Stéatopathies alcooliques et non alcooliques

Carrefour de Pathologie - Paris

8 novembre 2018

Frédéric Charlotte

Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

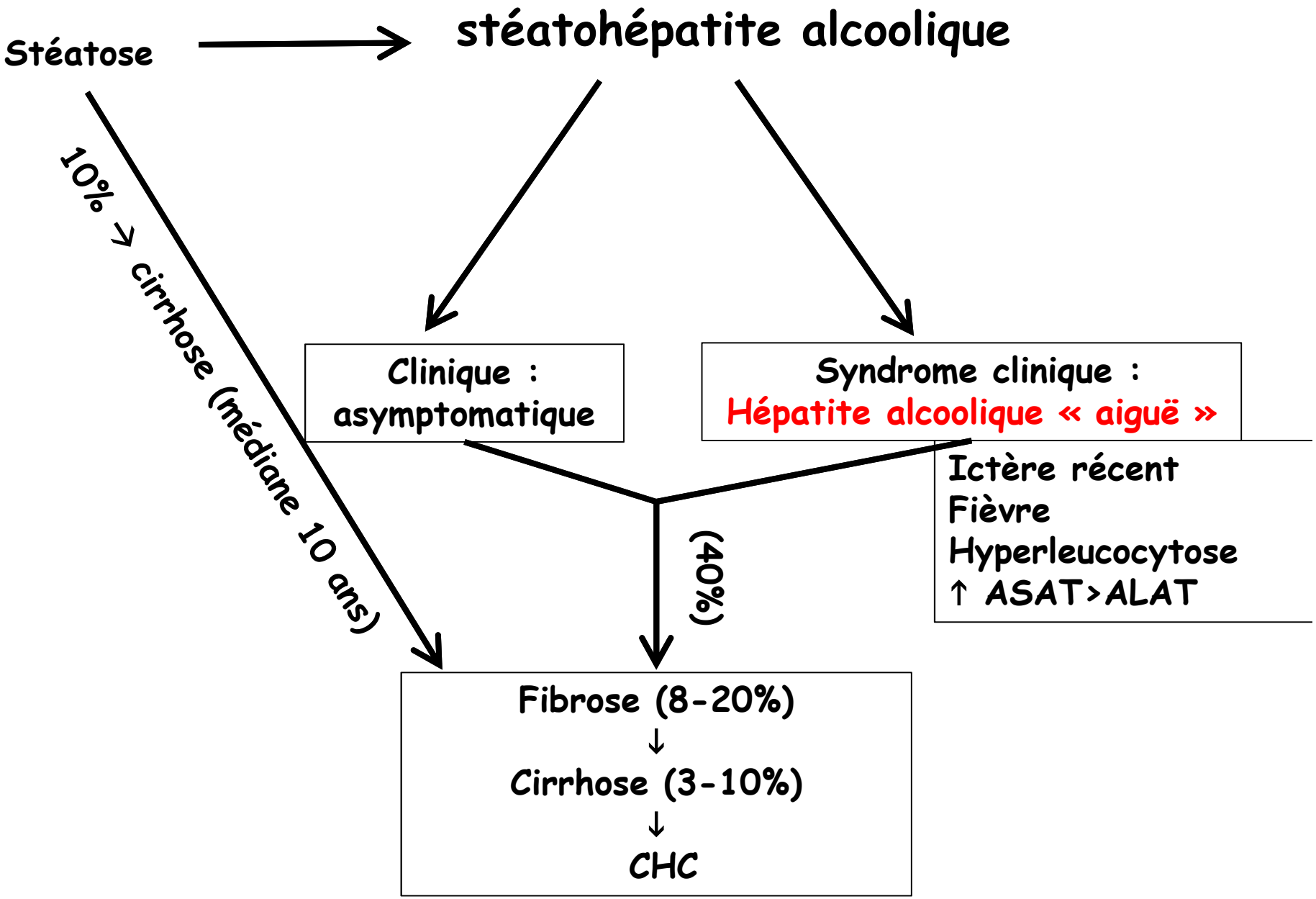
Paris

SORBONNE UNIVERSITÉ

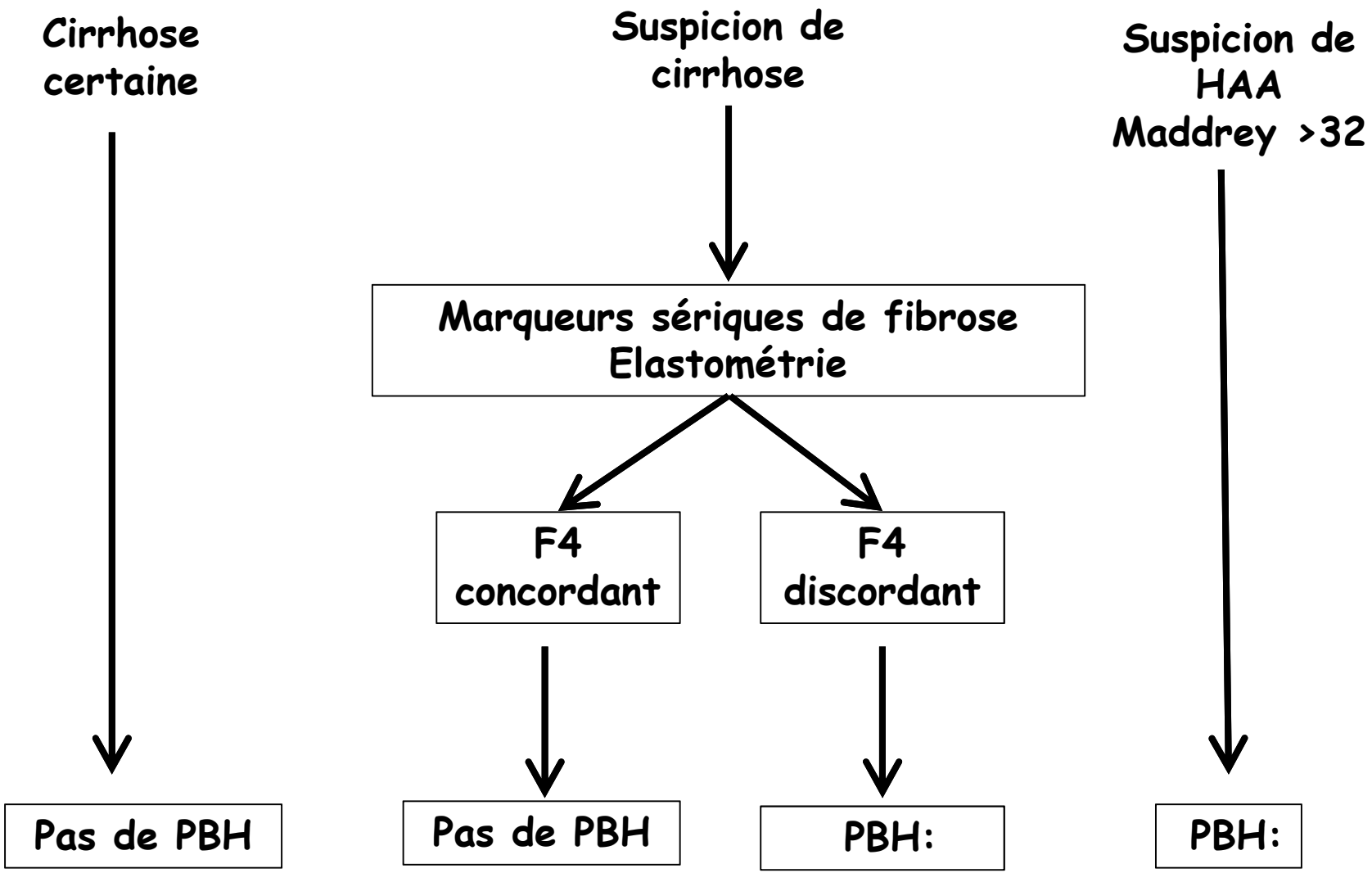
HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PITIÉ SALPÊTRIÈRE CHARLES FOIX

Stéatopathie alcoolique

Histoire naturelle de la stéatopathie alcoolique



Place de la PBH dans la stéatopathie alcoolique



PBH et hépatites alcooliques aiguës
Définition (EASL 2016)

Examen de référence

→ **Voie transjugulaire car ascite ou trouble de l'hémostase**

→ **Diagnostic positif**

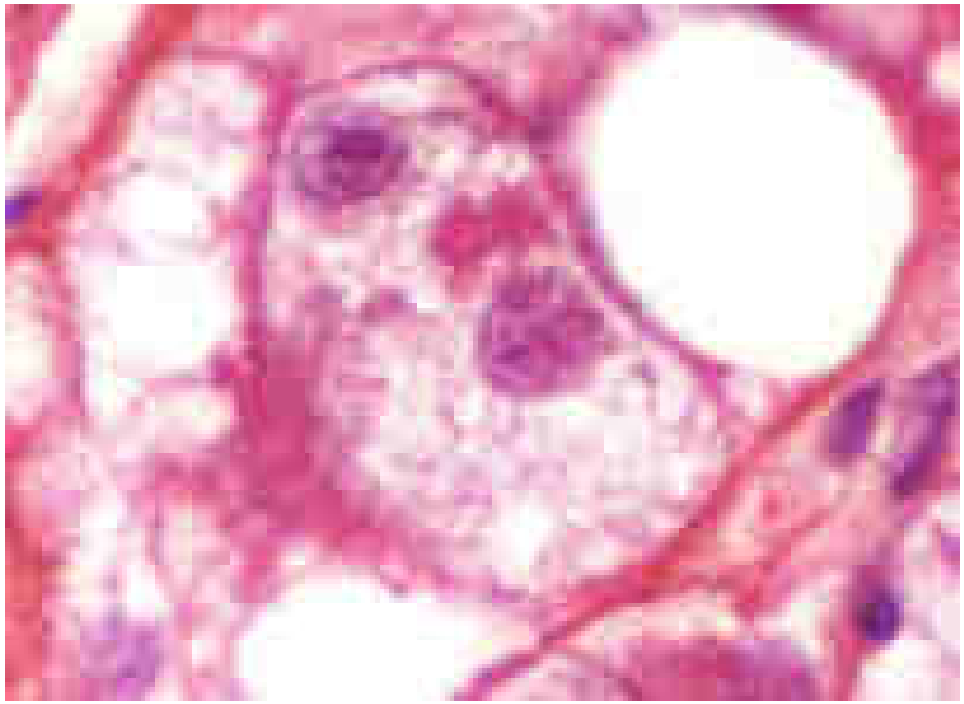
→ **Diagnostic différentiel**

→ **Valeur pronostique :**
- Stéatose < 20%
- Densité de l'infiltrat à PNN
- Bilirubinostase

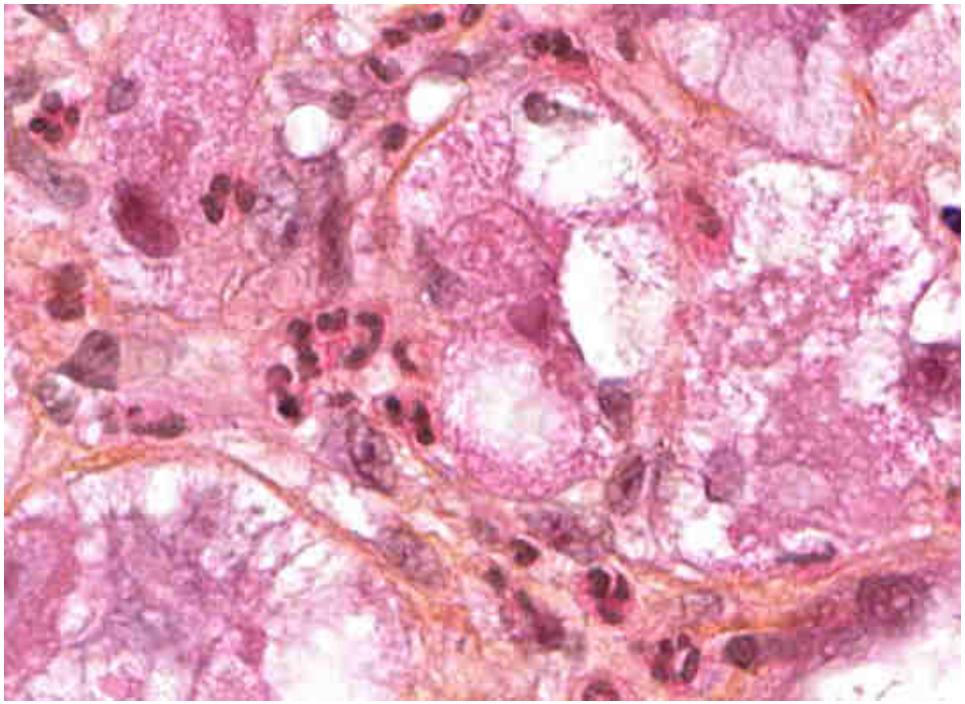
Altamirano, 2014, Dominguez, 2008

Hépatite alcoolique aiguë : deux signes obligatoires

Ballonisation hépatocytaire

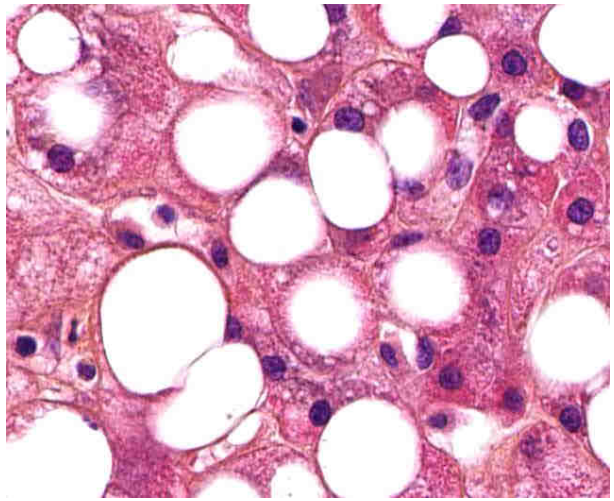


Infiltrat lobulaire à PNN

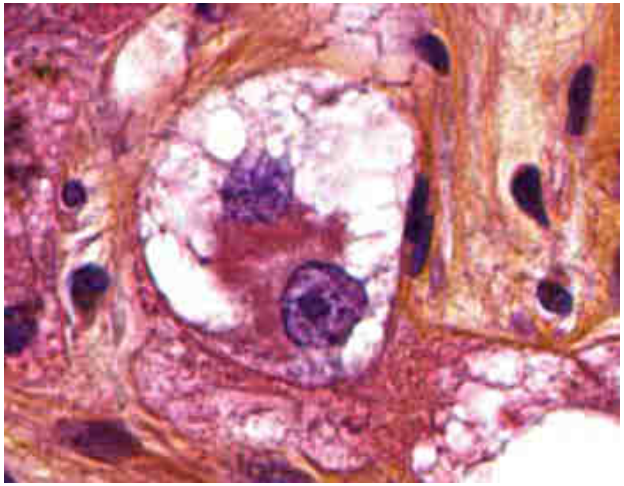


Hépatite alcoolique aiguë : signes non obligatoires

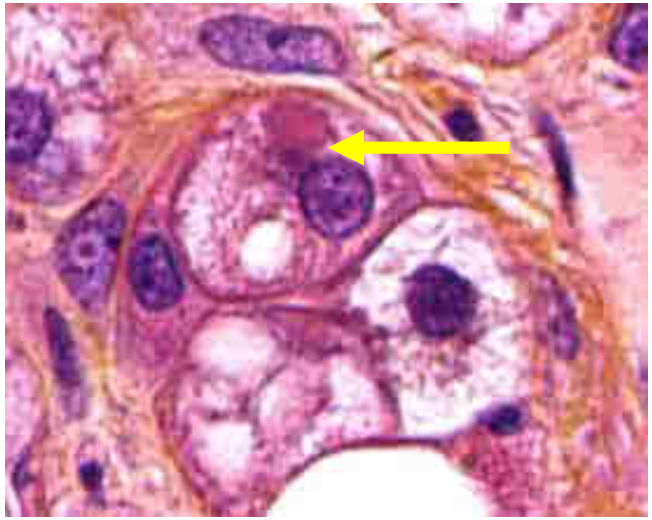
Stéatose



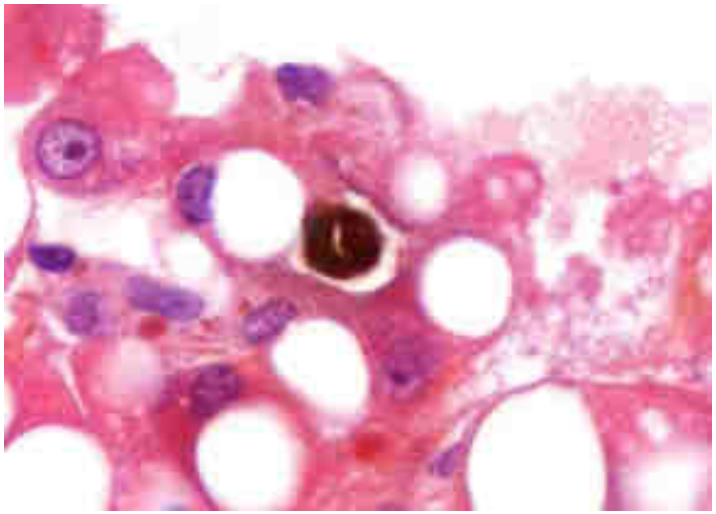
Corps de Mallory



Mégamitochondries



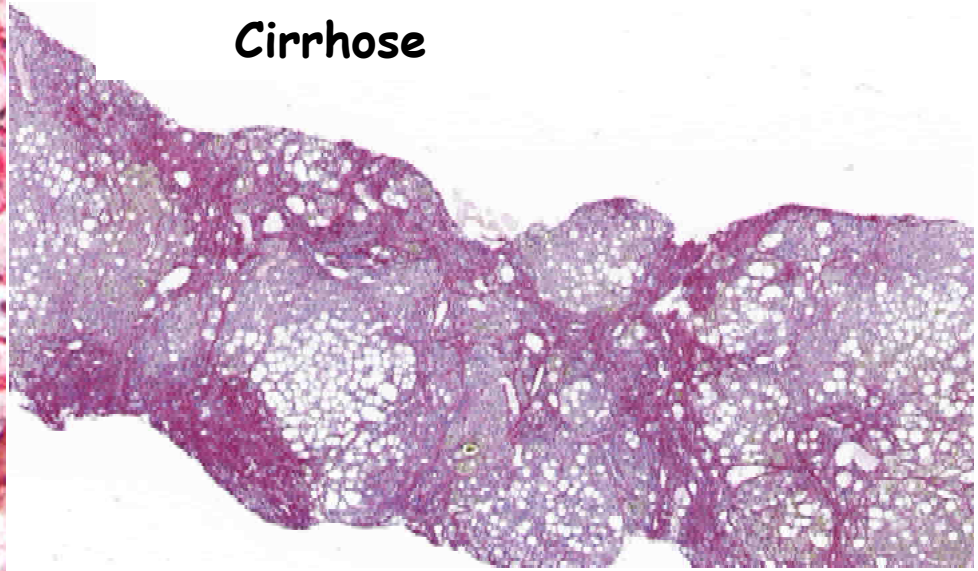
Bilirubinostase



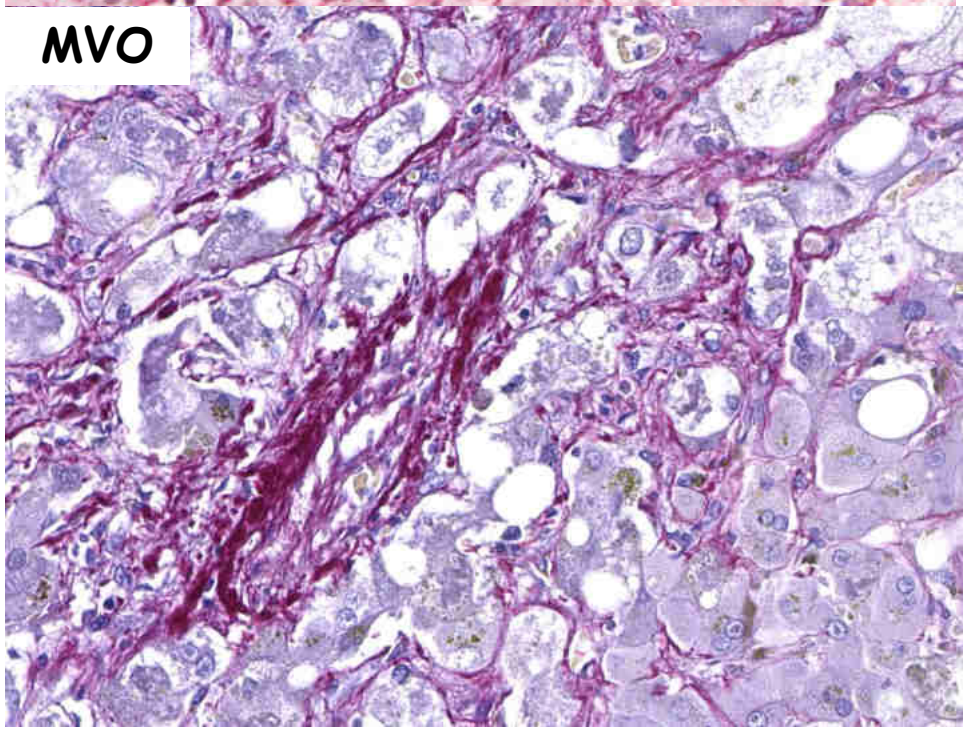
Hépatite alcoolique aiguë : signes associés

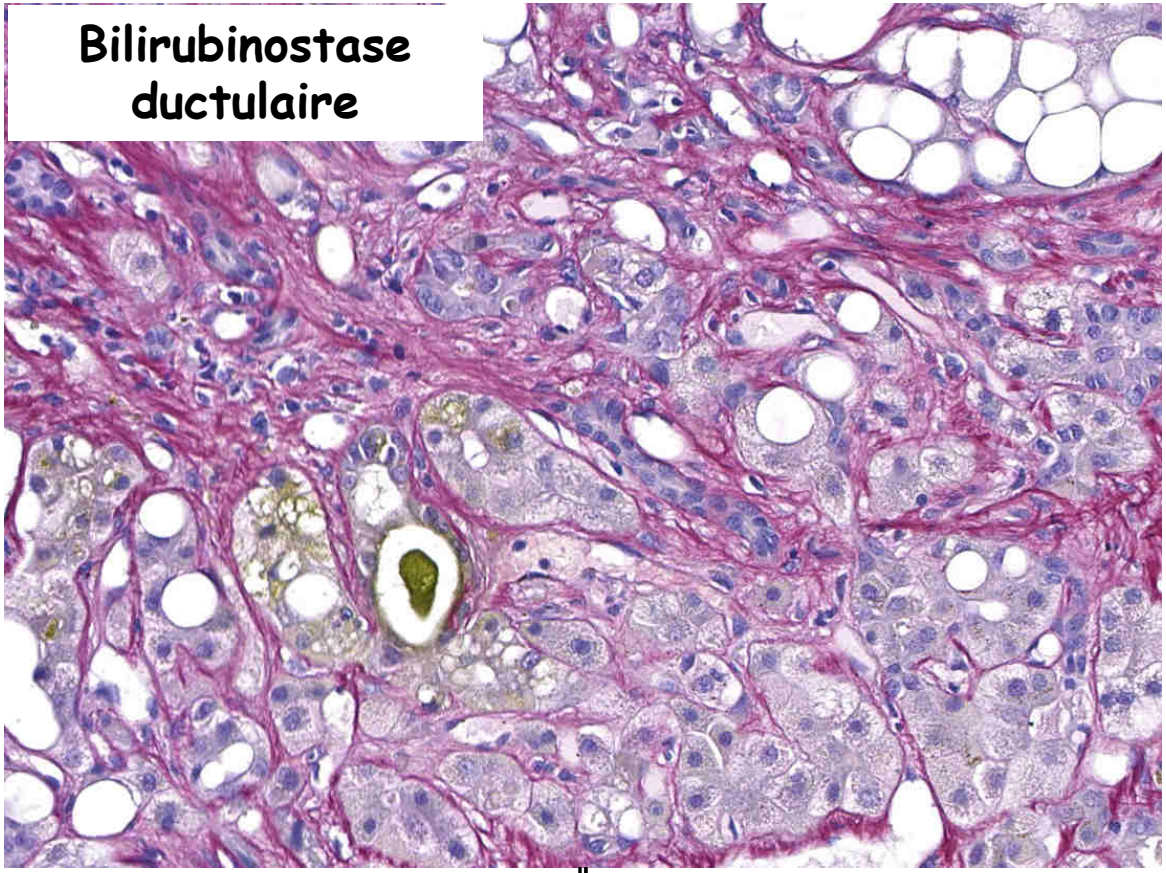
Fibrose périsinusoïdale centrolobulaire

Cirrhose



MVO





Sepsis

AHHS: Score histologique de l'hépatite alcoolique aiguë

	Points
Stade de fibrose	
Pas de fibrose ou fibrose portale	0
Fibrose expansive	0
Pont fibreux ou cirrhose	+3
Bilirubinostase	
Absence	0
Hépatocellulaire (1)	0
Canaliculaire ou ductulaire (2)	+1
(1) + (2)	+2
Infiltrat à polynucléaires	
0/discrets	+2
Sévère	0
Mégamitochondries	
Absentes	+2
Présentes	0

AHHS
Discret = (0-3)
Moyen = (4-5)
Sévère = (6-9)

Risque de mortalité 90 j
Discret = 3%
Moyen = 19%
Sévère = 51%

Tx d'infection
Bilirubinostase
Canaliculaire ou ductulaire :
46-47%

Altamirano J et al. Gastroenterology. 2014 ;146:1231-9

Stéatopathie non alcoolique

Stéatopathie non alcoolique (NAFLD)
Définition (EASL 2016)

Stéatose >5%

Consommation d'alcool <30 g/j l'homme ; <20 g/j femme

Syndrome métabolique

En absence d'autre cause de maladie chronique du foie :

- **Virus de l'hépatite B ou C**
- **Hépatite auto-immune**
- **Maladie de Wilson**
- **Hémochromatose**
- **Déficit en alpha 1 antitrypsine,**
- **Médicaments hépatotoxiques**

J Hepatol 2016; **64**: 1388-1402 [DOI:10.1016/j.jhep.2015.11.004]

Cause des stéatopathies secondaires

Maladies génétiques ou métaboliques
Maladie de Wilson
Hypo-betalipoprotéinemie
Syndromes lipodystrophiques
Maladie de Weber-Christian
Maladie de Wolman
Maladie des dépôts d'esters de cholesterol

- **Toxines industrielles**
- **Nutritionnelles/Chirurgicales**

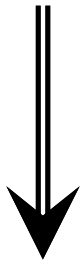
Bypass jéjuno-ileal
Nutrition parentérale totale
Jeûne prolongé
Malnutrition protéique

- **Médicaments**

Corticostéroïdes
Tamoxifene
Inhibiteurs calciques
Amiodarone
Estrogènes
Tétracyclines
Anti-rétroviraux anti –VIH

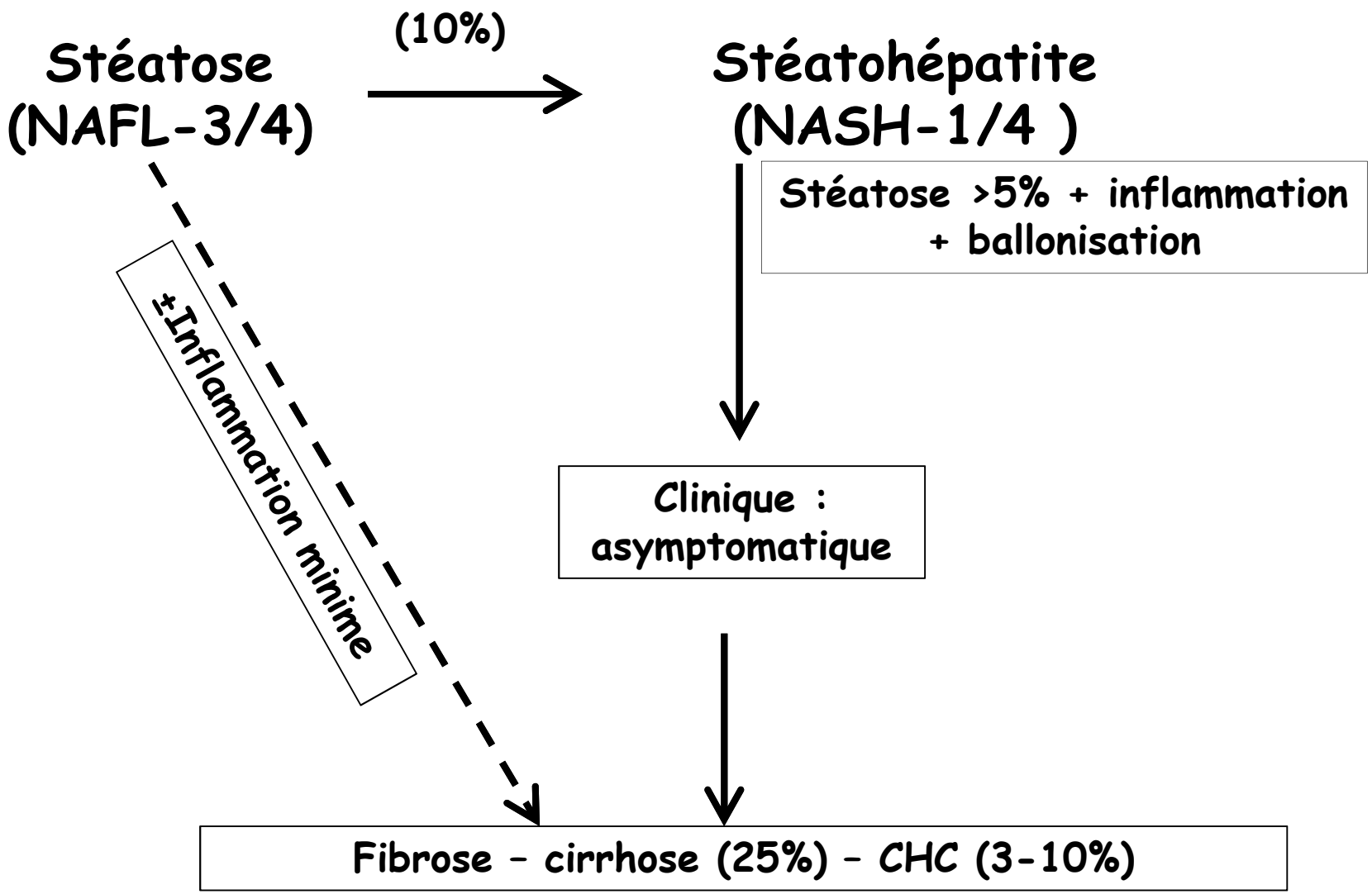
Stéatose hépatique et NASH
sont associées à

une insulinorésistance et aux composantes du syndrome métabolique :
diabète de type 2, obésité, HTA, dyslipidémie.



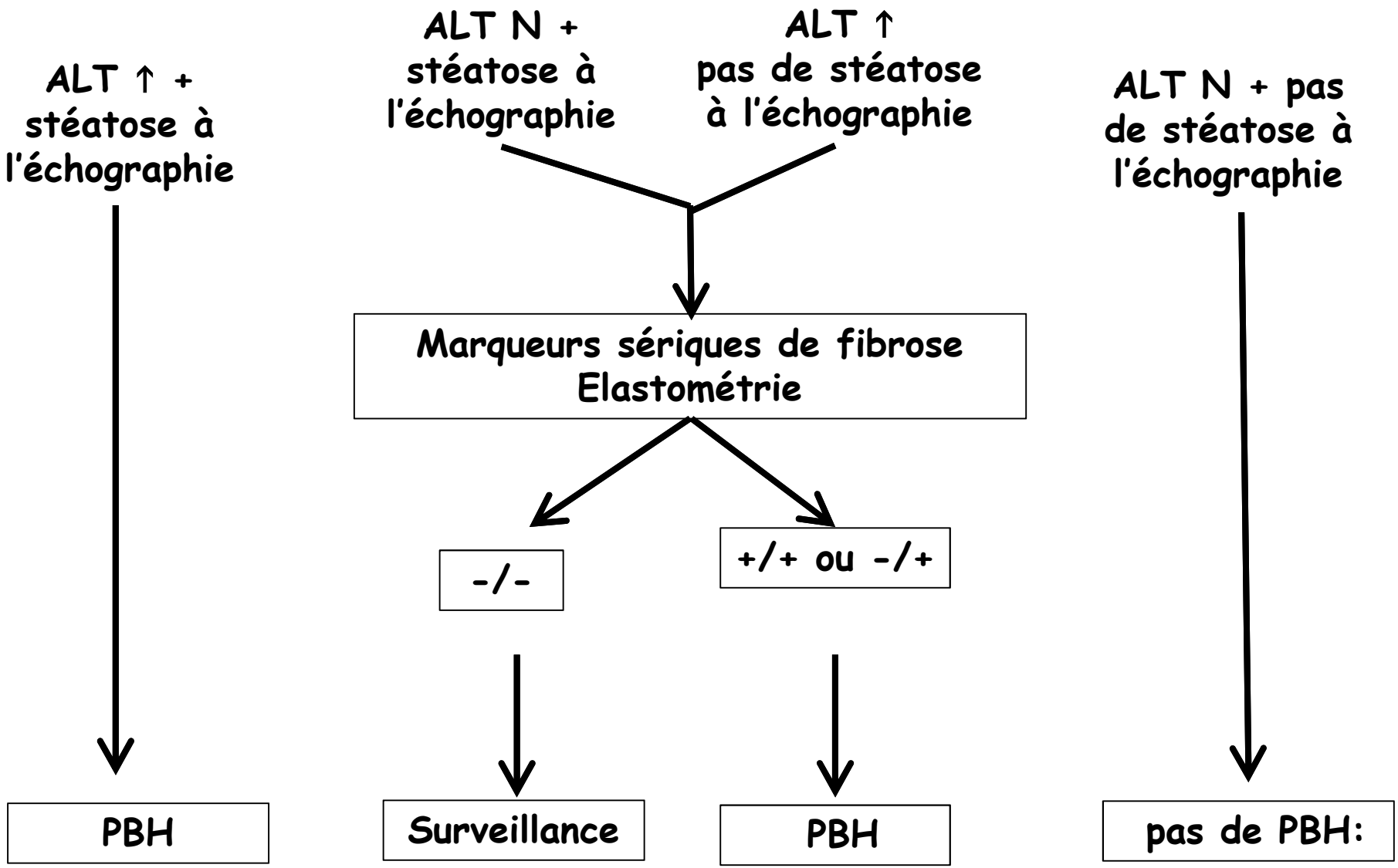
Stéatopathie non alcoolique
=
Stéatopathie métabolique

Stéatopathie non alcoolique (NAFLD) Stéatose >5%



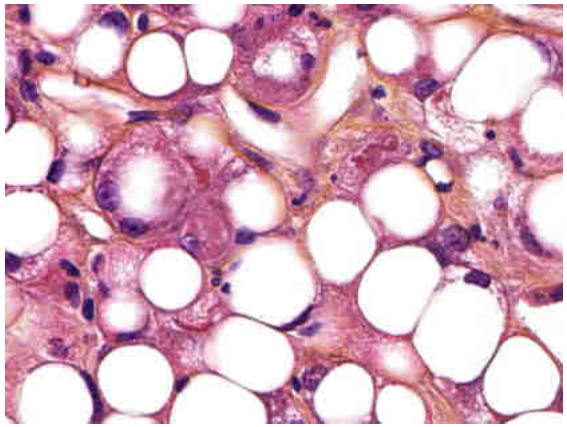
Pais et al. J Hepatol 2013;59,550–556

Place de la PBH dans la stéatopathie non alcoolique

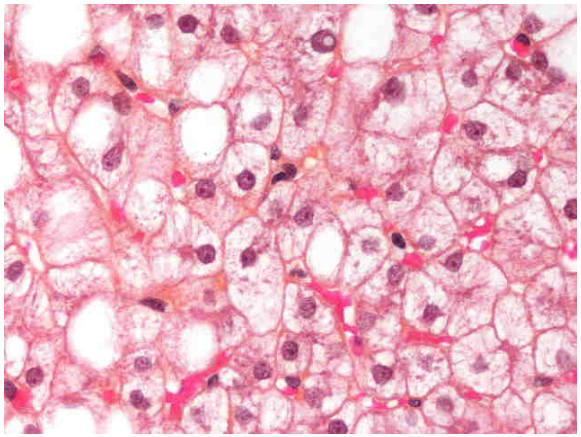


Définition: stéatohépatite non alcoolique (NASH)

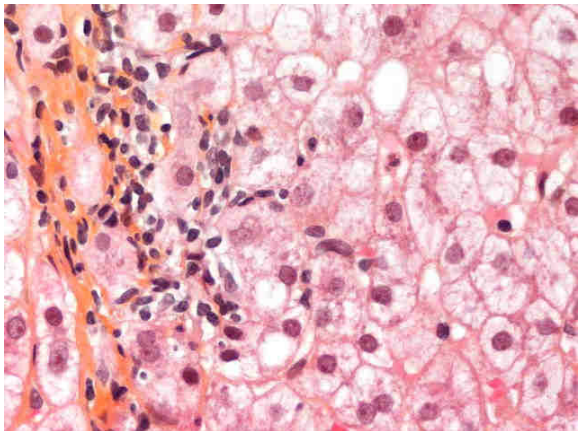
Stéatose > 5%



Ballonisation hépatocytaire



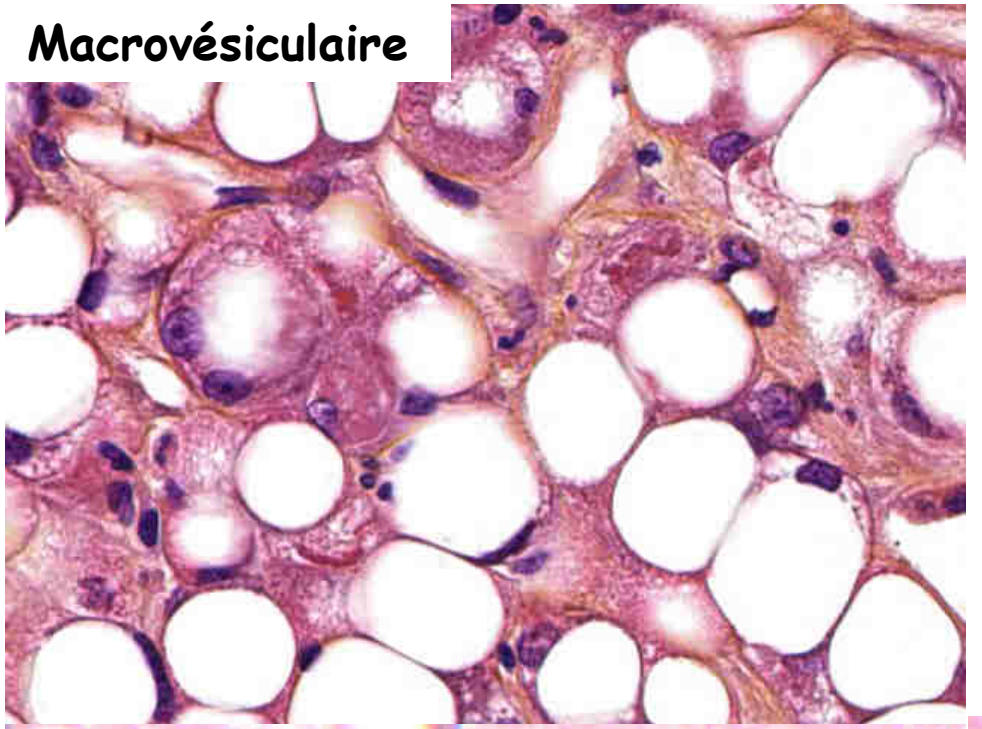
Inflammation Lobulaire

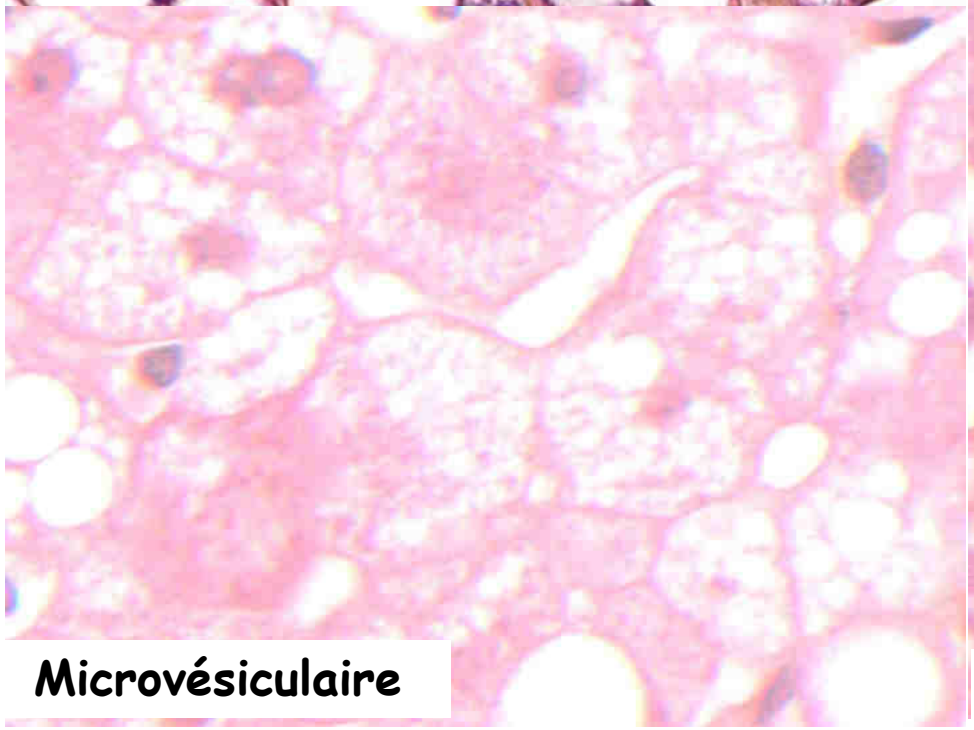


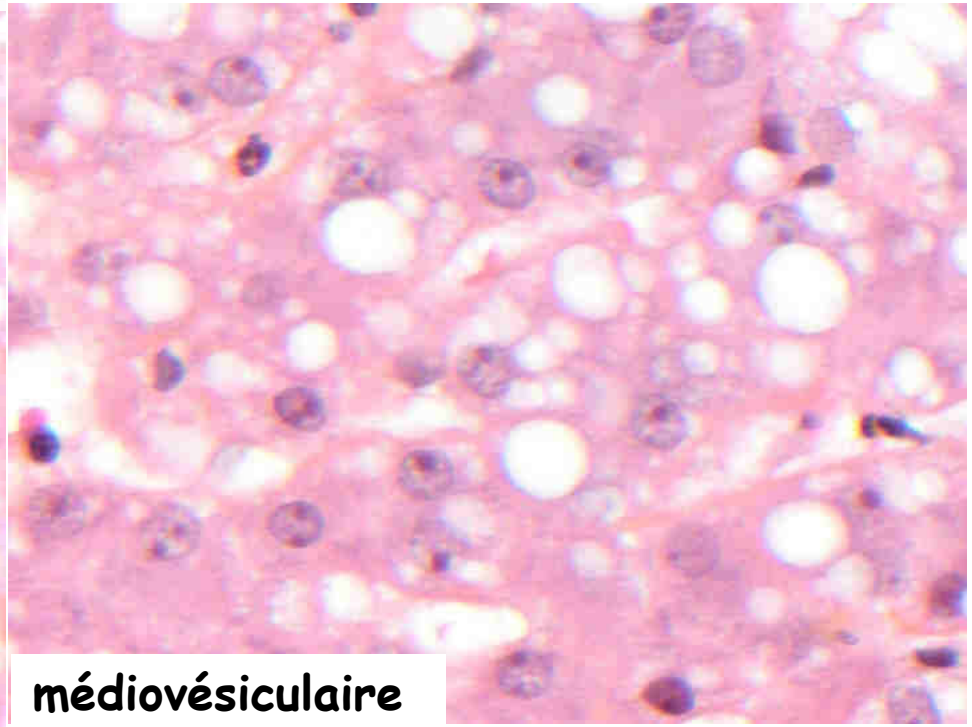
AJ. Sanyal, et al. Hepatology 2011;54:344-353

Types de stéatose

Tandra S et al.J Hepatol 2011; 55: 654

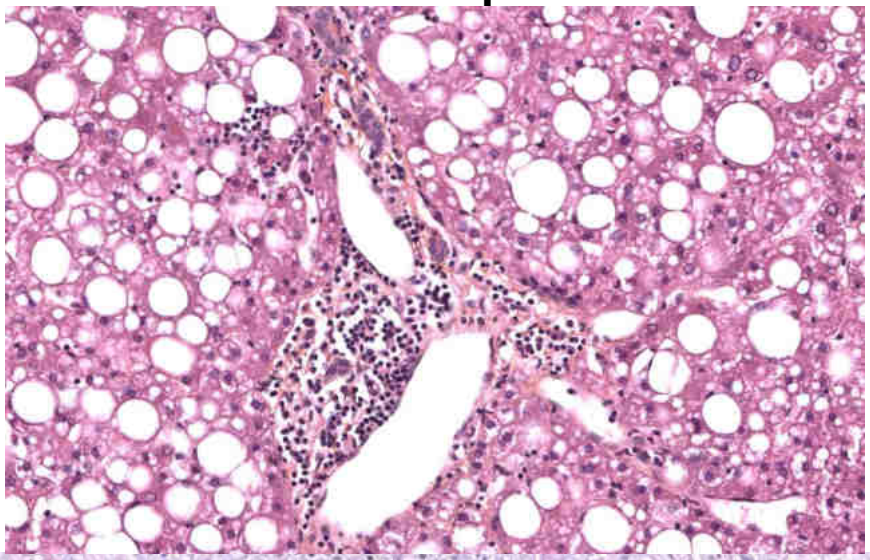




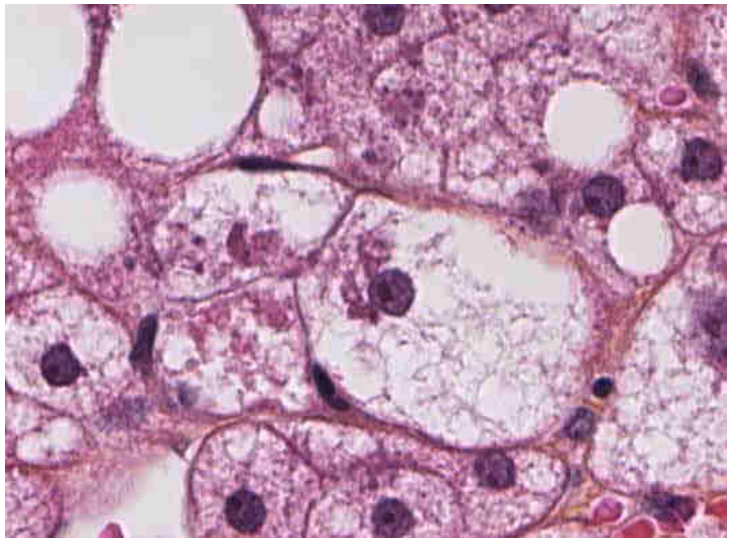


Stéatohépatite non alcoolique : signes non obligatoires

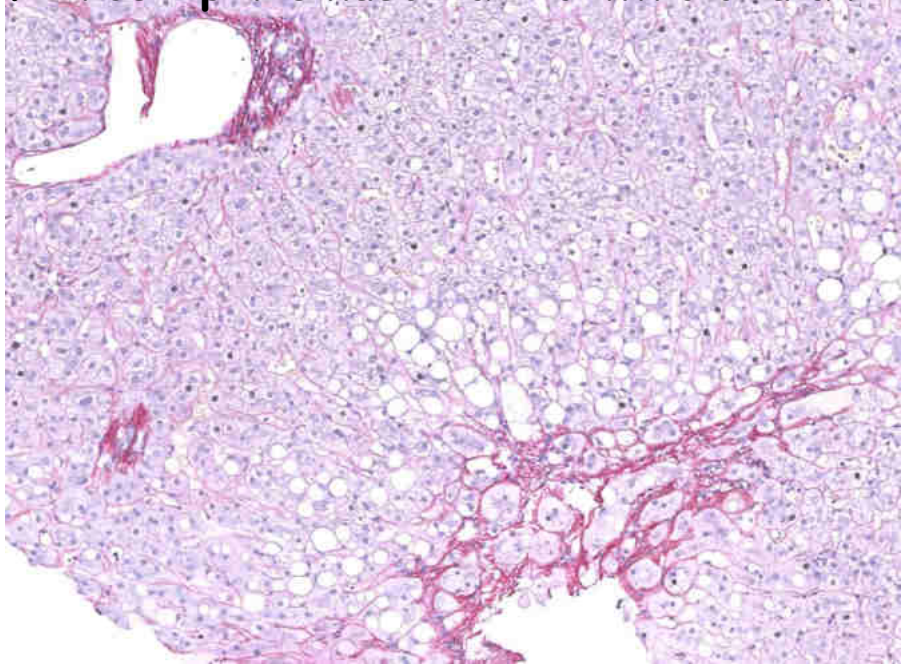
Inflammation portale



Corps de Mallory



Fibrose périsinusoïdale centrolobulaire



Stéatopathie métabolique et scores histologiques

- **1999 : Système de Brunt (USA)**
- **2005 : NAS (Kleiner et Brunt) (USA)**
- **2012 : SAF (Bedossa) (Europe)**
- **2018 : Redéfinition des stades de fibrose (EPOS pathology group) (Europe)**

Brunt et al. Am J Gastroenterol 1999;94:2467-74
Kleiner et al. Hepatology. 2005;41:1313-21
Bedossa et al. Hepatology. 2012;56:1751-9
FLIP pathology consortium: Hepatology. 2014;60:565-575

Système de Brunt en 1999

Grade	Stéatose	Ballonisation	Inflammation
Grade 1	1-2	Minime	Lobulaire :1-2 Portal : 0-1
Grade 2	2-3	Modérée	Lobulaire : 2 Portale : 1-2
Grade 3	3	Sévère	Lobulaire :3 Portale : 1-2

Stéatose : 1 : ≤33% ; 2 : >33% <66% ; 3: ≥66%

Stade de fibrose	
1	Portale ou périsinusoïdale
2	Portale et périsinusoïdale
3	Pont fibreux
4	Cirrhose

Brunt et al. Am J Gastroenterol 1999;94:2467-74

NAFLD Activity Score (NAS) Kleiner et Brunt en 2005

Somme de 3 items :

- Stéatose : (0-3)
  0: <5% ; 1 : ≤33% ; 2 : >33% <66% ; 3: ≥66%
- Inflammation lobulaire : (0-3)
  0: aucun ; 1 : <2 foyers/x20 ; 2 : <2-4 foyers/x20 ; 3 : >4 foyers/x20
- Ballonisation hépatocytaire : (0-2)
  0: aucun ; 1 : quelques-uns ; 2: nombreux
- Total = (0-8)

Fibrose évaluée séparément du NAS selon le système de Brunt

F = (0-4)

mais le stade F1 est subdivisé en

F1a : fibrose périsinusoïdale discrète

F1b : fibrose périsinusoïdale modérée

F1c : fibrose portale sans fibrose périsinusoïdale

Kleiner et al. Hepatology. 2005;41:1313-21

Inconvénients du NAS

- **Interprétation** : si NAS $\geq$ 5 pas totalement corrélé à une stéatohépatite. (14% pts pas de stéatohépatite dans cette catégorie)
  - NAS : 3 + 2+ 0 = 5 mais ce n'est une stéatohépatite
  - NAS : 1 + 1 + 1 = 3 → stéatohépatite mais < 5

- **Somme de lésions de mécanisme différent (stéatose +activité)**

- **La ballonisation est sous-évaluée par rapport à l'inflammation et à la stéatose**

- **Pas de valeur pronostique démontrée du NAS**

Brunt EM, Kleiner DE et al. Hepatology 2011;53:810-820

Score SAF (Steatosis Activity Fibrosis) (Bedossa 2012)

Chaque item est évalué de façon indépendante

Stéatose (0 à 3)

Activité [inflammation lobulaire (0-2) + ballonisation hép (0-2)] = (0-4)

F (0-4) (similaire au système de Brunt)

$$\Downarrow$$

$$S_{0-3}A_{0-4}F_{0-4}$$

Score SAF résume l'intégralité des lésions histologiques

Bedossa et al. Hepatology. 2012;56:1751-9

Le score SAF

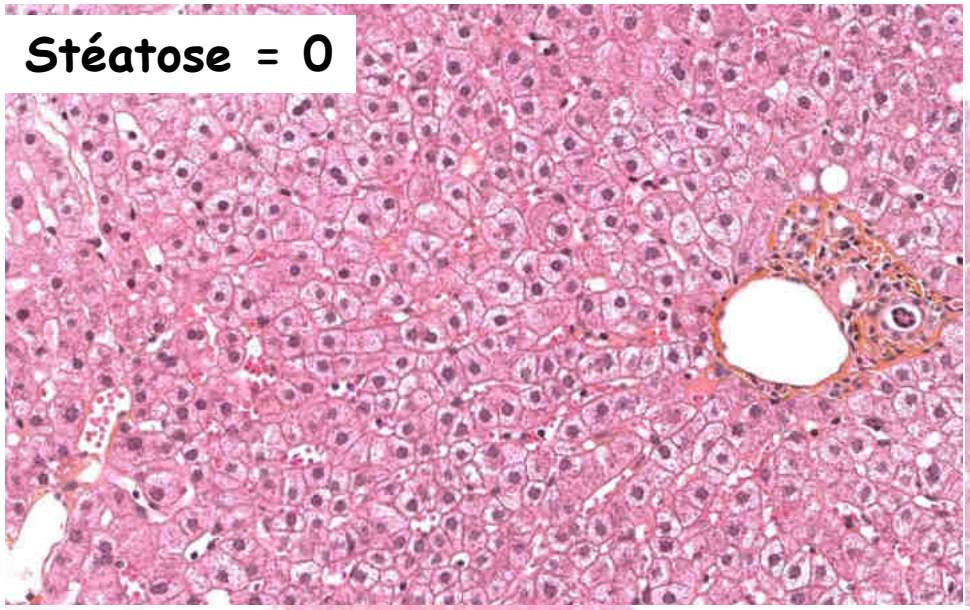
Bedossa 2012

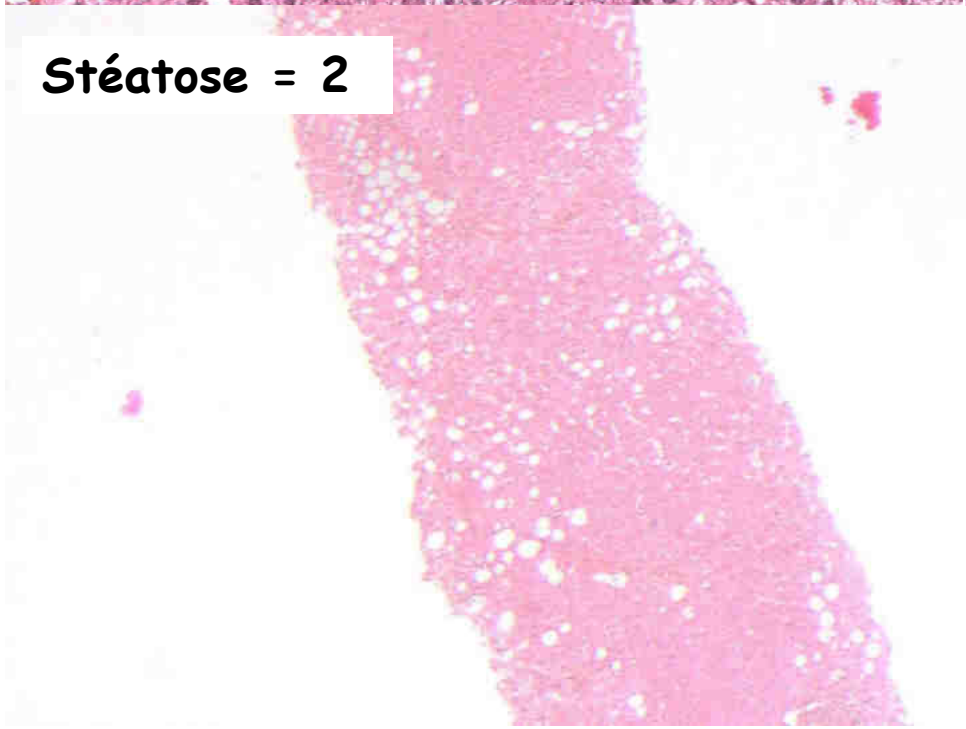
	SAF	
Stéatose	0	< 5 %
	1	5-33 %
	2	33-66 %
	3	>66 %
Inflammation lobulaire	0	pas de foyer
	1	≤2 foyers/lobules
	2	>2 foyers/lobules
Ballonisation hépatocytaire	0	Aucune
	1	Groupe d'hépatocytes au cytoplasme clair, réticulé, aux contours arrondis
	2	Hépatocytes gonflés (≥ 2x la normale)
Fibrose	0	pas de fibrose
	1	fibrose périsinusoïdale ou portale
	2	fibrose portale + périsinusoïdale
	3	ponts fibreux
	4	Cirrhose

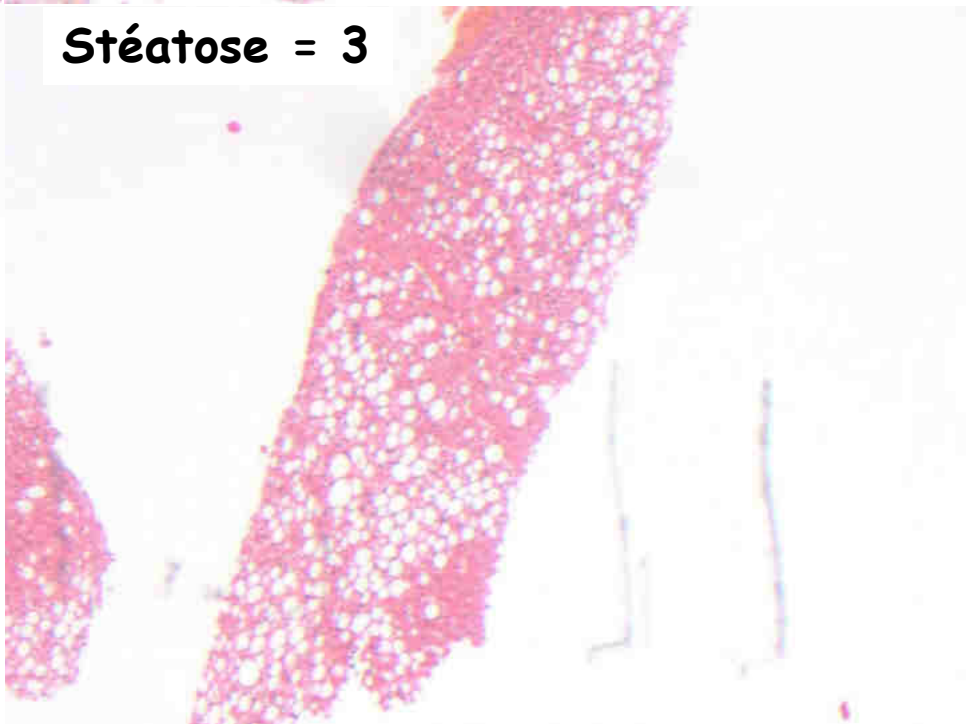
Foyer : ≥ 2 cellules inflammatoires accolées

Bedossa et al. Hepatology. 2012;56:1751-9

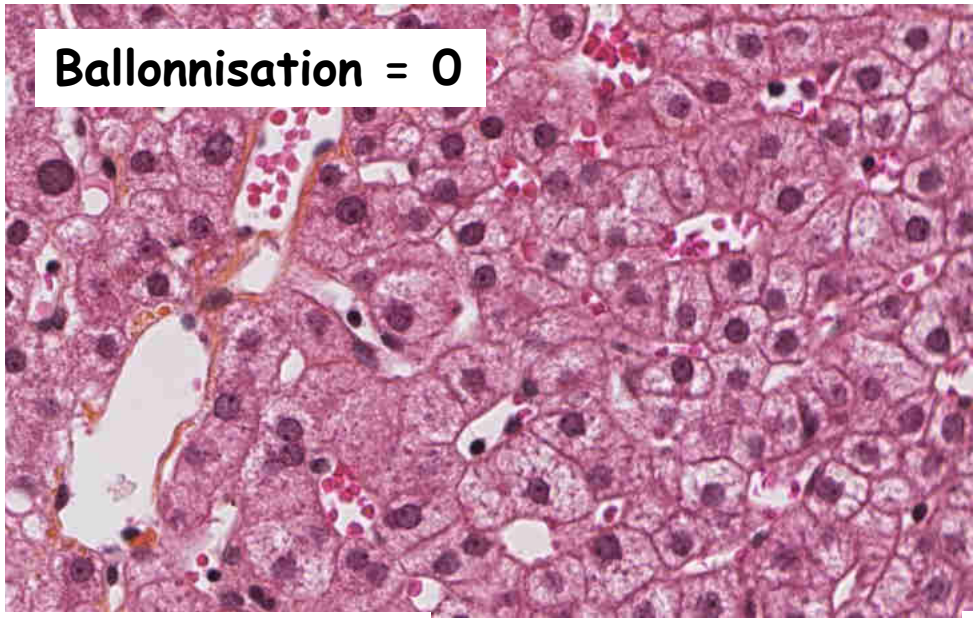
Score SAF Stéatose : S

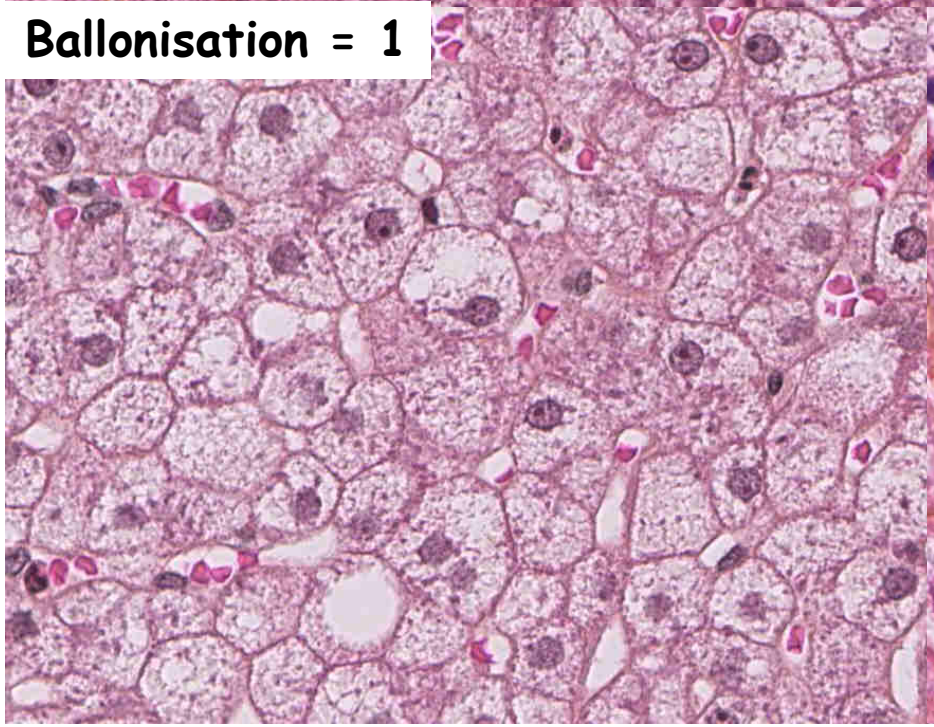


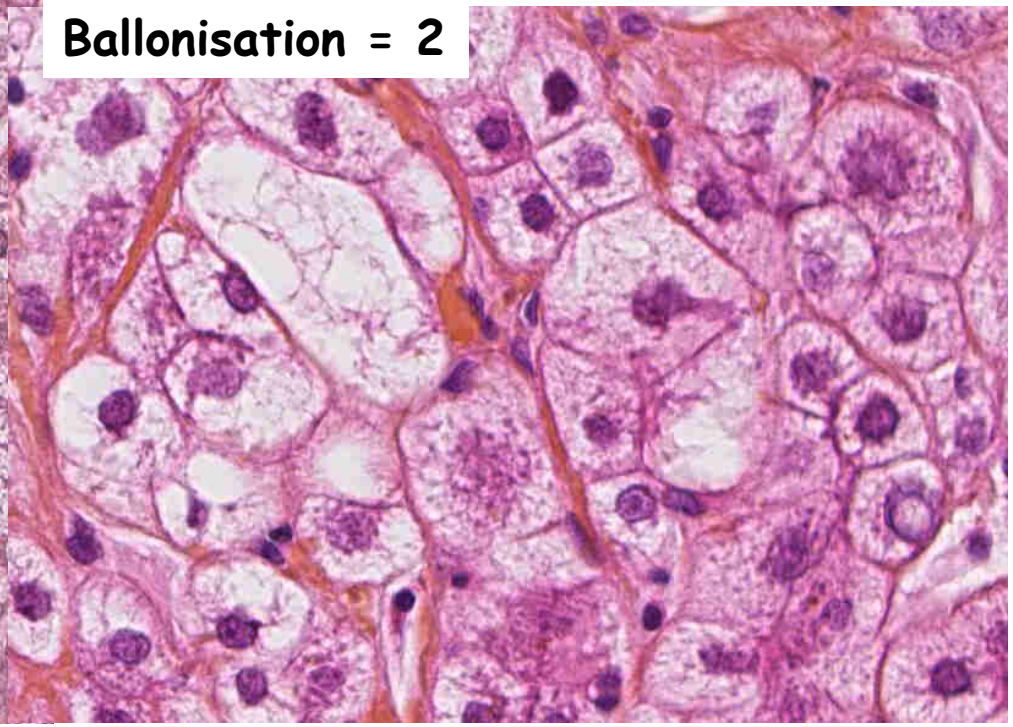




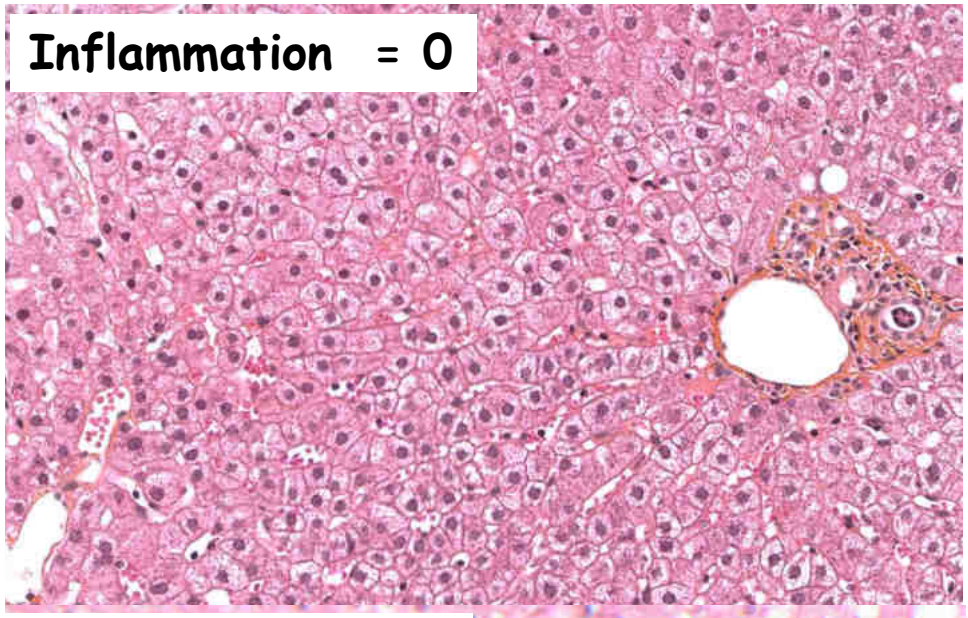
Score SAF Ballonnisation hépatocytaire : A

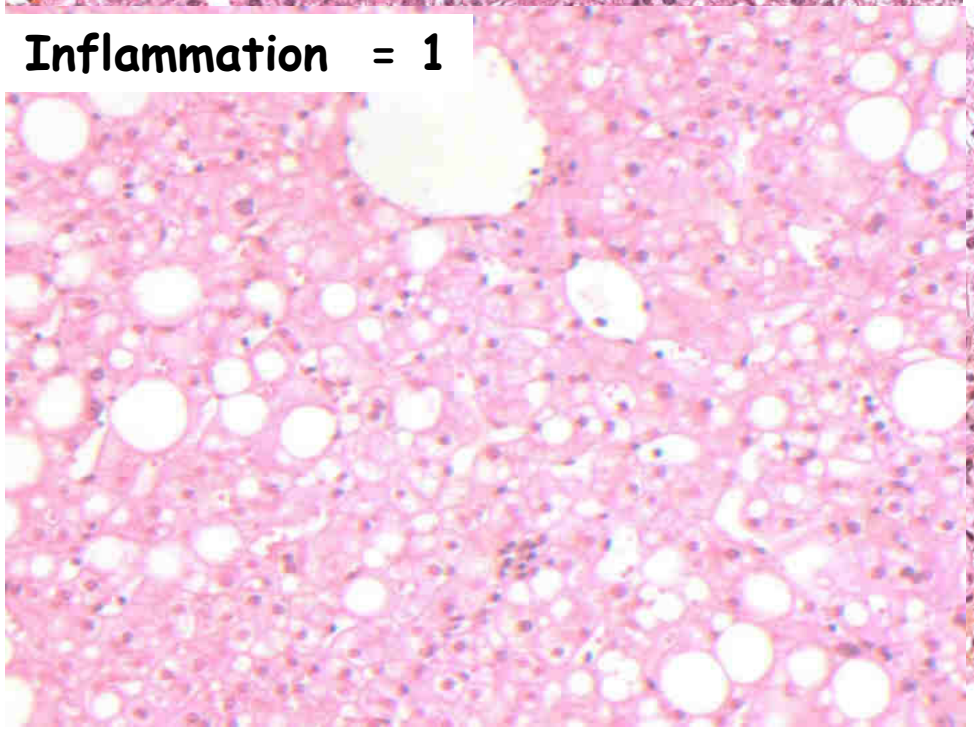


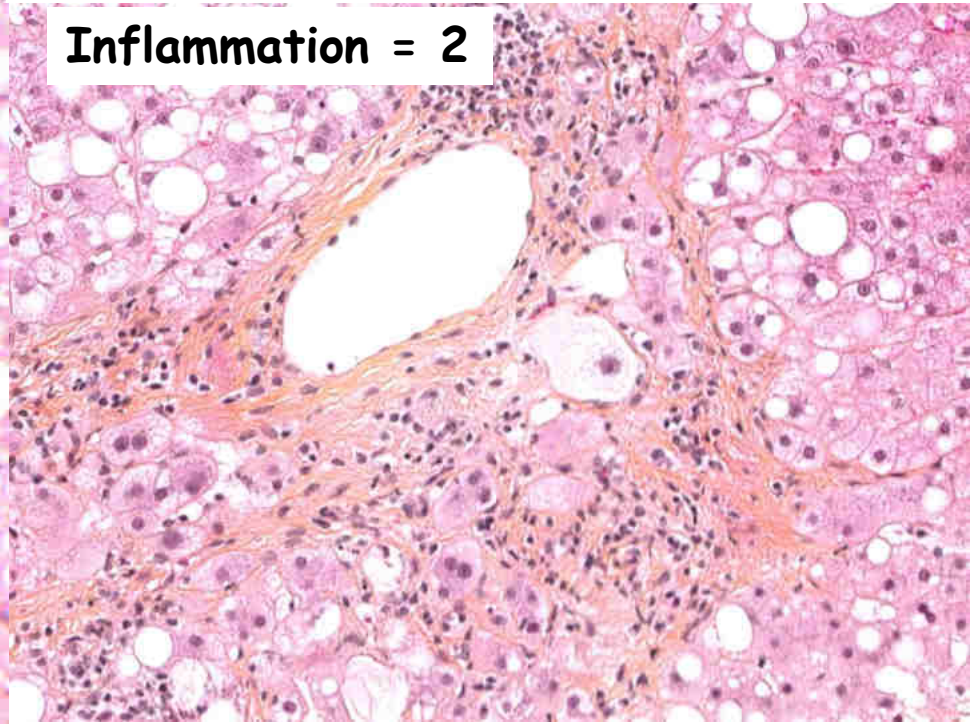




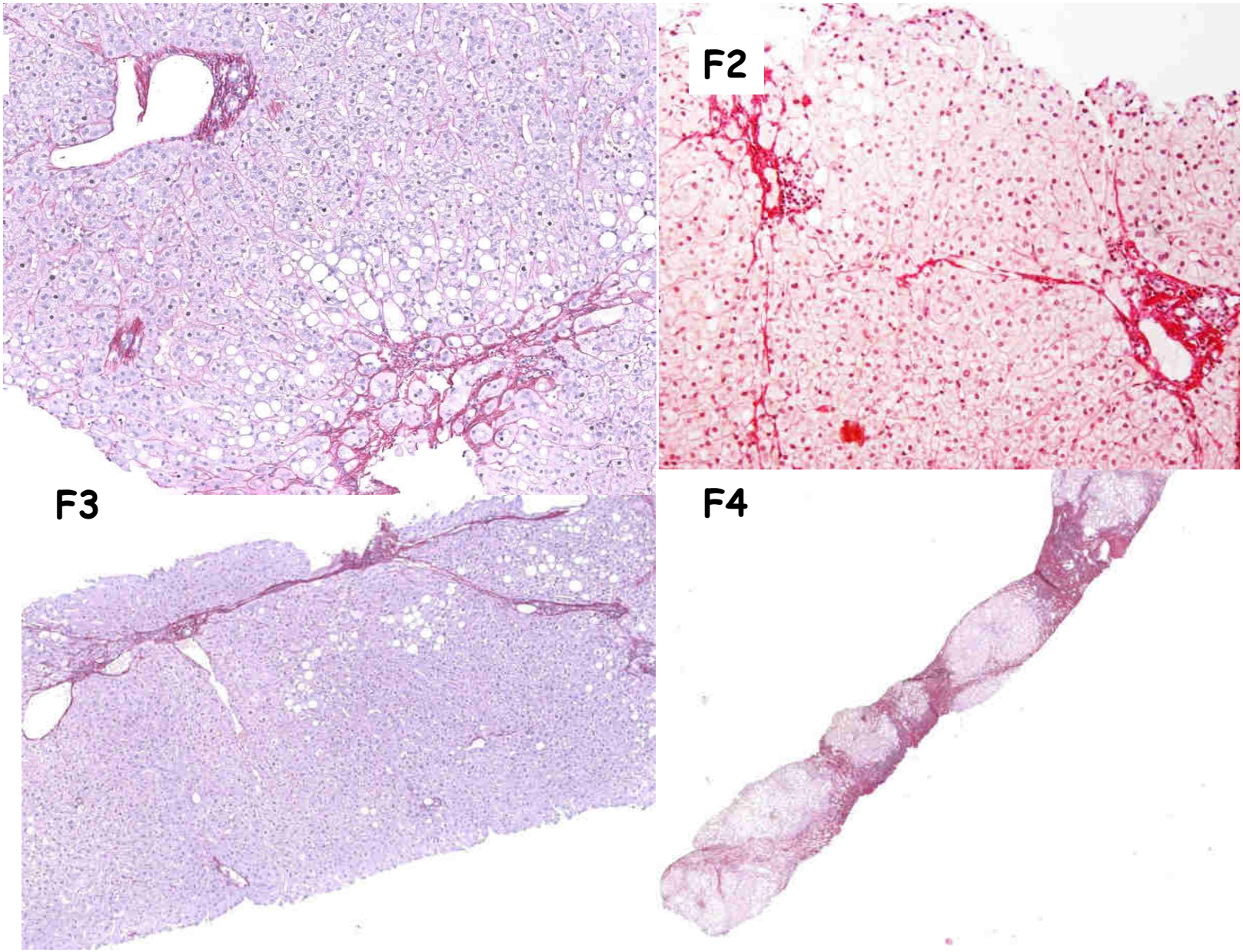
Score SAF Inflammation lobulaire : A







Score SAF Fibrose : F



Score SAF : algorithme

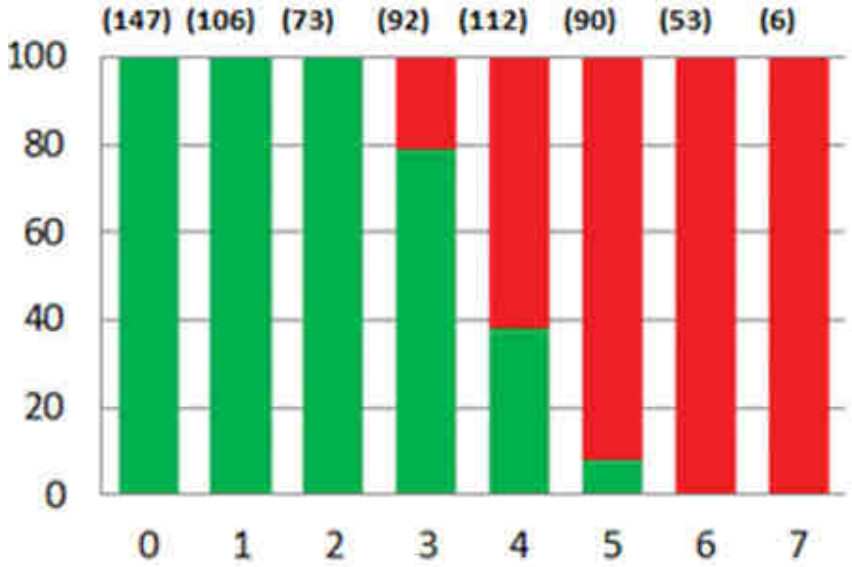
Stéatose	Ballonisation	Inflammation lobulaire	A		Diagnostic
0	0, 1, ou 2	0, 1, ou 2		23%	Pas de stéatopathie
1, 2, ou 3	0	0	A0	20%	Stéatose
		1	A1	10%	Stéatose
		2	A2	0%	Stéatose
	1	0	A1	9%	Stéatose
		1	A2	17%	Stéatohépatite
		2	A3	4%	Stéatohépatite
	2	0	A2	2%	Stéatose
		1	A3	9%	Stéatohépatite
		2	A4	3%	Stéatohépatite

Cohorte de 679 Pts.

Bedossa et al. Hepatology. 2012;56:1751-9

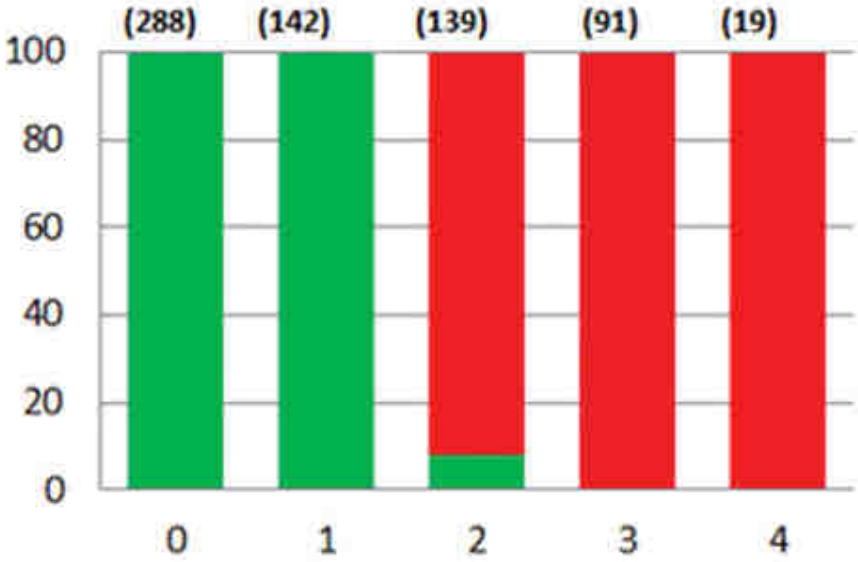
FLIP pathology consortium: Hepatology. 2014;60:565-575.

NAS



Si NAS = 3 ou 4 → 43 % de stéatohépatite

A du SAF



Si A ≥ 2 → 92% de stéatohépatite

Bedossa et al. Hepatology. 2012;56:1751-9

Intérêt de du Score SAF
Au-delà de la dichotomie stéatose/stéatohépatite

Index de sévérité de la maladie

	Fibrose				
Activité	0	1	2	3	4
0	Discret	Discret	Moyen	Sévère	Sévère
1	Discret	Discret	Moyen	Sévère	Sévère
2	Moyen	Moyen	Moyen	Sévère	Sévère
3	Sévère	Sévère	Sévère	Sévère	Sévère
4	Sévère	Sévère	Sévère	Sévère	Sévère

Les avantages du SAF

- **Score descriptif qui sépare stéatose, activité et fibrose**
  - ≠ NAS, l'activité ≥ 2 bien corrélée à la SH
- **Meilleure définition des items → ↓ la variabilité inter-observateurs**
- **Prends en compte tout le spectre de la stéatopathie métabolique**
  - stéatose, zone grise, stéatohépatite
- **Prends en compte les aspects dissociés entre fibrose et activité**
  - Exemple de la cirrhose métabolique sans stéatose
- L'impact pronostique du SAF **notamment de sa composante activité** reste à démonter dans les études de cohorte à venir

Redéfinition des stades de fibrose
Proposition du Groupe EPOS
EASL avril 2018

Stade Fibrose (SAF)	Stade de fibrose (groupe EPOS)	
1	1	Portale ou périsinusoïdale
2	2	Portale et périsinusoïdale
3	3	Quelques ponts fibreux
	4	Nombreux ponts fibreux
4	5	Fibrose avec nbx ponts Nodulation incomplète
	6	Fibrose annulaire et nodulation complète