



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2018

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Evaluation du rôle pronostique de la biopsie hépatique au cours de
l'hépatite alcoolique sévère : étude anatomopathologique chez 337 patients.**

Présentée et soutenue publiquement le 09/10/2018 à 18 heures
au Pôle Formation
Par Julien Lollivier

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Mathurin

Assesseurs :

Madame le Professeur Leteurtre

Monsieur le Professeur Dharancy

Madame le Docteur Gnemmi

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Louvet

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs

Table des matières

Abréviations	2
Introduction	3
Exemple de biopsie hépatique sur un foie d'HAA.....	4
Matériels et méthodes	7
Patients	7
Recueil des données histologiques	8
Analyse des résultats	9
Analyse statistique :	9
Résultats.....	11
<u>Figure 1</u> : Diagramme de flux	11
<u>Tableau 1</u> : Caractéristiques cliniques, biologiques de la population de l'étude.	12
<u>Tableau 2</u> : Effectifs des patients selon les variables histologiques étudiées, n (%).....	14
<u>Figure 2</u> : Courbe de survie globale à 180 jours en fonction de la réponse à la corticothérapie selon le score de Lille.....	15
<u>Tableau 3</u> : Concordance entre les deux anatomopathologistes experts.....	16
Association histologie/scores pronostiques de l'HAA.....	16
<u>Tableau 4</u> : Association entre lésions histologiques et scores pronostiques de Maddrey, MELD et Lille (n = 337).....	18
<u>Tableau 5</u> : Caractéristiques biologiques selon le degré de cholestase des deux anatomopathologistes.	19
Score de gravité histologique AHHS et survie à 6 mois	20
<u>Figure 3</u> : Courbes de survie à six mois selon le score AHHS.....	20
<u>Tableau 6</u> : Analyse univariée de la mortalité à 6 mois selon les caractéristiques histologiques des deux anatomopathologistes.....	22
<u>Tableau 7</u> : Analyse multivariée sur la mortalité à 180 jours selon la relecture du premier anatomopathologiste (VGN).	23
<u>Tableau 8</u> : Analyse multivariée sur la mortalité à 180 jours selon le second anatomopathologiste (ELE)..	24
<u>Tableau 9</u> : Analyse multivariée sur la mortalité à 180 jours en incluant le score AHHS selon le second anatomopatologiste (ELE).....	24
Discussion.....	25
Conclusion	28
Bibliographie	29

Abréviations

HAA : Hépatite Alcoolique Aigüe

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

HES : Hématoxyline éosine safran

TH : Transplantation Hépatique

CHC : Carcinome Hépato-Cellulaire.

MELD : Model for End stage Liver Disease

PBH : Ponction Biopsie Hépatique

IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%

RR : Risque Relatif

AHHS : Alcoholic Hepatitis Histologic Score

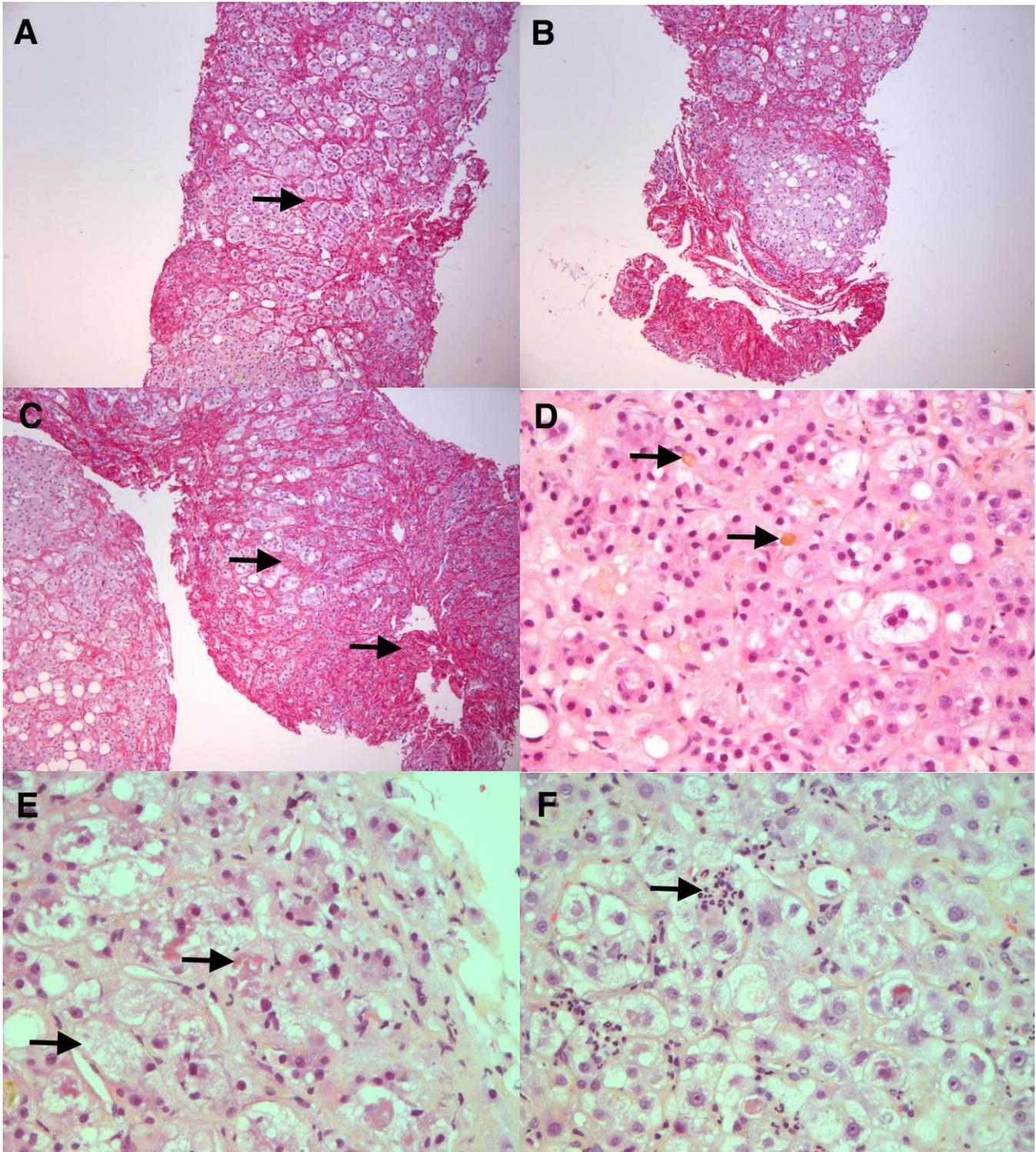
CHU : Centre Hospitalier Universitaire

Introduction

L'hépatite aigüe alcoolique (HAA) sévère est définie comme un type d'insuffisance hépatique aigüe liée à une consommation excessive d'alcool. Celle-ci se développe dans un contexte d'hépatopathie chronique, non nécessairement au stade de cirrhose. Elle constitue l'une des formes les plus graves de la maladie alcoolique du foie. La mortalité globale est évaluée à 40% à 6 mois après son diagnostic. (1)

Le caractère sévère de l'HAA est défini le plus souvent par un score biologique de Maddrey supérieur à 32 (2). Il existe d'autres méthodes de définition comme le score MELD ou le score de Glasgow, qui sont moins utilisées, dans cette indication, en particulier en France. Le diagnostic positif est suspecté cliniquement par l'apparition d'un ictère récent de moins de trois mois dans un contexte de majoration de la prise d'alcool. Le diagnostic doit être confirmé histologiquement par la réalisation d'une biopsie hépatique qui montre la présence de corps de Mallory, d'un infiltrat à polynucléaires neutrophiles (PNN) et d'une souffrance hépatocytaire à type de ballonnisation. Selon le degré d'atteinte hépatique, une fibrose et une cholestase peuvent également être observées (3).

Exemple de biopsie hépatique sur un foie d'HAA.



**A : Fibrose lobulaire ; B : Nodule de régénération (Fibrose F4) ; C : Fibrose périsinusoidale et réaction ductulaire (A, B et C = Coloration rouge sirius).
 D : cholestase intra-caniculaire ; E : Corps de Mallory et ballonnisation hépatocytaire ;
 F : Infiltrat lobulaire à PNN (D, E et F = Coloration HES).
 (Photos : Dr GNEMMI)**

En raison des troubles de l'hémostase et de la présence fréquente d'ascite, la biopsie doit, le plus souvent, être effectuée par voie transjugulaire, ce qui participe au caractère invasif du diagnostic. Néanmoins, la biopsie reste l'examen de référence (4) et il n'existe pas de marqueurs non invasifs permettant de poser le diagnostic d'hépatite alcoolique. Certains outils ont été proposés comme le marqueur sanguin AshTest (5) ou le dosage plasmatique des fragments de cytokératine 18 (6). Ces méthodes diagnostiques doivent être validées et ne sont actuellement pas recommandées en routine.

Outre l'apport de la biopsie en termes de diagnostic, une étude récente a montré que l'analyse des lésions histologiques pouvait avoir une utilité pronostique au cours de l'hépatite alcoolique (7). Dans ce travail, les auteurs ont construit un score dénommé AHHS (Alcoholic Hepatitis Histologic Score) basé sur les paramètres histologiques associés à un risque de mortalité à 90 jours en analyse multivariée : présence d'une cirrhose, siège de la cholestase, absence de mégamitochondries, absence ou faible intensité de l'infiltrat à PNN. Le score obtenu fluctue entre 0 et 9 et en utilisant les catégories 0-3, 4-5 et 6-9. Il est possible de prédire la mortalité à 3 mois : nulle, intermédiaire et élevée. Ce score, développé sur une cohorte de 96 patients et validé sur une cohorte indépendante de 106 patients, nécessite néanmoins une validation indépendante.

Une autre étude a suggéré une corrélation entre la présence d'une ballonnisation hépatocytaire associée à la présence de corps de Mallory et la prédiction de la réponse à la corticothérapie (8). Ce travail liant lésions histologiques et efficacité du traitement constitue une approche originale par rapport à l'étude antérieure qui n'avait pas évalué le rôle de la corticothérapie qui est un déterminant majeur de la survie à court et moyen terme dans l'HAA sévère.

Enfin, très récemment, un système de notation, basé sur des données de profils d'expression génique de tissu hépatique associé au score MELD, a été développé et souligne donc l'intérêt pronostique de la biopsie hépatique. Celui-ci identifie des profils géniques histologiques corrélés à la mortalité à 90 jours.(9)

Le traitement de l'HAA sévère repose sur la corticothérapie pendant 28 jours, ce traitement ayant démontré son efficacité par rapport à un placebo (10). A long terme, le principal facteur pronostique est l'absence d'arrêt de l'intoxication éthylique dont la poursuite est corrélée à un risque plus important de décès à long terme (plus de 180 jours)(11). Bien que la corticothérapie soit le traitement de référence de l'HAA sévère, tous les patients n'en tirent pas bénéfice. Le modèle de Lille est un outil pronostique qui permet d'évaluer la réponse aux corticoïdes 7 jours après le début du traitement. Un score supérieur à 0,45 définit les non-répondeurs. Un score inférieur à 0,16 définit les répondeurs complets et un score supérieur à 0,56 définit les non-répondeurs complets (12). Quarante pourcents des HAA sévères ne répondent pas à ce traitement médical. Chez ces patients, la mortalité est de plus de 70 % à 6 mois. (13). En l'absence de réponse au traitement corticoïde, la seule alternative thérapeutique actuelle est la transplantation hépatique (TH) pour un sous-groupe de patients hautement sélectionnés (14).

Mieux établir les critères pronostiques au cours de l'HAA sévère permet de mieux sélectionner les patients et ainsi éviter une exposition aux corticoïdes, source d'effets secondaires notamment infectieux et de les orienter rapidement vers une TH.(15)

L'objectif de notre étude a été de rechercher le rôle des lésions observées à la biopsie dans la prédiction de la gravité de l'HAA ainsi que la réponse aux corticoïdes. Nous avons également évalué si ces lésions étaient corrélées à la mortalité à 6 mois pour tenter de confirmer les données de l'étude publiée par Altamarino et al.

Matériels et méthodes

Patients

Tous les patients hospitalisés pour hépatite alcoolique sévère dans le service des maladies de l'appareil digestif du CHU de Lille ont été inclus entre le 23/02/2002 et le 21/05/2016. Le diagnostic était suspecté sur des critères clinico-biologiques par l'apparition d'un ictère récent de moins de 3 mois, dans un contexte de consommation excessive d'alcool (> 30g/ j chez l'homme et 20g/j chez la femme). La confirmation du diagnostic d'hépatite alcoolique a été obtenue par la réalisation d'une biopsie hépatique par voie transjugulaire, avec les critères histologiques suivants : infiltrat inflammatoire à polynucléaires neutrophiles, ballonnisation hépatocytaire, corps de Mallory. Dans certains cas, la confirmation histologique n'a pas pu être obtenue, essentiellement en raison d'un échec de la procédure de biopsie ou d'un état clinique ne permettant pas la réalisation du geste dans des conditions de sécurité clinique suffisantes. En pareil cas, le diagnostic a été retenu si l'ensemble des critères clinico-biologiques étaient présents (16). La sévérité de l'hépatite alcoolique était définie par un score de Maddrey supérieur ou égal à 32 (17). Nous avons également calculé le score MELD qui a démontré son efficacité dans la prédiction du pronostic de l'hépatite alcoolique (18)(19).

Les critères d'exclusions étaient la présence d'une infection par le VIH, le VHB ou le VHC, d'un carcinome hépatocellulaire, d'une infection virale ou parasitaire évolutive, d'une hémorragie digestive ou d'une infection bactérienne non contrôlée. Une fois le diagnostic d'hépatite alcoolique sévère retenu et après réalisation d'un bilan infectieux systématique permettant d'écartier la présence d'une infection, une corticothérapie était débutée par prednisolone orale à 40 mg/j pendant 7 jours. Au 7^e jour, la réponse au traitement était déterminée par le calcul du score de Lille (20) : la prédiction binaire de la réponse thérapeutique a fait appel au seuil de 0,45 (corticosenibilité en cas de score <0,45, corticorésistance en cas de score supérieur ou égal à 0,45). La corticothérapie était interrompue au 7^e jour en cas de score de Lille supérieur ou égal à 0,56 (21). Dans quelques rares cas, une transplantation hépatique en procédure

accélérée a été proposée aux patients non répondeurs au traitement médical présentant un premier épisode de décompensation hépatique. Tous les patients ont été suivis prospectivement selon un calendrier prédéfini (toutes les semaines pendant 1 mois puis à 3, 6, 9 et 12 mois et ensuite tous les 6 mois). Quand cela était possible, les données des patients perdus de vue ont été recueillies en contactant les proches ou le médecin traitant, voire la mairie de naissance en cas de décès.

Recueil des données histologiques

Après identification des patients ayant bénéficié d'une biopsie au CHU de Lille, les numéros de bloc étaient transmis au laboratoire d'anatomie pathologique pour désarchivage. Les lames étaient relues par deux anatomopathologistes experts en hépatologie (Pr Emmanuelle Leteurtre et Dr Viviane Gnemmi) de manière indépendante. Dans quelques cas, malgré une biopsie réalisée au CHU de Lille, il n'a pas été possible d'obtenir les lames correspondantes.

Les colorations utilisées étaient l'HES (Hématoxyline Eosine Safran) pour l'analyse globale de toutes les structures, le rouge Sirius et le trichrome de Masson pour l'analyse de la fibrose. La coloration de Perls était utilisée pour évaluer la surcharge en fer.

Une grille standardisée a été utilisée. Chaque anatomopathologiste reportait consécutivement les données recueillies. Les variables analysées étaient : la réaction ductulaire (0, absence ; 1, léger ; 2 sévère), l'inflammation lobulaire (0, absence ; 1, moins de deux foyers ; 2, 2 à 4 foyers ; 3, plus de 4 foyers), l'infiltrat lobulaire à PNN (0, absence ; 1, léger ; 2, sévère), les corps de Mallory (0, absent ; 1, rares ; 2 nombreux), la ballonisation hépatocytaire (0, absent ; 1, occasionnelle ; 2, sévère), la cholestase (1, hépatocytaire ; 2, intra-canaliculaire ; 3, cholangiolaire ; 4, plus de deux topographies), la stéatose (0, < 5% ; 1, 5-33% ; 2, 33-66% ; 3, > 66%), les mégamitochondries (0, absence ; 1, présence) et le stade de fibrose (0, F0-F1 ; 1,

F2 ; 2, F3 ; 3, F4). Une analyse de concordance a été effectuée.

Pour chaque patient le score AHHS a été calculé (7). Celui-ci comprenait le stade de fibrose, la présence et le type de cholestase, la présence ou non de mégamitochondries et le degré de l'infiltrat à PNN. Les scores 0 à 3 ; 4 à 5 et 6 à 9 définissaient respectivement l'HAA comme histologiquement légère (groupe 1), modérée (groupe 2) et sévère (groupe 3).

Analyse des résultats

Nous avons analysé l'association entre les données histologiques et la sévérité de l'HAA, définie par le score de Maddrey et le score MELD. De même, nous avons utilisé le score de Lille comme définition de la réponse aux corticoïdes. Une analyse de la mortalité à 180 jours a été effectuée.

Analyse statistique :

Les caractéristiques cliniques et biologiques sont décrites selon leur moyenne avec déviation standard en cas de distribution normale ou en médiane avec intervalle interquartile. Les survies ont été générées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank. Les patients transplantés ont été exclus vivants à la date de transplantation. Pour évaluer la concordance inter-observateur des données histologiques, nous avons déterminé le coefficient de corrélation κ . Le coefficient κ était pondéré lorsqu'une variable était ordinale. Un intervalle de confiance à 95% a été utilisé pour la significativité du coefficient κ . Etant donné qu'il existait certaines discordances entre les deux anatomopathologistes experts, et en l'absence de consensus, nous avons choisi de présenter les analyses d'association pour chacun des deux experts. Les associations entre variables histologiques et critères de sévérité clinicobiologique ont été évaluées par analyse de variance et test du χ^2 .

Pour évaluer le rôle pronostique des données histologiques sur la mortalité à 180 jours, nous

avons utilisé un modèle de Cox uni et multivarié. Les variables associées à la mortalité avec une valeur p inférieure à 0,10 en analyse univariée étaient incluses dans le modèle multivarié pour déterminer leurs valeurs pronostiques indépendantes.

L'analyse statistique a été effectuée grâce aux logiciels NCSS et SAS.

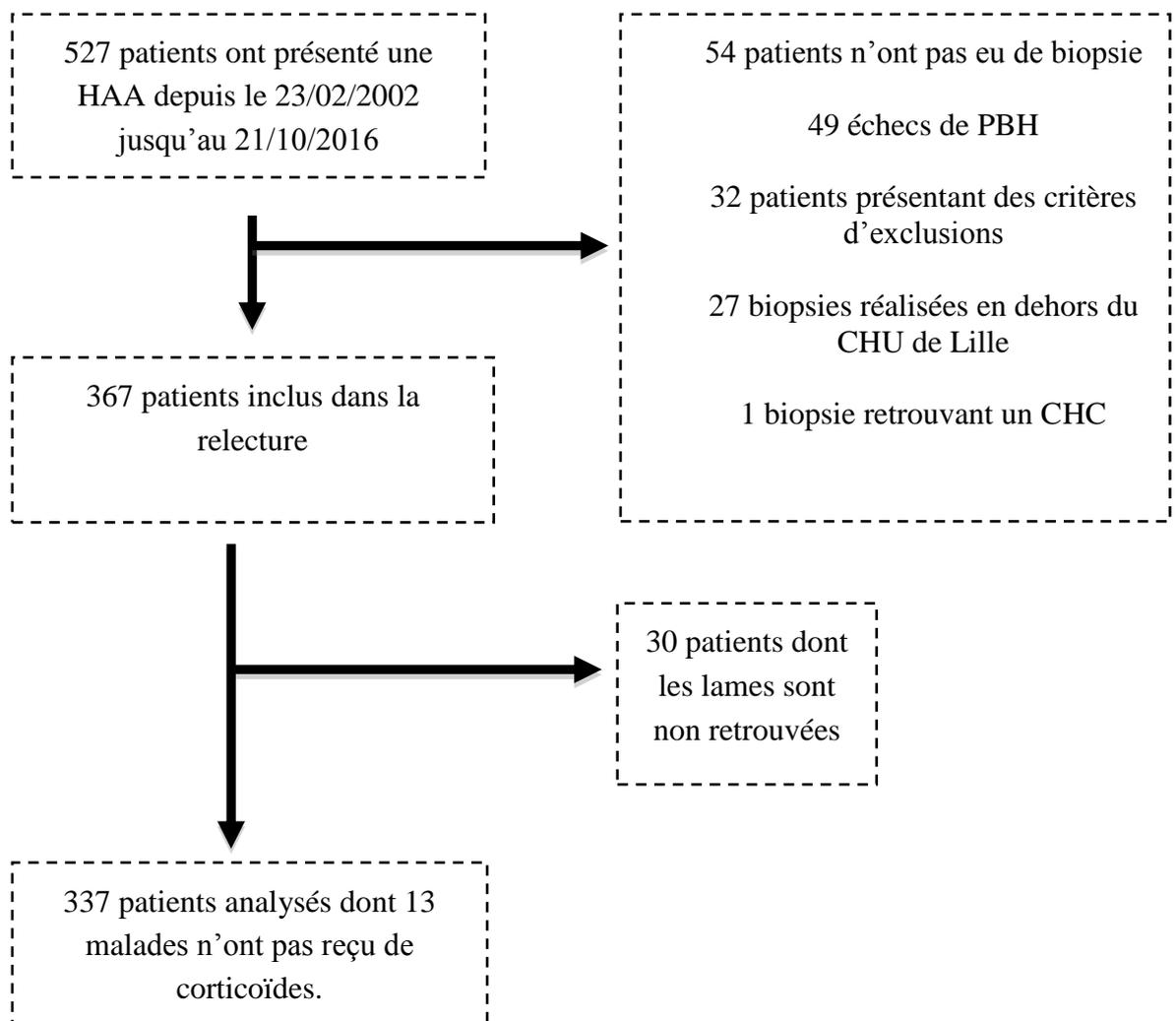
Résultats

Entre le 23/02/2002 et le 21/05/2016, 527 patients ont présenté une HAA sévère, dont 367 ont été inclus dans l'étude. Trente lames n'ont pas pu être retrouvées pour la relecture. Au total, 337 lames ont pu être analysées. Treize patients n'ont pas bénéficié de corticothérapie mais ont tout de même été inclus dans l'analyse de sévérité à l'inclusion.

Le diagramme de flux avec les causes d'exclusions est détaillé à la Figure 1.

La population étudiée présentait des caractéristiques habituellement observées au cours de l'hépatite alcoolique sévère (Tableau 1).

Figure 1 : Diagramme de flux



A titre d'exemple, on note, à l'entrée en hospitalisation, un score de Child-Pugh médian à 12 (IQR 10-13) et un score MELD médian à 24,9 (IQR 21,9-29,3). La bilirubine totale médiane à l'admission était de 161,6 mg/l (IQR 103,7-240). La consommation médiane d'alcool était de 100g/j (IQR 70-160). Comme attendu, 67% des patients étaient répondeurs à la corticothérapie avec un score de Lille < 0,45.

Tableau 1. Caractéristiques cliniques, biologiques de la population de l'étude.

Homme (%)	206/337(61,1)
Age**, années	49,65 (9,5)
Consommation d'alcool à l'admission*, g/j	100 (70-160)
Ascite à l'admission, n (%)	
Pas d'ascite	94/337 (27,9)
Ascite modérée	89/337 (26,4)
Ascite abondante	154/337 (45,7)
Encéphalopathie à l'admission, n (%)	
Pas d'encéphalopathie	268/337(76,6)
Astérixis	62/337(18,4)
Confusion, coma	3/337 (5)
Leucocytes à J0*, /mm ³	10800 (7900-14780)
Polynucléaires neutrophiles à J0*, /mm ³	7900 (4900 – 11200)
ASAT à J0*, mg/L	105 (80-146)
Créatininémie à J0*, mg/L	8,1(6,1 – 12)
Bilirubine totale à J0*, mg/L	169,5 (95-275,5)
Bilirubine conjuguée à J0*, mg/L	105 (52-187,5)
CRP à J0*, mg/L	32 (19 -46)
Albumine à J0*, g/L	26 (23-29)
INR à J0*	1,83 (1,6-2,3)
TP à J0*, %	39 (32-48)
Score de Child-Pugh à J0*	11,5 (10 -12,75)
Score MELD à J0*	24,8 (21,2 – 29,5)
Score de Maddrey à J0*	60,3 (42,3 – 83,7)
Score de Lille*	0,269 (0,093 – 0,585)
Score de Lille < 0,45	203/301 (67,4)

Notes : * Médiane (Intervalle interquartile), ** Moyenne (Déviation Standard), J0 : jour d'initiation de la corticothérapie

La fréquence des lésions histologiques observées est présentée dans le Tableau 2. La réaction ductulaire est majoritairement légère, rarement absente ou sévère. L'infiltrat à PNN est le plus souvent soit léger soit sévère. Les corps de Mallory ainsi que la ballonisation hépatocytaire coïncident entre eux. Il est rare de ne pas retrouver de corps de Mallory et dans ce cas on ne retrouve pas non plus de ballonisation hépatocytaire. Pour la variable « absence de cholestase » les effectifs étaient respectivement de 17,6% (n = 58) et 19,1% (n = 64) et pour la variable « cholestase hépatocytaire » de 1,5% (n = 5) et 2,1% (n = 7). Pour la variable « cholestase intra-canaliculaire » les effectifs étaient respectivement de 61,9% (n=204) et 62,4% (n=209) et pour la variable « cholestase cholangiolaire » de 1,5% (n=5) et 1,2% (n=4).

En raison de faibles effectifs, nous avons regroupé les variables « absence de cholestase » et « cholestase hépatocytaire » ainsi que les variables « cholestase canaliculaire » et « cholestase cholangiolaire ».

On retrouvait dans la plus grande majorité des cas une cholestase intra-canaliculaire ou cholangiolaire.

On peut également noter que les mégamitochondries étaient peu fréquentes.

Enfin la majorité de nos patients (plus de 95%) présentaient une hépatopathie au stade de cirrhose (F4) ou de fibrose F3.

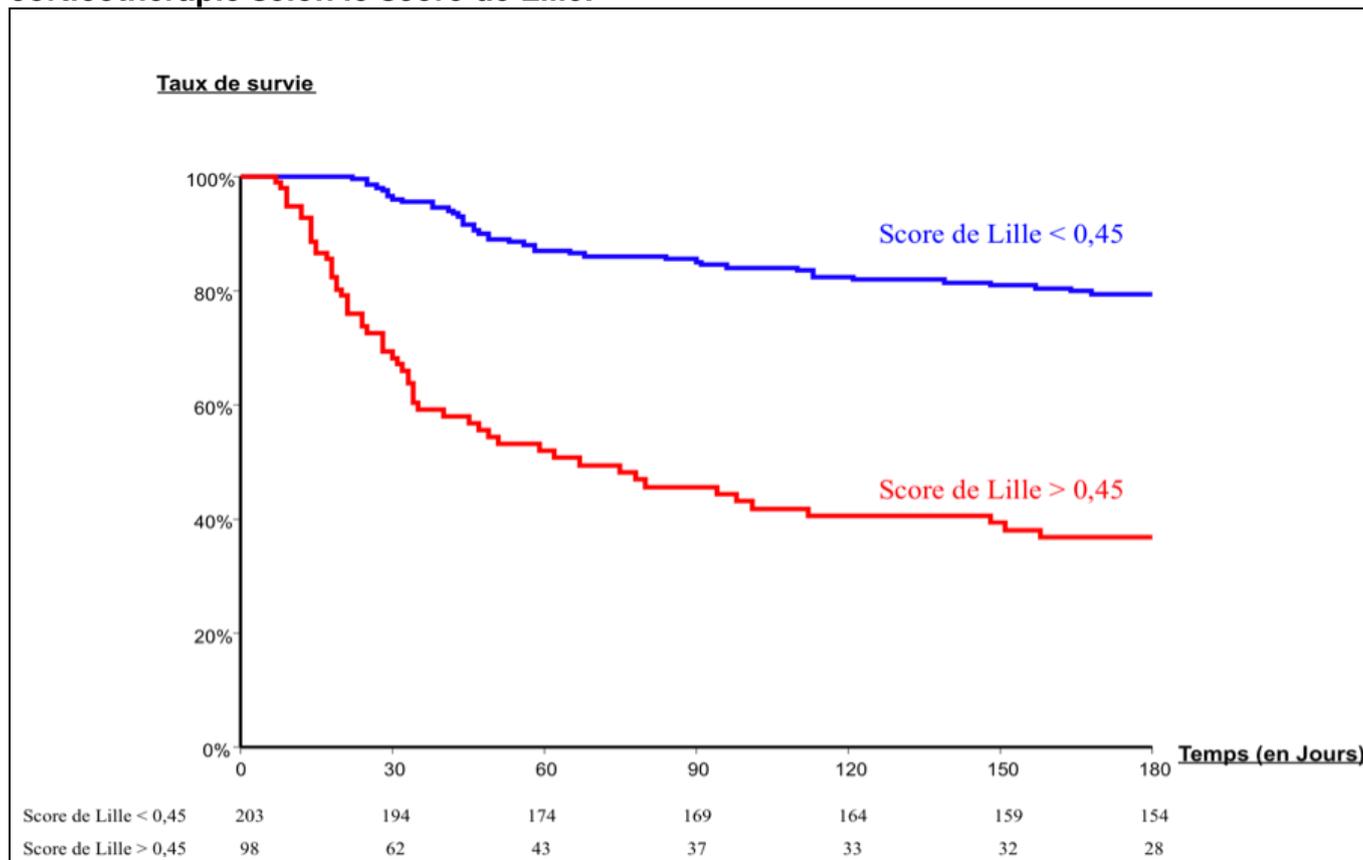
Tableau 2 : Effectifs des patients selon les variables histologiques étudiées, n (%).

VGN : Dr Viviane Gnemmi, ELE : Pr Emmanuelle Leteurtre

Variables histologiques	VGN	ELE
Réaction ductulaire		
Absente	9 (2,7)	9 (2,7)
Légère	315 (94)	305 (91,6)
Marquée	11 (3,3)	22 (6,5)
n	335	336
Inflammation lobulaire		
Absente	12 (3,6)	8 (2,4)
Moins de 2 foyers	128 (38,8)	145 (43,5)
Deux à 4 foyers	106 (32,1)	115 (34,5)
Plus de 4 foyers	84 (25,5)	65 (19,6)
n	330	333
Infiltrat à PNN		
Absent	22 (6,7)	11 (3,3)
Léger	159 (48,2)	209 (62,7)
Sévère	149 (45,1)	113 (44)
n	330	n = 333
Corps de Mallory		
Absents	19 (5,8)	9 (2,7)
Rares	163 (49,8)	172 (51,7)
Nombreux	145 (44,3)	152 (45,6)
n	327	333
Ballonisation		
Absente	18 (5,5)	8 (2,4)
Occasionnelle	154 (47,1)	162 (48,8)
Sévère	155 (47,4)	162 (48,8)
n	327	332
Cholestase		
Absente ou hépatocytaire	63 (19,1)	71 (21,2)
Intra-canaliculaire ou cholangiolaire	209 (63,3)	213 (63,6)
Plus de deux topographies	58 (17,6)	51 (15,2)
n	330	335
Stéatose :		
Moins de 5%	49 (14,5)	56 (16,6)
5-33%	160 (47,5)	152 (45,1)
33-66%	62 (18,4)	57 (16,9)
Plus de 66%	66 (19,6)	72 (21,4)
n	337	337
Mégamitochondries		
Absentes	299 (90,1)	289 (86,8)
Présentes	33 (9,9)	44 (13,2)
n	332	333
Fibrose selon METAVIR		
F0-F1	2 (0,6)	5 (1,5)
F2	13 (3,9)	12 (3,6)
F3	62 (18,4)	45 (13,3)
F4	260 (77,1)	275 (81,6)
n	337	337

La survie globale à 6 mois de l'ensemble de la cohorte est de $65,2 \pm 2,7\%$. La Figure 2 montre la survie globale en fonction de la réponse à la corticothérapie évaluée par le score de Lille. Comme attendu, en cas de corticorésistance, la survie globale est plus basse avec un taux de survie à $36,7 \pm 5,3\%$ à 180 jours contre $79,4 \pm 2,9\%$ pour les répondeurs, $p < 0,0001$.

Figure 1 : Courbe de survie globale à 180 jours en fonction de la réponse à la corticothérapie selon le score de Lille.



Le Tableau 3 résume la concordance entre les deux anatomopathologistes experts pour les lésions histologiques élémentaires. On observe une bonne concordance pour la cholestase hépatocytaire, intra-canaliculaire et cholangiolaire respectivement de 94% ($k = 0,76$), 91% ($k = 0,82$) et 92% ($k = 0,79$). La concordance était moins bonne pour les variables inflammation lobulaire et infiltrat à PNN, avec respectivement une concordance de 74% ($k = 0,7$) et 80% ($k = 0,67$), ainsi que pour les corps de Mallory, la ballonnisation et la fibrose, avec respectivement une concordance de 80% ($k = 0,67$), 81% ($k = 0,69$), et 86% ($k = 0,69$).

Tableau 3 : Concordance entre les deux anatomopathologistes experts

Variable histologique	Concordance (%)	Coefficient κ	IC 95%
Réaction ductulaire	94	0,61*	0,45-0,77
Inflammation lobulaire	74	0,71*	0,65-0,76
Infiltrat à PNN	80	0,67*	0,60-0,74
Corps de Mallory	80	0,67*	0,59-0,74
Ballonisation	81	0,69*	0,63-0,77
Cholestase			
Hépatocytaire	94	0,76**	0,65-0,88
Intra-canaliculaire	91	0,82**	0,75-0,89
Cholangiolaire	92	0,79**	0,70-0,88
Stéatose	91%	0,91*	0,89-0,95
Mégamitochondries	93%	0,69**	0,57-0,82
Fibrose	86%	0,69*	0,60-0,78

Notes : * Coefficient κ pondéré ; ** Coefficient κ non pondéré

Association histologie/scores pronostiques de l'HAA

Le Tableau 4 détaille l'association entre les différentes lésions histologiques observées et les scores de gravité de l'HAA (scores de Maddrey, MELD et de Lille), pour chacun des anatomopathologistes experts.

La gravité de l'hépatopathie semble plus importante si la cholestase est présente dans deux topographies différentes ou si celle-ci est cholangiolaire ou intra-canaliculaire par rapport à l'absence ou à la présence uniquement d'une cholestase hépatocytaire. En effet, on constate une augmentation significative - et croissante avec le degré de cholestase - du score de Maddrey et du score MELD pour les deux anatomopathologistes. Il en est de même pour la réponse à la corticothérapie qui est moins bonne devant une augmentation significative du score de Lille avec le degré de cholestase.

Inversement, on ne note pas d'association entre les scores de gravité et les lésions histologiques suivantes : fibrose, stéatose, mégamitochondries, inflammation lobulaire, corps de Mallory, ballonisation. On observe une tendance à un score de Maddrey plus élevé en

l'absence d'infiltrat à PNN pour un des deux experts alors que le second expert observe cette différence de manière significative.

Il existe une augmentation significative du score de Maddrey en cas de réaction ductulaire marquée pour les deux anatomopathologistes, respectivement à 102,5 ($p=0,005$) et 83,9 ($p=0,017$). On constate une aggravation du score MELD avec cette même variable pour les deux relectures avec respectivement un MELD à 33,4 ($p=0,006$) et 30,4 ($p=0,017$). En revanche, on ne note pas de différence significative en terme de score de Lille selon l'intensité de la réaction ductulaire.

Tableau 4 : Association entre lésions histologiques et scores pronostiques de Maddrey, MELD et Lille (n = 337).

Variables histologiques	VGN			ELE		
	Maddrey*	MELD*	Lille*	Maddrey*	MELD*	Lille*
Réaction ductulaire						
Absente	60,46	22,8	0,27	52,1	25,2	0,287
Légère	59,38	24,6	0,26	59,45	24,6	0,26
Marquée	102,05	33,4	0,90	83,9	30,1	0,52
p	0,005	0,006	0,11	0,006	0,017	0,20
Inflammation lobulaire						
Absence	62,6	23,8	0,46	65,6	23,7	0,55
Moins de 2 foyers	54,7	23,6	0,34	55,6	23,7	0,27
Deux à 4 foyers	64,9	25,3	0,25	66,3	25,7	0,29
Plus de 4 foyers	61,9	25,2	0,22	61,3	25	0,23
p	0,08	0,23	0,11	0,23	0,32	0,72
Infiltrat à PNN						
Absence	67,7	25,4	0,45	70,7	25,4	0,48
Léger	54,9	23,3	0,28	55,8	23,9	0,27
Sévère	62,3	25,5	0,23	66,6	25,8	0,26
p	0,1	0,14	0,15	0,01	0,11	0,55
Corps de Mallory						
Absents	68,7	25	0,45	73	25,5	0,34
Rares	59,4	24,3	0,25	59,4	24,4	0,27
Nombreux	60,7	25,1	0,28	62,9	25,6	0,27
p	0,24	0,54	0,15	0,16	0,2	0,7
Ballonisation						
Absente	69,7	25,1	0,45	71,8	25,3	0,35
Occasionnelle	59,2	24	0,26	59,2	24	0,27
Sévère	62,3	25,2	0,28	66,3	25,7	0,27
p	0,18	0,5	0,28	0,09	0,12	0,75
Cholestase						
Absence ou hépatocyttaire	51,3	22	0,2	53,8	22,5	0,2
Intra-canaliculaire ou						
Cholangiolaire	61,2	25	0,27	60,6	24,9	0,27
Plus de deux topographies	69,8	28,6	0,44	77,3	29,6	0,52
p	0,002	<0,0001	0,03	0,004	<0,0001	0,007
Stéatose						
Moins de 5%	59,7	25	0,3	60,2	24,9	0,3
5-33%	60,5	24,4	0,31	60,4	24,6	0,28
33-66%	56,1	24,9	0,2	58,1	25,2	0,2
Plus de 66%	64,5	25,7	0,23	60,7	25,1	0,25
p	0,66	0,43	0,29	0,9	0,79	0,36
Fibrose selon METAVIR						
F0-F1	83,2	28	0,49	35,6	20,5	0,38
F2	38,7	21,6	0,33	49,4	21,4	0,14
F3	54,1	22,6	0,25	58,7	24	0,27
F4	62	25,2	0,27	61,8	25,2	0,27
p	0,21	0,16	0,98	0,19	0,23	0,85
Mégamitochondries						
Absence	60,8	25,1	0,28	60,7	25,1	0,287
Présence	51,9	23,6	0,172	54	24,1	0,168
p	0,05	0,04	0,21	0,11	0,09	0,11

Notes : * Médiane. VGN : Dr Viviane Gnemmi, ELE : Pr Emmanuelle Leteurtre

Afin d'évaluer le lien entre cholestase histologique et paramètres biologiques de la fonction hépatique, nous avons analysé les valeurs du TP et de la bilirubine totale au premier jour de traitement, selon le degré de cholestase (Tableau 5).

On observe une augmentation significative du taux de bilirubine totale et conjuguée avec le degré de cholestase. Par exemple, la bilirubine médiane est de 92 mg/L et 95 mg/L dans le groupe absence de cholestase ou cholestase intra hépatocytaire contre 227 mg/L et 232 mg/L dans le groupe où l'on retrouve au moins deux topographies différentes de cette cholestase ($p < 0,0001$).

En revanche, on note que la variation du TP n'est pas associée à la présence de cholestase histologique sauf pour un des deux anatomopathologistes avec un TP médian à 40% dans le groupe absence ou cholestase intra hépatocytaire contre 33% dans le groupe présentant au moins deux topographies ($p = 0,03$). Ceci suggère donc que l'augmentation des scores MELD et de Maddrey en cas de cholestase histologique marquée est liée à l'augmentation de la bilirubine plasmatique.

Tableau 5 : Caractéristiques biologiques selon le degré de cholestase des deux anatomopathologistes.

	VGN	ELE
TP (%)*		
Absence ou hépatocytaire	41	40
Intra canaliculaire ou cholangiolaire	39	40
Plus de 2 topographies	39	33
p	0,15	0,03
Bilirubine totale (mg/l) *		
Absence ou hépatocytaire	92	95
Intra canaliculaire ou cholangiolaire	181	181
Plus de 2 topographies	227	232,5
p	<0,0001	<0,0001
Bilirubine conjuguée * après regroupement (mg/l):		
Absence ou hépatocytaire	49,5	52,5
Intra canaliculaire ou cholangiolaire	124,9	124,4
Plus de 2 topographies	153,5	148
p	<0,0001	<0,0001

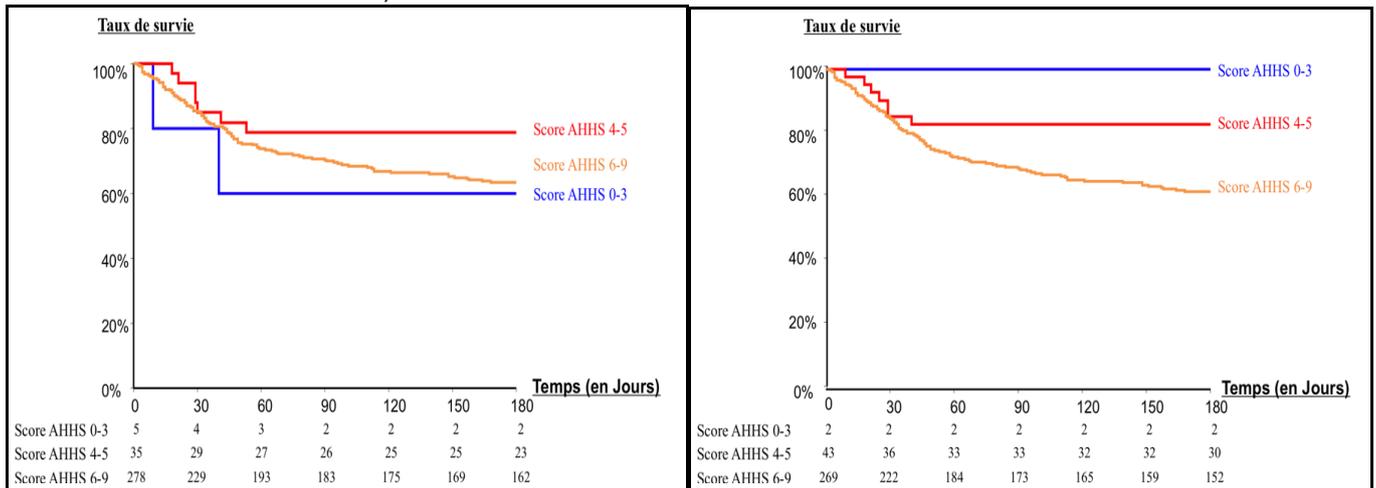
Note : * médiane. VGN : Dr Viviane Gnemmi, ELE : Pr Emmanuelle Leteurtre

Score de gravité histologique AHHS et survie à 6 mois

La Figure 3 montre la survie globale à 6 mois selon le score AHHS par expert, en prenant en compte les seuils publiés. On observe des résultats discordants selon l’anatomopathologiste.

Figure 3: Courbes de survie à six mois selon le score AHHS (A gauche le premier anatomopathologiste (VGN), à droite le second (ELE)).

VGN : Dr Viviane Gnemmi, ELE : Pr Emmanuelle Leteurre



Pour le premier anatomopathologiste (VGN) le groupe AHHS 0-3 comptait 5 patients (1,6%) ayant une survie à 6 mois de 60±21,9%. Le groupe AHHS 4-5 comprenait 35 patients (11%) avec une survie à 6 mois de 78,9±7,1%. Enfin le groupe AHHS 6-9 comprenait 278 patients (87,4%) avec une survie de 63,3±3% à 6 mois. La différence de survie n’était pas significative : p=0,25.

Pour le second anatomopathologiste (ELE) le groupe AHHS 0-3 comprenait 2 patients (0,6%) sans décès à 6 mois. Le groupe AHHS 4-5 comprenait 43 patients (13,7%) avec une survie de 82,7±5,9%. Le groupe AHHS 6-9 comprenait 269 patients (85,7%) avec une survie de 61,7±3%. On observait donc une diminution significative de la survie avec l’élévation du score AHHS (test du log-rank à 0,04).

Etant donné que la plupart des patients de notre cohorte (plus de 85% quel que soit l’expert anatomopathologique) avaient un score supérieur à 6, ce score s’avérait peu discriminant sur la

mortalité. Nous avons donc évalué si les variables le composant prédisaient le risque de décès mortalité à 6 mois. L'analyse univariée par le modèle de Cox des caractéristiques histologiques, par chacun des anatomopathologistes, est présentée dans le Tableau 6.

Les corps de Mallory n'ont qu'une tendance à la significativité sur la mortalité alors que la ballonnisation est tout de même associée de manière statistiquement significative à la mortalité à 6 mois pour un des deux anatomopathologistes avec respectivement un risque relatif (RR) à 1,422 (IC 95% 0,998-2,027) $p=0,051$ et $RR = 1,453$ (IC 95% 1,017-2,076) $p=0,04$.

Pour les deux experts, la mortalité à 6 mois est significativement plus élevée pour la cholestase avec un RR à 1,583 (IC 95% 1,154-2,171) $p=0,004$ et 1,579 (IC 95% 1,14-2,185) $p=0,006$.

On note une tendance à une mortalité à 6 mois plus élevée en cas d'absence de mégamitochondries pour un des deux anatomopathologistes avec $RR 0,495$ (IC 95% 0,217-1,13) $p=0,095$.

Etonnamment, la fibrose apparaît comme un facteur protecteur de mortalité pour un des deux experts (VGN) avec un RR à 0,749 (0,561-0,999) $p=0,05$.

Enfin, on note que la réaction ductulaire n'est pas associée à la mortalité à 6 mois de même que pour l'infiltrat à PNN et l'inflammation lobulaire.

Tableau 6 : Analyse univariée de la mortalité à 6 mois selon les caractéristiques histologiques des deux anatomopathologistes.

Caractéristiques histologiques	RR	IC	p
Fibrose			
VGN	0,749	0,561-0,999	0,05
ELE	0,871	0,655-1,16	0,35
Corps de Mallory			
VGN	1,093	0,79-1,51	0,59
ELE	1,422	0,998-2,027	0,051
Ballonisation hépatocytaire			
VGN	1,148	0,83-1,588	0,4
ELE	1,453	1,017-2,076	0,04
Cholestase			
VGN	1,583	1,154-2,171	0,004
ELE	1,579	1,14-2,185	0,006
Réaction ductulaire			
VGN	0,704	0,296-1,672	0,43
ELE	0,705	0,349-1,424	0,33
Mégamitochondries			
VGN	0,495	0,217-1,13	0,095
ELE	0,758	0,406-1,414	0,38
Inflammation lobulaire			
VGN	0,834	0,666-1,043	0,11
ELE	0,871	0,681-1,114	0,27
Score AHHS			
VGN	1,361	0,762-2,428	0,3
ELE	2,5	1,181-5,289	0,02
Infiltrat à PNN			
VGN	0,81	0,597-1,095	0,17
ELE	0,998	0,691-1,439	0,99

Note : VGN : Dr Viviane Gnemmi, ELE : Pr Emmanuelle Leteurtre

Les variables histologiques associées à la mortalité à 6 mois ont été incluses dans un modèle multivarié par anatomopathologiste expert (Tableaux 7, 8 et 9) en y ajoutant les scores de Lille et MELD, tous deux associés à la mortalité en analyse univariée. Le modèle pour le premier expert (VGN) inclut les composantes anatomopathologiques étant donné que le score global AHHS n'est pas associé à la mortalité. Pour le second expert (ELE), le score AHHS entier est inclus dans le modèle multivarié étant donné son association avec le risque de décès.

Pour la relecture du premier anatomopathologiste (Tableau 7) la cholestase apparaît comme un facteur indépendant de la mortalité à 6 mois avec un RR à 1,4 (IC 95% 1,003-1,96) p=0,05. Les mégamitochondries n'apparaissent pas comme un facteur indépendant de la mortalité à 6 mois avec un RR à 0,973 (IC 95% 0,422-2,247) p=0,95. Le score MELD et le score de Lille sont

également associés à la mortalité de manière indépendante avec respectivement un RR à 1,088 (IC 95% 1,049-1,128) $p < 0,0001$ et 13,629 (IC 95% 6,998-26,543) $p < 0,0001$.

Enfin la fibrose apparaît comme un facteur indépendant protecteur de mortalité avec un RR à 0,614 (IC 95% 0,457-0,823) $p < 0,001$.

Tableau 7 : Analyse multivariée sur la mortalité à 180 jours selon la relecture du premier anatomopathologiste (VGN).

Variable	RR	IC 95%	P
Cholestase	1,4	1,003-1,96	0,05
Fibrose	0,614	0,457-0,823	0,001
MELD	1,088	1,049-1,128	$< 0,0001$
Mégamitochondries	0,973	0,422-2,247	0,95
Score de Lille	13,629	6,998-26,543	$< 0,0001$

Note : VGN : Dr Viviane Gnemmi

Pour le second anatomopathologiste (Tableau 8) la cholestase n'apparaît pas comme un facteur indépendant à la mortalité avec un RR 1,187 (IC 95% 0,842-1,672) $p = 0,33$, tout comme la ballonisation et les corps de Mallory avec respectivement un RR 1,758 (IC 95% 0,675-4,578) $p = 0,25$ et un RR 0,733 (IC 95% 0,283-1,902) $p = 0,52$.

Seuls le score MELD et le score de Lille sont associés de manière indépendante à la mortalité à 6 mois avec respectivement un RR à 1,081 (IC 95% 1,043-1,121) $p < 0,0001$ et un RR à 13,3 (IC 95% 6,814-25,956) $p < 0,0001$.

Enfin, dans un second modèle multivarié, basé sur l'analyse du second expert anatomopathologiste avec le score MELD et le score de Lille comme cofacteurs (Tableau 9), le score AHHS n'est pas associé de manière indépendante à la survie avec un RR à 1,612 (IC 95% 0,752-3,457) $p = 0,22$.

Tableau 8 : Analyse multivariée sur la mortalité à 180 jours selon le second anatomopathologiste (ELE)

Variable	RR	IC 95%	P
Cholestase regroupé	1,187	0,842-1,672	0,33
Ballonisation	1,758	0,675-4,578	0,25
MELD	1,081	1,043-1,121	<0,0001
Corps de Mallory	0,733	0,283-1,902	0,52
Lille score	13,3	6,814-25,956	<0,0001

Note : ELE : Pr Emmanuelle Leteurtre

Tableau 9 : Analyse multivariée sur la mortalité à 180 jours en incluant le score AHHS selon le second anatomopatologiste (ELE)

Variable	RR	IC 95%	P
SCORE LILLE	14,3	7,264 -28,156	<0,0001
MELD	1,085	1,049-1,124	<0,0001
AHHS	1,612	0,752-3,457	0,22

Note : ELE : Pr Emmanuelle Leteurtre

Discussion

Dans ce travail, l'association entre lésions histologiques élémentaires et gravité de l'hépatite alcoolique ou survie apparaît faible ou nulle. En outre, nous constatons une concordance non optimale entre les anatomopathologistes pour le diagnostic microscopique de plusieurs lésions élémentaires. Sur les critères de jugement du rôle pronostique du score AHHS et de ses composantes, nous observons une discordance importante entre les deux experts. Le lien entre cholestase histologique et sévérité de l'hépatopathie est néanmoins observé chez les deux anatomopathologistes.

Le diagnostic histologique de l'hépatite alcoolique pose problème car il n'existe pas de définition consensuelle d'un point de vue international. A titre d'exemple, l'AASLD ne mentionne pas la présence de corps de Mallory dans la définition histologique de l'hépatite alcoolique et énumère un certain nombre de lésions observées sans donner de recommandations sur le nombre de lésions devant faire retenir le diagnostic (22). L'EASL mentionne la présence des corps de Mallory mais ne mentionne pas non plus d'arbre diagnostique microscopique (23). Dans la présente étude, l'absence d'infiltrat lobulaire à polynucléaires neutrophiles était observée chez environ 5% des cas (3,3% pour un expert, 6,7% pour l'autre) alors que la présence d'une inflammation lobulaire est un élément clef du diagnostic histologique. Ce résultat surprenant de prime abord s'explique probablement par la faible quantité de parenchyme hépatique analysée chez certains patients, en lien avec la technique de biopsie hépatique par voie transjugulaire. Nous n'avons pas pu analyser la taille de la biopsie ni le nombre d'espaces portes dans ce travail. A titre de comparaison, l'étude d'Altamirano et al (7) n'observait pas ou peu d'inflammation lobulaire chez 67% des patients de la cohorte de dérivation avec une taille moyenne de biopsie de 6 mm. Cette fluctuation d'échantillonnage explique probablement en partie la discordance entre les résultats observés par Altamirano et al et la présente étude. Il est également possible que la décoloration de certaines lames « anciennes » ait perturbé l'analyse des experts et ait donc induit des discordances.

De manière globale, la concordance entre les deux experts anatomopathologistes est

discutable pour plusieurs variables histologiques, notamment les lésions inflammatoires, la présence de corps de Mallory et la ballonnisation hépatocytaire. Ces défauts de concordance entre les deux experts anatomopathologistes suggèrent qu'un consensus aurait dû être obtenu avant l'analyse statistique. Un tel consensus n'a pas été possible pour l'heure dans cette étude. Une autre possibilité aurait été de faire appel à un troisième expert anatomopathologiste pour trancher les cas discordants. En raison de la variabilité parfois importante pour certaines lésions de la description histologique, nous n'avons pas retenu cette option devant un risque potentiel de majoration des discordances de lecture entre le troisième expert et les deux premiers.

Cette étude n'observe pas d'association forte et reproductible entre la plupart des lésions observées et la sévérité de l'hépatite alcoolique (scores MELD et de Maddrey), hormis pour la présence de la réaction ductulaire et de la cholestase. Cette association semble être liée au fait que la réaction ductulaire et la cholestase sont des paramètres fortement associés au taux de bilirubine, alors que les paramètres d'hémostase (taux de prothrombine ou INR) ne semblent pas liés aux lésions histologiques. Inversement, nous n'avons pas mis en évidence de paramètre histologique avant traitement qui permette de prédire la réponse thérapeutique aux corticoïdes, à l'exception de la cholestase diffuse (touchant plus de deux sites). Là encore, il semble que la cholestase importante soit le reflet d'un taux de bilirubine plasmatique élevé avant traitement, paramètre inclus dans la formule du score de Lille. Le lien entre biopsie hépatique et réponse au traitement n'avait pas été analysé par Altamirano et al (7). L'absence de lien fort entre lésions histologiques et score de Lille souligne que les patients ne doivent pas être considérés comme non candidats à une corticothérapie, par exemple en l'absence de lésions inflammatoires sévères. En revanche, une étude évaluant la persistance ou non des lésions histologiques d'hépatite alcoolique serait utile pour préciser le mode d'action des corticoïdes, mode d'action encore incomplètement compris bien que probablement anti-inflammatoire. Pour ce faire, l'obtention de tissu hépatique après instauration de la corticothérapie serait d'une aide incontestable à la compréhension mécanistique de cette maladie mais nécessiterait la réalisation d'une nouvelle biopsie par voie transjugulaire.

Dans ce travail, le score AHHS a des performances pronostiques décevantes. Ceci tient, probablement, largement au fait que la population de notre étude est plus homogène et atteinte d'une hépatopathie plus sévère que l'étude d'Altamirano (7). En effet, la présence d'une cirrhose ou d'une fibrose sévère est observée chez plus de 95% des patients (dont les trois quarts présentent une cirrhose constituée). Dans l'étude d'Altamirano, la fibrose F3 ou F4 est observée chez 82% des patients, soit une différence de près de 15%. L'importance majeure de ce paramètre dans le score AHHS explique sans doute en partie les faibles performances pronostiques de ce score dans notre cohorte. La plus grande homogénéité de notre population monocentrique explique sans doute également le faible pouvoir discriminant du score, alors que l'étude d'Altamirano avait été conduite sur une cohorte de dérivation monocentrique mais une cohorte de validation composée de six centres internationaux différents.

Les résultats décevants de la biopsie en termes d'évaluation de la sévérité et du pronostic souligne le fait que l'histologie conventionnelle est sans doute insuffisante dans l'hépatite alcoolique. Notre équipe a montré dans une étude mécanistique (24) que l'analyse immunohistochimique permettait d'identifier le devenir des cellules progénitrices chez les patients avec hépatite alcoolique ne répondant pas au traitement médical. Un défaut de maturation des progéniteurs était mis en évidence avec une différenciation biliaire prédominante plutôt qu'hépatocytaire mature. De nouvelles études mécanistiques sont attendues. Ceci pourrait déboucher sur une analyse plus précise des biopsies de patients atteints d'hépatite alcoolique que la seule microscopie optique conventionnelle.

Conclusion

Les lésions histologiques élémentaires de l'hépatite alcoolique sont sources de discordance entre les experts anatomopathologistes, notamment pour les lésions inflammatoires et les dégâts hépatocytaires (ballonisation et corps de Mallory). Il n'a pas été mis en évidence de rôle pronostique clair des lésions élémentaires sur la survie à 6 mois. Nos données ne confirment pas de manière incontestable l'étude princeps. L'absence de lien entre score de Lille et biopsie hépatique avant traitement suggère que tous les patients avec hépatite alcoolique doivent être traités par corticoïdes, les lésions inflammatoires ne prédisant pas la réponse thérapeutique.

Bibliographie

1. Casanova J, Bataller R. Alcoholic hepatitis: Prognosis and treatment. *Gastroenterología y Hepatología*. avr 2014;37(4):262-8.
2. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. août 1978;75(2):193-9.
3. Crawford JM. Histologic Findings in Alcoholic Liver Disease. *Clinics in Liver Disease*. nov 2012;16(4):699-716.
4. Thursz et al. - 2018 - EASL Clinical Practice Guidelines Management of a.pdf.
5. Thabut et al. - 2006 - The diagnostic value of biomarkers (AshTest) for t.pdf.
6. Bissonnette J, Altamirano J, Devue C, Roux O, Payancé A, Lebre C, et al. A prospective study of the utility of plasma biomarkers to diagnose alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2017;66(2):555-63.
7. Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, Abraldes JG, Duarte Rojo A, Louvet A, et al. A Histologic Scoring System for Prognosis of Patients With Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology*. mai 2014;146(5):1231-1239.e6.
8. Shasthry SM, Rastogi A, Bihari C, Vijayaraghavan R, Arora V, Sharma MK, et al. Histological activity score on baseline liver biopsy can predict non-response to steroids in patients with severe alcoholic hepatitis. *Virchows Archiv*. avr 2018;472(4):667-75.
9. Trépo E, Goossens N, Fujiwara N, Song W-M, Colaprico A, Marot A, et al. Combination of Gene Expression Signature and Model for End-Stage Liver Disease Score Predicts Survival of Patients With Severe Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology*. mars 2018;154(4):965-75.
10. Louvet A, Thursz MR, Kim DJ, Labreuche J, Atkinson SR, Sidhu SS, et al. Corticosteroids Reduce Risk of Death Within 28 Days for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis, Compared With Pentoxifylline or Placebo—a Meta-analysis of Individual Data From Controlled Trials. *Gastroenterology*. août 2018;155(2):458-468.e8.
11. Louvet A, Labreuche J, Artru F, Bouthors A, Rolland B, Saffers P, et al. Main drivers of outcome differ between short term and long term in severe alcoholic hepatitis: A prospective study. *Hepatology*. 2017;66(5):1464-73.
12. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond M-J, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*. juin 2007;45(6):1348-54.
13. Mathurin P, Lucey MR. Management of alcoholic hepatitis. *Journal of Hepatology*. 1 janv 2012;56:S39-45.
14. Philippe M, Christophe M, Didier S, Jérôme D, Julia S, François D, et al. Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis. *n engl j med*. 2011;11.
15. Parker R, Im G, Jones F, Hernández OP, Nahas J, Kumar A, et al. Clinical and microbiological features of infection in alcoholic hepatitis: an international cohort study. *J Gastroenterol*. nov 2017;52(11):1192-200.

16. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, Kamath PS, Lucey M, Mathurin P, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology*. avr 2016;150(4):785-90.
17. Maddrey WC, Cukier JO, Maglalang AC, Boitnott JK, Odell GB. Hepatic bilirubin UDP-glucuronyltransferase in patients with sickle cell anemia. *Gastroenterology*. févr 1978;74(2 Pt 1):193-5.
18. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KVN, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*. févr 2005;41(2):353-8.
19. Srikrueja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu K-Q. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *Journal of Hepatology*. mai 2005;42(5):700-6.
20. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond M-J, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*. juin 2007;45(6):1348-54.
21. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut*. 1 févr 2011;60(2):255-60.
22. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. janv 2010;51(1):307-28.
23. Thursz M, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Moreno C, Spahr L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*. juill 2018;69(1):154-81.
24. Dubuquoy L, Louvet A, Lassailly G, Truant S, Boleslawski E, Artru F, et al. Progenitor cell expansion and impaired hepatocyte regeneration in explanted livers from alcoholic hepatitis. *Gut*. déc 2015;64(12):1949-60.

AUTEUR : Nom : Lollivier

Prénom : Julien

Date de Soutenance : 09/10/2018

Titre de la Thèse : Evaluation du rôle pronostique de la biopsie hépatique au cours de l'hépatite alcoolique sévère : étude anatomopathologique chez 337 patients.

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Hépatogastroentérologie

DES + spécialité : Hépatogastroentérologie

Mots-clés : Hépatite alcoolique, anatomopathologie, histologie, pronostic, cholestase

Résumé. Introduction : L'analyse des lésions histologiques dans le cadre de l'HAA sévère pourrait avoir une utilité pronostique comme le suggère l'étude d'Altamirano et al par la création d'un score dénommé AHHS. L'objectif de notre étude était d'évaluer le rôle des lésions histologiques élémentaires de l'HAA et du score AHHS sur la gravité de l'hépatopathie, la réponse à la corticothérapie et la mortalité à 6 mois. **Matériels et méthodes :** Notre étude est monocentrique avec un recueil des données prospectif, analysant 337 patients majeurs adressés au CHU de Lille entre Février 2002 et Mai 2016 présentant une HAA sévère confirmée histologiquement. La relecture histologique a été effectuée par deux anatomopathologistes experts en aveugle l'un de l'autre avec une analyse de concordance déterminée par un coefficient κ . **Résultats :** La survie à 6 mois de la cohorte était de $65.2 \pm 2.7\%$. La concordance entre les experts était bonne pour la cholestase et moins bonne pour les lésions hépatocytaires (corps de Mallory, ballonisation) et l'infiltrat inflammatoire. Il n'était pas noté d'association entre le score MELD, le score de Maddrey et le score de Lille et les lésions histologiques suivantes : infiltrat inflammatoire à PNN, fibrose sévère, corps de Mallory et la ballonisation. Il était noté une sévérité plus importante (scores MELD et de Maddrey) chez les patients ayant une réaction ductulaire marquée et une cholestase importante. En revanche, la réaction ductulaire n'était pas associée à la réponse évaluée par le score de Lille. Concernant la mortalité à 6 mois, seule l'importance de la cholestase apparaissait comme un facteur indépendant de mortalité à 6 mois pour un des deux anatomopathologistes. Le score AHHS était corrélé à la survie pour un des deux experts avec un test du log-rank à 0.04. En analyse multivariée, celui-ci n'était pas associé à la survie avec un RR à 1.612 (IC 95 % 0.752-3.457) $p=0.22$. Le score MELD et le score de Lille sont associés à la mortalité de manière indépendante pour les deux experts. **Conclusion :** Nous n'avons pas mis en évidence de rôle pronostique des lésions histologiques sur la survie à 6 mois. Le score AHHS ne permet pas de prédire la mortalité à 6 mois dans notre cohorte. L'absence de lien entre la biopsie et la réponse aux corticoïdes suggère que tous les patients doivent continuer à bénéficier d'une corticothérapie, quelles que soient les lésions histologiques observées.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Pr Mathurin

Assesseurs :

Madame le Professeur Leteurtre

Monsieur le Professeur Dharancy

Madame le Docteur Gnemmi

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Louvet