte comme événement compétitif de la compensation.**
- L'incidence cumulée de compensation (définie par les scores MELD et de Child-Pugh) ➔ Méthode de Kalbfleisch et Prentice.
- Etude de l'association entre la probabilité de compensation et le score de Lille

  ➔ Modèle de Fine et Gray.
- Un modèle de Cox à cause spécifique a été utilisée, en incluant la reprise d'alcool comme une variable du temps, avec le décès comme événement compétitif,.
- **Les patients transplantés durant les 6 premiers mois ont été considérés comme exclus vivants à la date de la transplantation hépatique**.

RESULTATS

Population étudiée

Population à l'inclusion
N = 591

Décès avant corticothérapie (n = 36)
Transplantation hépatique (n = 1)
Amélioration spontanée (n = 3)

N = 551 patients

Absence de données de suivi (n = 8)

N = 543 patients

« Analyse CHILD »
N = 537

« Analyse MELD »
N = 530

Caractéristiques des patients

Variables	Valeurs
Sexe masculin	58,5 %
Age, ans (moyenne ± DS)	49,9 ± 9,5
Leucocytes, /mm^3	10921 [7745-15105]
TP, %	39 [31-47]
INR	1,67 [1,26-2,36]
ASAT, UI/l	110 [80-148]
Albumine, g/l	26 [23-30]
Bilirubine totale, mg/l	178,5 [106,2-256,5]
Créatinine, mg/l	8,55 [6-12]

Variables	Valeurs
Score de Child-Pugh	11 [10-13]
Score de Maddrey	63,4 [45,1-86,9]
Score MELD	24,9 [21,6-29,8]
Score de Lille	0,314 [0,098-0,688]

Survie à 12 mois

214 décès
➔ Survie de 60,6 %

88 perdus de vue ou exclus vivants ➔ 17,4 %

Réponse au score de Lille	Survie à 12 mois
Score de Lille > 0,56	26,1 % [18,7-34]
0,16 < Score de Lille < 0,56	61 % [52,9-68,2]
Score de Lille ≤ 0,16	80,7 % [73,4-86,2]

$p < 0,001$

Augmentation de la survie de façon inversement proportionnelle au score de Lille

Causes de décès à 6 mois

Causes de décès	N
Lié au foie	118
Insuffisance hépatique terminale	47
SHR	36
Hémorragie digestive	34
Lié à un sepsis	69
Infection pulmonaire	40
ISLA	11
Bactériémie	6
Autres infections	12

Causes de décès	N
Non lié au foie	9
Hémorragie cérébrale	5
Autres	4
Inconnues	18
TOTAL	214

2 patients décédés compensés sur 214
6 patients dont le CHILD et le MELD sont inconnus au moment du décès

Incidence cumulée de la compensation hépatique **sur l'ensemble de la cohorte**

Selon un score de Child-Pugh ≤ 7

L'incidence cumulée est de 46,6 % ± 2,4 % à 6 mois et de 52,4 ± 2,5 % à 12 mois.

Médiane du score de Child-Pugh :

- A6 au 6ème mois
- A5 au 12ème mois

Selon un score MELD < 17

L'incidence cumulée est de 65 % ± 2,4 % à 6 mois et de 68,7 ± 2,3 % à 12 mois.

Médiane du score MELD :

- 11,6 à 6 mois
- 10,7 à 12 mois

Quel que soit le score, la compensation se fait principalement durant les 3 premiers mois.
Concernant le MELD, il semble qu'une majorité des patients n'aient plus d'indication théorique de transplantation hépatique à 6 mois.
Néanmoins, en prenant en compte le CHILD, la plupart des patients ont encore une hépatopathie non parfaitement compensée à 6 mois.

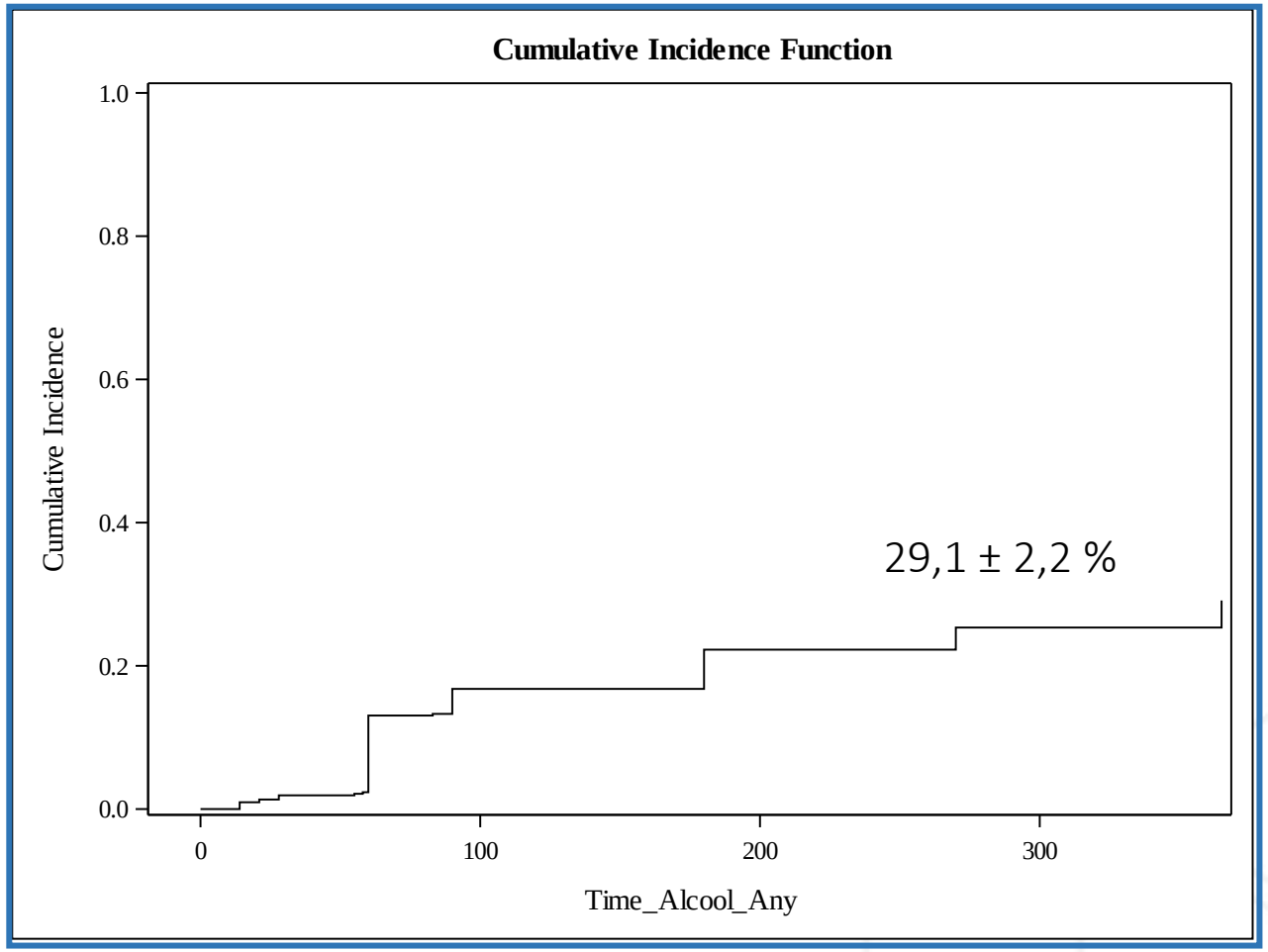
Incidence cumulée de la reprise de la consommation d'alcool

Quelle que soit la quantité

A 6 mois, l'incidence cumulée est de 22,2 % ± 2 %, et à 12 mois de 29,1 ± 2,2 %.

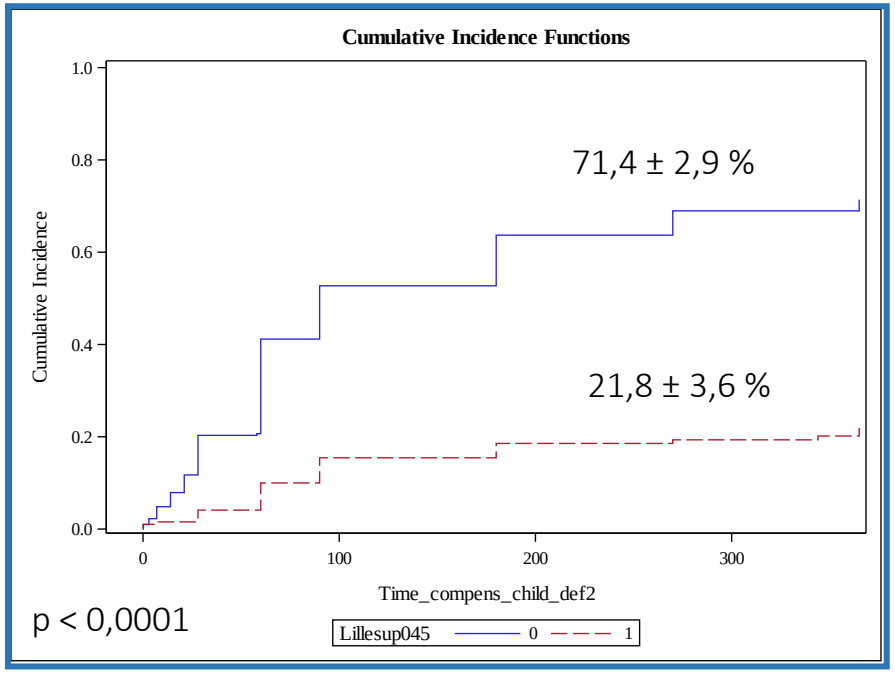
≥ 30 grammes / j

A 6 mois, l'incidence cumulée est de 19,6 % ± 1,9 %, et à 12 mois de 25,8 ± 2,1 %.

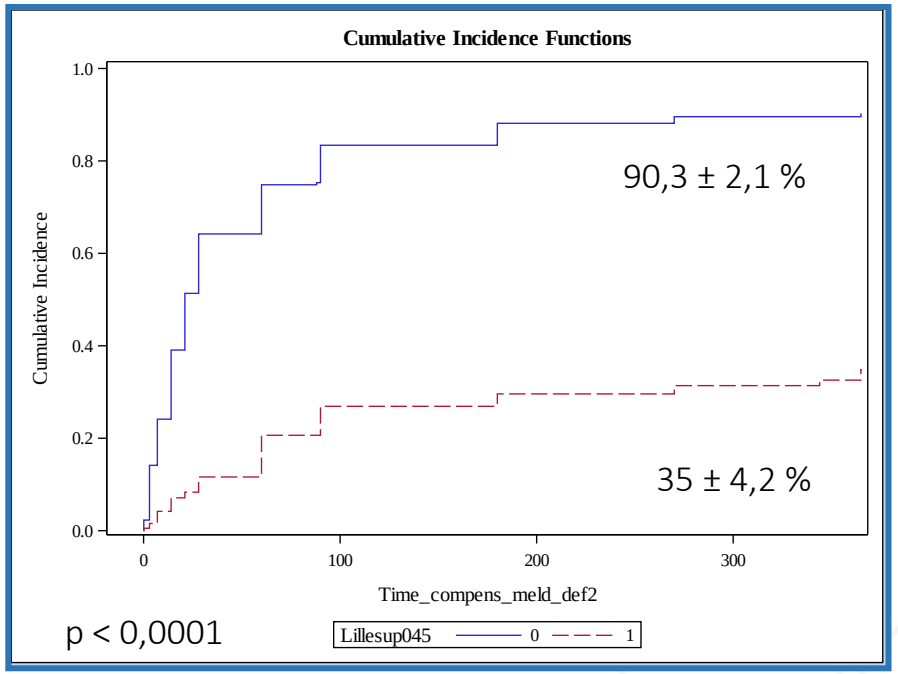


Incidence cumulée de la compensation hépatique selon le seuil de 0,45 du score de Lille

Selon un score de Child-Pugh ≤ 7



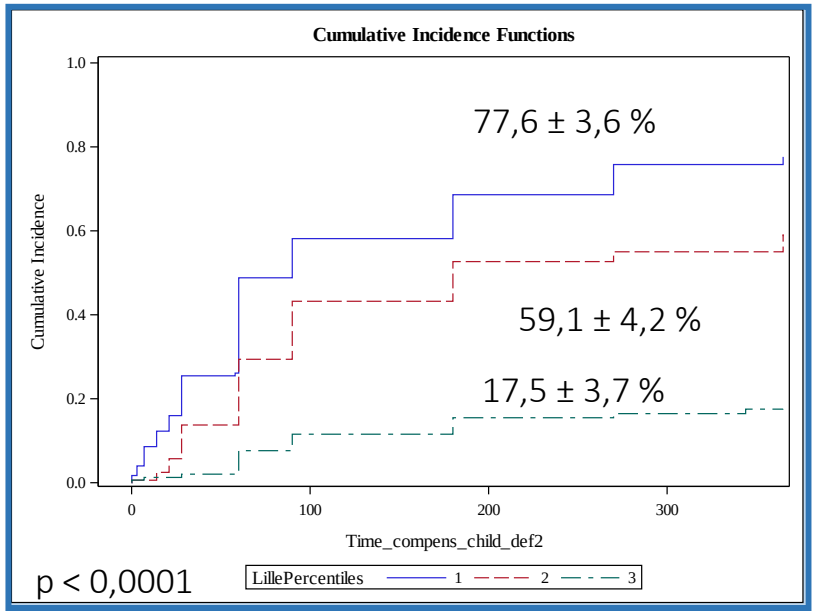
Selon un score MELD < 17



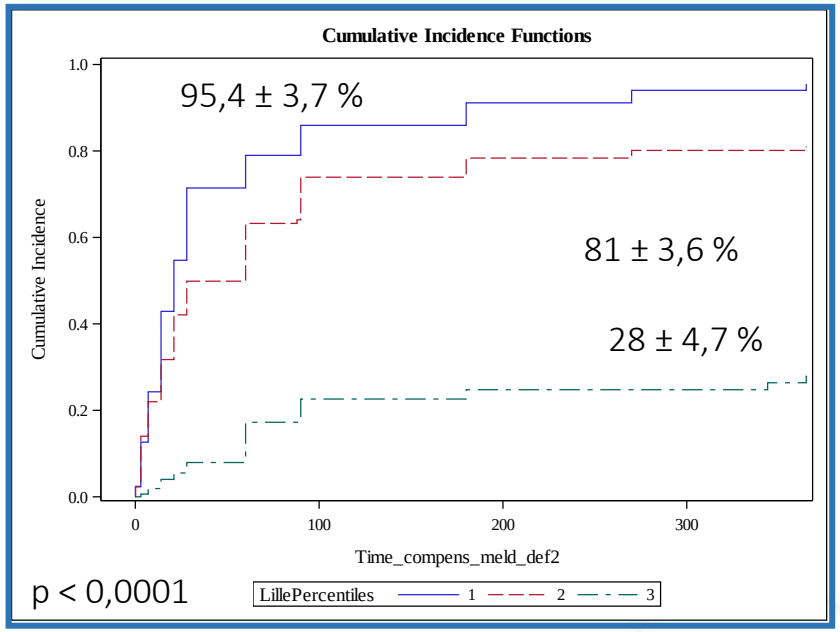
Quelque soit le score, la compensation se fait dans les 3 premiers mois, peu de patients se « compensent » entre M3 et M12.
Les répondeurs retrouveront en majorité une fonction hépatique compensée à 6 et 12 mois.
Uniquement 1/3 des patients « non répondeurs » à la corticothérapie sortent de l'indication de transplantation hépatique selon le seuil de 17 du score MELD.

Incidence cumulée de la compensation hépatique selon les 3 seuils du score de Lille

Selon un score de Child-Pugh ≤ 7



Selon un score MELD < 17



L'évolution des répondeurs partiels se rapproche de celle des répondeurs complets.
Quel que soit le score, l'analyse des répondeurs partiels confirme bien leur statut de patients « répondeurs » car leur évolution est très éloignée de celle des patients non répondeurs.

Incidence cumulée de la compensation hépatique à 6 mois selon un score de Lille continu

- Sans définition de seuil
- L'incidence cumulée de compensation diminue à chaque augmentation de 0,1 du score de Lille
  - Selon le score de Child-Pugh

    (HR 0,768 ; $IC_{95\%}$ [0,728– 0,810] ; p < 0,0001)
  - Selon le score MELD

    (HR 0,758 ; $IC_{95\%}$ [0,728-0,789], p < 0,0001)

➔ **La probabilité de compensation hépatique augmente de façon inversement proportionnelle selon le score de Lille**

Incidence de la compensation hépatique selon la reprise de la consommation d'alcool

- La **reprise de l'alcool** (≥ 30 g/ jour) est associée **au risque de décès avant compensation** de façon significative concernant le score de Child-Pugh (HR 1.961, IC 95 % [1,108-3,472]), et de façon non significative pour le MELD (HR 1.247, IC 95 % [0,497-3,127]).

- La reprise de l'alcool n'est pas associée à la probabilité de compensation hépatique.

DISCUSSION

Analyse de la mortalité

- **Même proportion de décès** que dans la littérature : survie de 60 % à 12 mois

➔ interprétation fiable de la compensation hépatique

- **La majorité des décès sont de cause hépatique**
  - Tous les patients décédés d'une autre cause étaient décompensés sauf 8 patients dont 2 patients compensés et 6 dont le statut est inconnu

- La valeur pronostique sur la mortalité du score de Lille est confirmée

Analyse de la compensation hépatique

- Incidence cumulée de la compensation hépatique selon le score de Child-Pugh : **1/2 à 12 mois**
- **1/3 des patients** ne seront plus candidats à une transplantation hépatique à 6 mois et à 1 an
- Les patients non compensés sur le MELD à 6 mois, « se compensent peu » sur les 6 mois suivants
- L'absence de reprise de la consommation d'alcool semble ne pas être liée à la probabilité de compensation de la fonction hépatique à 12 mois

➔ Suivi très régulier des patients dans les 12 mois, mais principalement **les 3 premiers mois**, suivant l'initiation du traitement

Limites

- Absence de prise en compte d'une éventuelle compensation suivie d'une décompensation ultérieure

- Malgré un suivi prédéfini étroit et des rappels réguliers, certains patients ne se présentaient pas toujours à toutes les consultations. ➔ Date de la compensation hépatique peut-être décalée

- Mais la majorité des patients ont pu être étudiés au cours du suivi, avec uniquement 17 % de perdus de vue ➔ analyse statistique sur environ 455 patients sur une cohorte initiale de 543 patients

- La reprise d'alcool après compensation hépatique n'a pas été analysée

Choix des seuils

- **Seuil du score de Child-Pugh** :
  - Certains patients présentent toujours une décompensation clinique (ascite)
  - Child-Pugh B7 : meilleure survie
  - ➔ Nécessité de ne pas être restrictif et de déterminer un seuil de compensation clinique

- **Seuil du score MELD** :
  - Les seuils 18 et 21 : prédictifs de la mortalité dans l'HAA
  - Le seuil 17 : très sensible du bénéfice de transplantation
  - ➔ Nécessité de définir un seuil plus restrictif devant faire discuter d'une transplantation hépatique

Conclusion

- L'amélioration et la compensation de la fonction hépatique sont observées de manière très variable au cours des six mois suivant un épisode d'HAA sévère.
- La réponse au traitement est un déterminant majeur de la **survie**, mais également de **l'amélioration clinicobiologique**.
- Alors que les patients **répondeurs complets** aux corticoïdes ont une évolution clinique et biologique favorable, les patients **répondeurs partiels et surtout non répondeurs complets** ont une probabilité élevée d'être toujours décompensés après plusieurs mois.
- Ces patients doivent donc être suivis très attentivement.
- **Le score de Lille permet de prédire l'amélioration clinique et biologique et constitue également un outil pour le développement thérapeutique futur.**