Apport de la spectroscopie moyen infrarouge dans l'hépatite alcoolique aiguë sévère : étude pilote

Neila Hadj Ali

▶ **To cite this version:**

Neila Hadj Ali. Apport de la spectroscopie moyen infrarouge dans l'hépatite alcoolique aiguë sévère : étude pilote. Hépatologie et Gastroentérologie. 2019. dumas-02497046

HAL Id: dumas-02497046

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02497046

Submitted on 3 Mar 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2019 N° 2019 - 158

Apport de la Spectroscopie moyen infrarouge dans l'hépatite alcoolique aigüe sévère. Etude Pilote

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE HEPATO-GASTROENTEROLOGIE

DIPLOME D'ETAT

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14 OCTOBRE 2019

PAR

NEILA HADJ ALI

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Eric NGUYEN-KHAC

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

Monsieur le Professeur Antoine GALMICHE

Monsieur le Professeur Mathurin FUMERY

Madame le Docteur Maëna LE CORVEC

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur Eric NGUYEN-KHAC

A mon Maître, et Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Eric NGUYEN-KHAC

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Service Hépato-Gastroentérologie et Cancérologie Digestive

Chef de Service

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"

(D.R.I.M.E)

Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail passionnant,
Je vous remercie de m'avoir conseillée et orientée tout au long de sa réalisation.
Travailler dans le service durant ces quatre années dans le service que vous dirigez, fut pour moi d'un grand enrichissement professionnel et humain (certain). Merci pour votre soutien tout au long de ces années et pour les enseignements prodigués.
Veuillez trouver ici, cher professeur, l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance pour votre enseignement.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Anatomie et Cytologie Pathologiques

Pôle Oncopôle

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,

Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Antoine GALMICHE

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Centre de biologie humaine - Biologie spécialisée

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,

Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Mathurin FUMERY

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Service d'hépato-gastro-entérologie et Cancérologie Digestive

Tu me fais l'honneur de juger ce travail,

Merci pour ta disponibilité, le partage de tes connaissances et de ton expertise.

Ta rigueur, ton attrait pour l'enseignement et le partage constituent un modèle à prendre,

Tu trouveras ici l'expression de mon profond respect.

A mon Maître,

Madame Le Docteur Maëna LE CORVEC

Docteur en biologie-santé

Responsable des essais biologiques société DIAFIR (Rennes)

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,

Je vous remercie d'avoir participé à la réalisation de ce travail et à son aboutissement. Je vous remercie également pour l'ensemble des conseils que vous m'avez prodigués pour la réalisation et la rédaction de ce travail. Merci pour votre disponibilité.

Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A mes parents,

Que dire! Ces quelques mots ne suffiront pas à vous témoigner tout mon amour, ma reconnaissance envers tout ce que vous m'avez apporté, ainsi que votre soutien indéfectible. Vous avez toujours été là pour partager mes joies et malheurs. Grâce à vous j'ai grandi dans une famille riche d'amour, où la transmission des belles valeurs et principes de la vie ont rythmé nos jours. Je suis fière d'être votre fille!

C'est à vous que je vous dédie cette thèse.

A ma Mama, La Merveilleuse, mon héroïne! Tu es pour moi un modèle de courage, de détermination, et de bonté. Tu es de tout temps avec moi, dans mon cœur, et dans chacun de mes faits et gestes.

A mon cher et tendre Papa, tu as toujours été là pour moi et répondu présent quand j'avais besoin de toi. Tu es mon aussi mon principal confident et je te remercie pour ton écoute sincère. Je n'ai jamais craint de te décevoir car j'ai toujours su et pu compter sur toi.

A mes deux grandes sœurs Louna Loulou, Yasmine Mimi et à mon frère Rafik, Bikou

Mes amours, vous aussi avez toujours été là pour moi en toute circonstance. Je vous remercie pour votre soutien inaltérable et d'avoir toujours pris soin de moi, moi votre petite sœur. Je suis fière de tout ce que vous avez accompli et des belles personnes que vous êtes devenues.

A mon autre grand-frère de cœur Moh et A ma nièce Layel,

Merci ***Mohamed*** d'être la personne que tu es, si belle et si riche. Toujours prêt à aider ton prochain. Tu as toujours été d'excellent conseil pour moi. Je tiens à te dire toute ma reconnaissance pour ce que tu as apporté à notre famille et je suis heureuse que tu en fasses partie.

A mon amour de ***Layel Mey***, ta naissance a donné un second souffle à ma vie et m'a aidée à surmonter bien des épreuves. Merci d'exister ma petite Layette!

A ma Dino et Manel Manou

Mes deux plus vieilles meilleures amies, mon enfance n'aurait jamais pu être aussi douce, heureuse, et insouciante à la fois sans vous. Les épreuves de la vie et la distance nous ont éloignées, mais nos liens resteront à jamais soudés. Avec vous j'ai connu mes premiers merveilleux sentiments et liens d'amitié et je vous en remercie.

A Feriel,

A nos années lycées et à nos années facs, chez Boussaad ou dans les buissons de Dergana. Tu me manques tellement. A nos délires, nos rires, nos joies et nos larmes. Je suis fière de toi.

A ma Jujubilé,

Merci ma Ju pour ces quatre années passées ensemble dans la joie, la douleur, les rires et les larmes! Tu es l'une des plus belles rencontres que j'ai faites ces dernières années.

Merci de m'avoir soutenue et d'avoir été présente pour moi tout au long de ces années, merci pour ta profonde gentillesse et ton inaltérable bonne humeur ! Tu vas tellement me manquer !!

A mes amis pharmas mon Yoyo Marie D et Jojo,

Ah mes pharmas préférés! Je suis heureuse d'avoir fais votre connaissance il y a de cela déjà 4 ans, à internat Salouël, CHU Amiens-Picardie. Merci pour tous ces bons moments partagés ensemble. Rendez-vous à notre prochain trip!

A ma future Co-chef, co-interne de folie Marion T,

Best co-interne ever, une fille en or et surtout notre petit génie. Merci pour ton écoute exceptionnelle et tes bons conseils. Hâte de partager mon futur bureau avec toi!

A mes co-internes, Xixi, Clément, Anouk, Marie V, Lulu le jeune marié, Oumi la sensible, Jo la footeuse,

Merci pour les soirées mémorables passées ensemble (journées DES)!! Vous êtes les meilleurs. Restez solidaires entre vous, et éclatez-vous !

Aux jeunes co-internes, Albane, Auré, Erica et Marco,

Merci pour ces moments passés ensemble et pour votre soutien pendant ces derniers mois difficiles. Ah Auré, un grand merci pour le p'tit café du matin et du midi et surtout pour ta bonne humeur!

A mes chefs, Vincent, Sami, Justine, Aline, Mathurin, Rux, Jean-Phi, Julien, Marion A-S, Clémentine et Clara,

A mes anciens chefs, Marie C, Justine T, Valérie, Henri et Adrien,

Merci à tous pour vos enseignements et bons conseils, votre générosité, votre disponibilité et enfin pour votre bonne humeur. L'ambiance de travail de la Gastro Amiens est UNIQUE, je vous remercie de faire en sorte de faire perdurer cet esprit de partage et de bienveillance.

A Mr Jean-Paul Joly, Dr Franck Brazier, Dr Richard Delcenserie et à Mr Jean - Louis Dupas*,*

Merci pour les enseignements que vous nous avez prodigués et que vous continuez à nous faire partager. Merci de continuer à nous motiver et à nous former avec toujours autant d'entrain.

Aux infirmièr(e)s, aux aides-soignant (e)s, aux ASH du service d'hépato-gastro-entérologie

Merci pour ces années passées ensemble, votre patience, vos conseils. Vous formez une belle équipe !! Je me réjouis de continuer de travailler avec vous.

Aux secrétaires Catherine, Régine et Louisette

Merci pour votre grande patience, votre disponibilité, et votre bienveillance. Merci pour ce que vous faites dans le service.

A l'équipe d'HGE de Compiègne Dr Duchmann, Dr Messerschmitt, Dr Sabbagh, Dr Deneux-Pricope Dumi, A Quentin D, mon jeune chef, et à toutes les infirmières, aides-soignantes, ASH et secrétaires,

Merci pour ce semestre si riche en émotions et en enseignements! J'ai beaucoup appris à vos côtés!

A mon maitre, Le Professeur Hammel Pascal, Chef de service d'oncologie digestive et médicale de l'hôpital Beaujon,

Cet inter-CHU fut d'une richesse d'apprentissage inestimable tant sur le plan professionnel que sur le plan humain. Ce fut un honneur de travailler à vos côtés.

Merci de m'avoir guidée, orientée tout au long de ces 6 mois et de m'avoir fait confiance. Votre rigueur, votre expertise (certaine) et votre humanité constituent un modèle à prendre.

Au reste de l'équipe du service d'oncologie digestive de l'hôpital Beaujon Dr Colle Elise, Dr Bouattour Mohamed, Dr Lamuraglia et mes co-internes Chen et Paul, à toutes les infirmières (clin d'œil pour Luisa), les aides-soignantes (Erkia et Glagla) et aux secrétaires,

Merci pour ces 6 mois d'inter-CHU passés à vos côtés. Je vous ai rencontrés à une période charnière de ma vie! Ce fut les six mois les plus intenses de mon internat! Toutes les personnes que j'ai rencontrées m'ont tellement touchée... le personnel, les patients ...etc.

Merci *Elise* pour ton soutien à toute épreuve, ton merveilleux rire! Ta joie et ta bonne humeur.

Et *Mohamed*, ta zénitude, la rigueur dans ton travail ainsi que ta bonne humeur ont facilité le travail dans le service. Je t'en remercie.

TABLE DES MATIERES:

1. INTRODUCTION.....25

1.1 Maladie alcoolique du foie et hépatite alcoolique aigüe sévère.....25

1.2 La spectroscopie au moyen infrarouge (MIR).....26

1.3 Le MIR-FEWS (Fiber Evanescent Wave Spectroscopy).....27

2. PATIENTS ET METHODES..... 29

2.1 Type d'étude.....29

2.2 Constitution de la cohorte d'étude.....29

2.3 Recueil des données.....30

2.4 Calcul des scores diagnostiques et pronostiques de l'hépatite alcoolique aigue sévère 30

2. 5 Analyse des spectres au moyen infrarouge.....31

2.6 Analyse statistique et considération éthique.....31

3. RESULTATS……. 33

3.1 Caractéristiques des patients..... 33

3.2 Acquisition des spectres moyens infrarouges.....35

.

3.3 Analyse des spectres MIR-FEWS..... 35

3.4 Identification des patients du groupe 1: Maddrey > 32 et Histologie confirmée D'HAA.....35

3.5 Analyse des spectres MIR-FEWS pour l'identification des patients infectés du groupe 1.....37

3.6 Analyse des spectres MIR-FEWS pour l'identification des patients répondeurs aux corticostéroïdes du groupe 1.....37

3.7 Analyse des spectres MIR-FEWS pour l'identification pronostique des patients du groupe1.....38

3.8 Construction d'un modèle moyen infrarouge (modèle IR) pronostique à trois mois.....40

4. DISCUSSION……..43

5. CONCLUSION……....46

6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ……...47

7. ANNEXE ……..……51

LISTE DES ABBREVIATIONS

MAF : Maladie alcoolique du foie

HAA: Hépatite alcoolique aigüe

GAHS: Glasgow Alcoholic Hepatitis Score

ABIC: Age, Bilirubine, INR, Créatinine

MELD: Model for end stage liver disease

INR: International Normalized Ratio

MIR: Moyen infrarouge

FEWS : evancescent waves spectroscoy ou spectroscopie par ondes évanescentes

NASH : Non alcoholic steatohepatitis

TP : Taux de prothrombine

ALAT : Alanine aminotransferase

ASAT : Aspartate aminotransferase

PAL : Phosphatases alcalines

GGT : Gamma glutamyl transferase

AFP: Alpha Foetoproteine

AUROC: Area under the receiver operating characteristic

ANOVA : Analysis of variance

ACP : analyse en composante principale

Ash Test: alcoholic steatohepatitis Test

1H NMR spectroscopy: Hydrogen 1 Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy

1. INTRODUCTION

1. 1 Maladie alcoolique du foie et hépatite alcoolique aigüe sévère

La maladie alcoolique du foie (MAF) secondaire à la consommation chronique et excessive d'alcool (1–3), comporte plusieurs types de lésions hépatiques, de la stéatose simple à l'apparition d'une fibrose hépatique dont le stade ultime est la cirrhose et ses complications potentielles avec l'hypertension portale et le risque de carcinome hépatocellulaire (4). L'hépatite alcoolique est une lésion inflammatoire, caractérisée sur le plan histologique par la présence d'une infiltration de polynucléaires neutrophiles autour d'hépatocytes ballonisées, ou en cours d'apoptose ou de nécrose cellulaire, associée à des corps de Mallory (4,5) . Sa fréquence est de l'ordre de 20% (6) , pouvant survenir chez un patient à tout moment, tout au long de son histoire naturelle, si la consommation d'alcool est poursuivie. Lorsque l'hépatite alcoolique survient tôt, sur un foie sans fibrose sévère, il y a peu de symptômes et le pronostic est bon après arrêt de l'alcool. Inversement, une forme d'hépatite alcoolique aigüe sévère (HAA) est dans plus de 90% des cas associée à la présence d'une cirrhose sous jacente, déjà connue ou découverte à l'occasion du premier diagnostic. Dans ce cas, cette forme d'HAA est associée à un pronostic vital sévère avec près de 45% de décès à un mois sans traitement (7). L'HAA sévère est reconnue par le score pronostique discriminant de Maddrey $\geq$ 32 (8,9) (Annexe 1). Cette forme grave d'hépatite alcoolique aigue nécessite une prise en charge précoce et adaptée (10). Actuellement, la corticothérapie est considérée comme le traitement de référence par les équipes françaises et anglo-saxonnes (10,11). Il est recommandé en l'absence de contre-indications d'administrer quarante milligrammes de prednisolone pendant vingt-huit jours, ce traitement réduit la mortalité d'environ 25% à six mois (11,12). Enfin, l'association de la corticothérapie à un traitement par N-acétyl cystéine améliore significativement le pronostic à un mois (13).

D'autres scores pronostiques ont été étudiés comme le GAHS (14), ABIC score (15), ou le MELD à un seuil de 20 (16). Le score de MELD (Model for End stage Liver Disease) est un score pronostique objectif. Il s'agit d'un score progressif qui utilise trois valeurs objectives (INR, créatininémie, bilirubinémie). Ce score est capable de prédire la mortalité à trois mois chez les patients atteints d'hépatopathie chronique sur liste d'attente de transplantation hépatique et permet d'attribuer de façon objective les organes de transplantation (17). Par ailleurs, le score de MELD a été évalué pour définir la sévérité de l'hépatite alcoolique aigüe avec un score seuil de MELD à 21 définissant ainsi l'hépatite alcoolique aigüe sévère (18,19).

Lorsque le patient est suspecté d'avoir d'une HAA sévère, une biopsie hépatique est académiquement recommandée, pour le diagnostic histologique (11,20,21) mais aussi pour des informations pronostiques (22). Cependant, seuls 1/3 des médecins hospitaliers réalisent véritablement la biopsie, du fait d'une accessibilité difficile à la biopsie par voie transjugulaire (23). Développer des alternatives non-invasives à la biopsie hépatique chez les patients avec une présomption d'HAA est un enjeu dans la simplification du parcours de soins.

1.2 La spectroscopie au moyen infrarouge (MIR):

La spectroscopie est l'étude des interactions entre la matière et les rayonnements électromagnétiques. Ces rayonnements peuvent être émis, absorbés, ou diffusés. L'intensité de ces rayonnements en fonction de la longueur d'onde, du nombre d'onde, de la fréquence ou de l'énergie est appelée ≪spectre ≫.

La spectroscopie moyen infrarouge (MIR) est une spectroscopie d'absorption vibrationnelle qui s'étend de 4000 à 400 cm-1, divisée habituellement en 5 domaines : 3800-3000 cm-1 (liaisons OH et NH) ; 3050-2800 cm-1 (groupements CH2-CH3 des acides gras et protéines) ; 1800-1700 cm-1 (ester de lipides) ; 1700-1500 cm-1 (amides I et II des protéines) ; 1200-900 (carbohydrate) et 1225-1080 cm-1 (acides nucléiques). Les molécules soumises à l'irradiation infrarouge absorbent partiellement et sélectivement le rayonnement et rentrent en vibration. La fréquence de vibration correspond à la position d'une bande dans le spectre, et dépend de nombreux facteurs intrinsèques à la molécule (poids de l'atome, type de liaison hydrogène, conformation…), ou extrinsèques (concentration, atomes environnants…). L'ensemble des bandes forme le spectre, correspondant à une sorte d'empreinte métabolique du milieu testé.

Ainsi l'analyse d'échantillon par spectroscopie IR correspond à une empreinte métabolique de l'échantillon et à fortiori du patient.

La figue 1 présente un exemple de spectre MIR indiquant les attributions des bandes d'absorption en fonction du type de liaison et de la nature des molécules (protéines, lipides, glucides) constituant l'échantillon biologique.

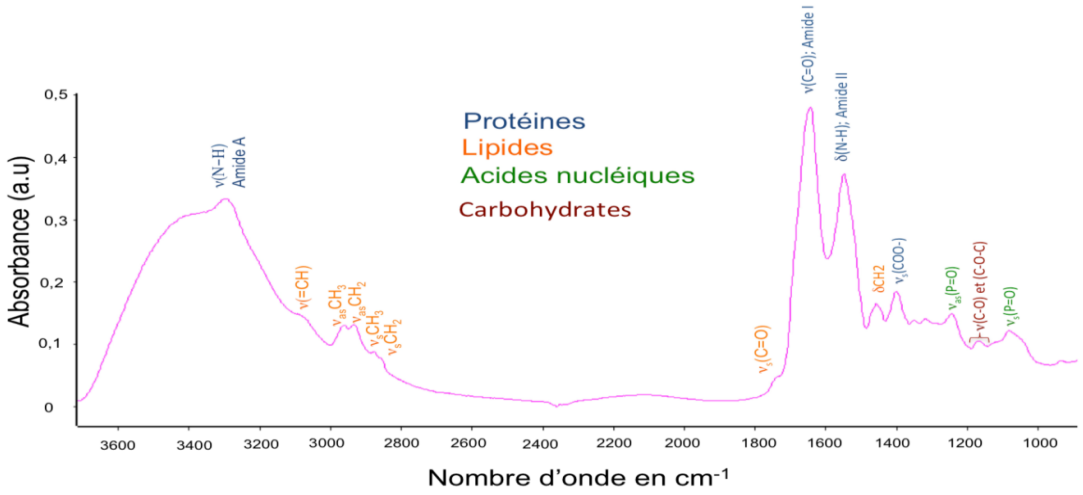


Figure 1: Exemple d'un spectre MIR obtenu par la technologie DIAFIR à partir d'un sérum. Les principales attributions (type de liaisons chimiques et groupements fonctionnels) sont présentées.

1.3 MIR-FEWS (*Fiber Evanesecent Wave Spectroscopy*):

La spectroscopie par ondes évanescentes (FEWS) à l'aide du moyen infrarouge (MIR) est basée sur la capacité des liaisons chimiques moléculaires d'un milieu organique à rentrer en vibration lorsqu'elles sont soumises au rayonnement MIR transmis par une fibre optique, générant des bandes d'absorption dans des gammes de fréquences spécifiques (24,25) à regrouper.

Le dispositif SPID (DIAFIR) met en œuvre une méthode particulière d'acquisition de spectres au moyen infrarouge à travers l'utilisation de capteur à fibre optique (LS23). La fibre de par sa composition offre l'avantage d'être de nature hydrophobe, ce qui pour la spectroscopie IR fortement sensible à l'eau est un avantage important (Figure 2).

Figure 2 : Spectromètre SPID FEWS et fibre de verre LS23

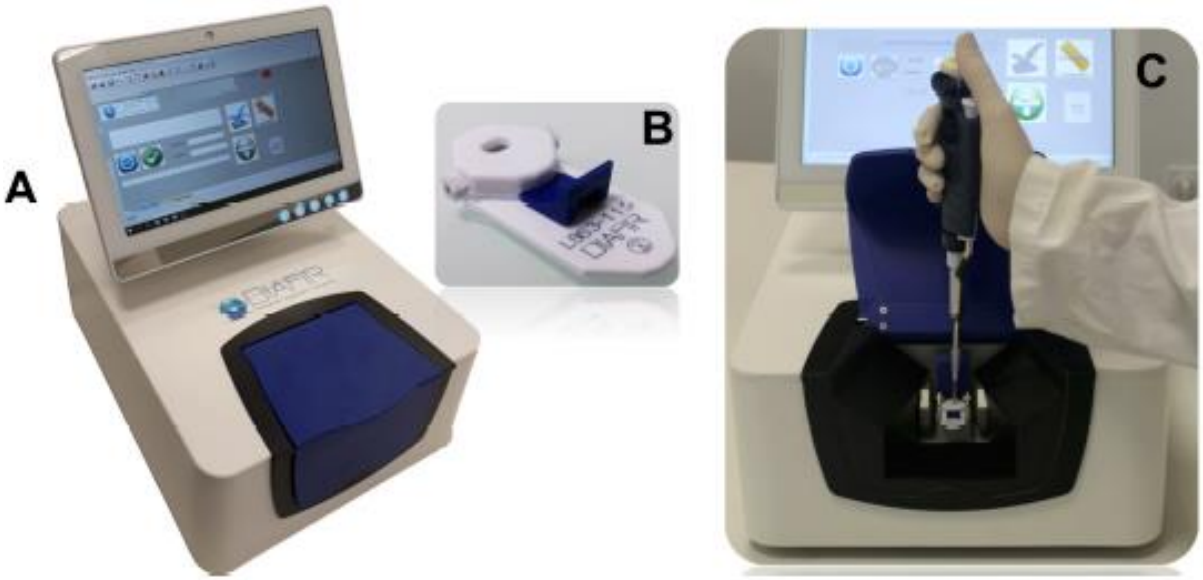


Fig 2A : Spectromètre SPID FEWS **; Fig 2B :** Capteur à fibre optique LS23 **; Fig 2C :** dépôt de 7 µl de sérum dans le capteur à fibre optique avant lecture par le spectromètre

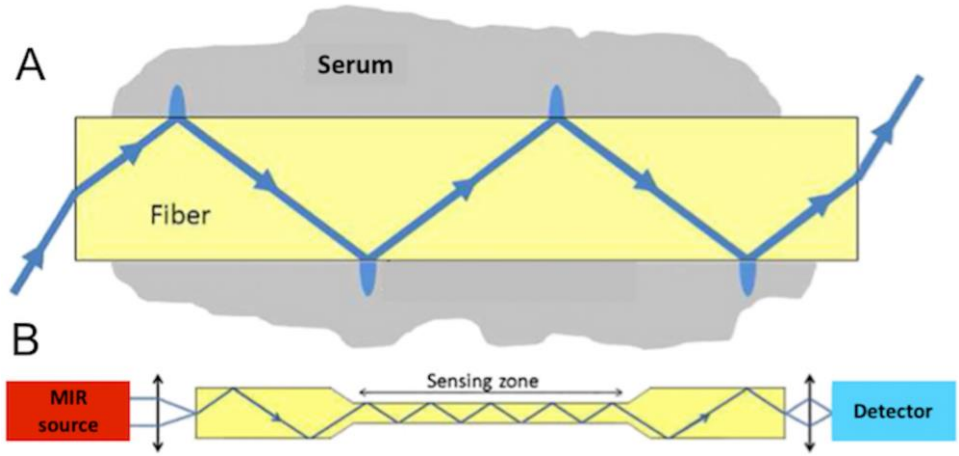


Fig 2D : Principe du MIR-FEWS par l'utilisation d'une fibre (Cui et al. Molecules 2013).

Des études préliminaires utilisant la spectroscopie moyen infrarouge ont été réalisées dans des maladies du foie comme pour le diagnostic non-invasif de la NASH. Dans une étude récente, la spectroscopie MIR-FEWS avait une valeur pronostique supérieure à celle du score de MELD chez des patients ayant une ascite réfractaire (24).

Les objectifs de ce travail préliminaire sont d'étudier la spectroscopie moyen infrarouge par ondes évanescentes sur les sérums de patients ayant une hépatite alcoolique aigüe sévère, par ailleurs bien phénotypés sur le plan clinique, biologique et histologique.

Les objectifs secondaires sont de comparer les profils spectraux afin prédire la réponse au traitement corticostéroïdes, la survenue d'une infection, et le pronostic des patients à 3 mois.

2. PATIENTS ET METHODES

2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, non interventionnelle, descriptive, unicentrique portant sur des patients suivis ou hospitalisés pour une maladie alcoolique du foie compensée ou décompensée et des patients hospitalisés pour sevrage alcoolique.

2.2 Constitution de la cohorte d'étude

Soixante cinq patients ont été inclus dans cette étude, répartis en 4 groupes. Les sera des patients ont été collectés rétrospectivement sur une collection conservée à – 80 degrés Celsius par la Biobanque de Picardie (Amiens, Picardie, France). Le groupe 1 rassemblait 39 patients ayant une hépatite alcoolique aigue sévère, définit par un score de Maddrey supérieur à 32 ((TPpatient$_{(seconde)}$ − TPtémoins) x 4,6+ bilirubine/17), une confirmation histologique pour la plupart et l'absence d'une autre étiologie de maladie du foie. Ces patients pouvaient être traités ou non par une corticothérapie de type prednisolone quarante milligrammes associée ou non à un traitement par N-acétylcystéine.

Le groupe 2 comportait 13 patients ayant une cirrhose sans hépatite alcoolique (Maddrey < 32), définit par des arguments cliniques, biologiques, morphologique, élastométrique et/ou histologique. Le groupe 3 comportait 6 patients ayant un score de Maddrey supérieur à 32, mais sans signe histologique d'hépatite alcoolique à la biopsie hépatique. Le groupe 4 comportait 7 patients consommateurs excessifs d'alcool mais sans fibrose hépatique sur la biopsie hépatique. Les caractéristiques cliniques, biologiques des patients ont été colligées, ainsi que le statut de la survie jusqu'à 6 mois.

Les patients n'étaient pas inclus si ils présentaient une hépatite virale B ou C, une hépatite auto immune, des critères d'hépatopathie métabolique, un diagnostic de cholangite biliaire primitive, d'hémochromatose génétique, de maladie de Wilson, de déficit en alpha 1 antitrypsine et d'une infection à VIH.

2.3 Recueil des données

Les données cliniques recueillies à l'inclusion comportaient l'âge au moment du diagnostic, la date de décès ou à défaut la date des dernières nouvelles, l'âge au moment du décès, le sexe, la présence d'une ascite ou d'une encéphalopathie. Sur le plan biologique, le taux de prothrombine (TP), la bilirubinémie totale à l'inclusion et au 7eme jour, l'albuminémie, le taux de facteur V, la créatininémie, l'urée plasmatique, la proteine C reactive (CRP), les taux d'aspartate aminotransferase (ASAT), de gamma glutamyltransferase (GGT), de phosphatases alcalines (PAL), d'alpha foetoproteine (AFP), de leucocytes, de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes et de plaquettes ont été déterminés. Toutes les unités ont été converties et exprimées en système international.

La recueil a également concerné les informations relatives à la présence ou non d'une infection bactérienne ainsi que le type d'infection (bactériémie, infection urinaire...etc.), la réalisation ou non d'une ponction biopsie hépatique ainsi que les différentes atteintes histologiques éventuellement présentes sur la biopsie (stéatose micro ou macro vacuolaire, infiltrat inflammatoire, fibrose, méga mitochondries).

Les résultats du Fibroscan lorsque ce dernier était réalisé, notamment dans le groupe témoin étaient également rapportés.

2.4 Calcul de scores diagnostiques et pronostiques de l'hépatite alcoolique aigüe sévère :

Pour chaque patient, des scores diagnostiques et pronostiques ont été calculés selon les formules des publications rapportées en annexe 1. Le score de Child Pugh correspondait à l'allocation de points allant de 1 à 3 selon l'importance des perturbations de cinq paramètres clinico-biologiques (ascite, encéphalopathie hépatique, taux de bilirubine, taux de prothrombine ou INR, taux d'albumine) (26) . Le score de Maddrey était calculé en utilisant le taux de bilirubine et le temps de Quick : 4,6 × (temps de Quick du malade en secondes – Temps de Quick contrôle en secondes) + ((bilirubine en µmol)/17) (9). Le score de MELD était calculé par une transformation logarithmique à partir de trois valeurs de laboratoire, la bilirubine totale, la créatinine et l'INR, selon la formule suivante : MELD = 9.57 x ln (0.0113 x Creatinine) + 3.78 x ln (0.0585 x Bilirubine) + 11.2 x ln (INR) + 6.43 (16). Enfin, le modèle de Lille était calculé selon la formule = e-R/(1 + e-R) avec R 3,19 – 0,101 x Age + 0,147 x (Albumine en g/L) + 0,0165 x (Bilirubine J0 – Bilirubine J7 en µM) – 0,0065 x (Bilirubine a J0 en µM) – 0,206 x (creatininemie : 0 si < 115 µM -1 si > 115 µM) – 0,0096 x (TP patient en secondes) (27).

2.5 Analyse des spectres au moyen infrarouge

Le spectromètre SPID (DIAFIR, Rennes, France) permet l'acquisition de spectre moyen infrarouge en utilisant un capteur à fibre optique (LS23) au travers duquel se propage le rayonnement infrarouge. De part l'utilisation du capteur à fibre optique, la spectroscopie MIR est nommée MIR-FEWS pour spectroscopie MIR à ondes évanescentes. Les sera de tous les patients ont été adressés au Laboratoire DIAFIR pour la réalisation des spectres infrarouge. Pour chaque patient, 7 µl de sérum obtenu au J0 de la prise en charge médicale était déposé sur un capteur à fibre optique LS23. Le capteur est ensuite placé dans le spectromètre et le spectre est acquis en 15 minutes.

2.6 Analyse statistique et considérations éthiques

Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients ont été exprimées en médiane et inter quartile range (IQR) pour les paramètres continus, et en pourcentage pour les paramètres catégoriels. La comparaison des 4 groupes a été réalisée pour les paramètres catégoriels par les tests du Chi2 ou de Fisher exact pour les petits effectifs. Les tests de Student ou ANOVA ont été utilisés pour les paramètres continus.

Deux types de méthodes d'analyses des données ont été utilisés pour traiter les données spectrales: méthode d'analyses-non-supervisées et analyses supervisées.

A) Méthode d'analyses non supervisée : l'ACP

Cette méthode dite non-supervisée permet sans *a priori* de comparer les profils spectraux d'un groupe de patients. Elle est donc moins sensible au risque de sur-apprentissage.

En ACP, l'ensemble de variables possiblement corrélées est transformé en un nouvel ensemble de variables non corrélées appelées composantes principales (PC). Chaque PC explique une quantité d'informations comprises dans les données d'origines. La première composante principale maximise la variance. La deuxième composante principale est orthogonale à la composante principale précédente, et contient moins d'informations, et ainsi de suite. Des cartes d'APC sont construites permettant la projection de relations entre les échantillons, conduisant à leur interprétation concernant leur similitude, ou différences. Les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives négatives et positives seront calculées selon les résultats des cartes d'ACP.

Pour chaque analyse ACP réalisée, la variabilité spectrale expliquée par chaque composante sera indiquée entre parenthèse : ex PC4 (4%)

B) Méthode d'analyses supervisée :

Il s'agit de la sélection des variables spectrales les plus pertinentes et la construction d'un modèle de prédiction de la survie à 3 mois par régression logistique.

Dans un premier temps, les variables spectrales les plus pertinentes, pour l'évaluation du pronostic à 3 mois, sont sélectionnées sur 2/3 du groupe de patients pour diminuer le risque de sur-apprentissage. Puis les variables spectrales sélectionnées sont utilisées pour construire un modèle visant à discriminer les patients vivants et décédés à 3 mois. Le modèle permet d'obtenir un score compris entre 0 (vivants à 3 mois) et 1 (décédé à 3 mois) et ainsi de calculer une aire sous la courbe ROC (AUROC) et de fixer un seuil maximisant la sensibilité et la spécificité. Les performances du modèles ont été estimées par un processus de validation croisée (Validation croisée Monte Carlo répétée 100 fois en 2/3 ; 1/3).

Les performances du modèle IR ont ensuite été comparées à celles des autres scores publiés pour l'évaluation du pronostic à 3 mois (MADRREY, MELD, GAHS, ABIC). La comparaison des AUCs est réalisée par un test de Delong (28).

Afin d'améliorer les performances du modèle, des essais d'arbre de décisions ont été réalisés avec l'algorithme CART. Un score sera construit pour la prédiction de la survie à 3 mois et à 6 mois, avec établissement d'un seuil et d'une aire sous la courbe (AUROC). Les AUROC seront comparées avec le test de DeLong.

Tous les patients avaient donné leur consentement lors de la constitution de la biothèque. L'étude a été menée selon les règles éthiques d'Helsinski 2000.

3. RESULTATS

3.1 Caractéristiques des patients

Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients sont résumées dans le tableau 1. Comme attendu, les différents groupes de patients étaient significativement différents concernant la fonction hépatique en analyse de variance, en raison des critères d'inclusion de chaque groupe. La mortalité à 3 mois était de 35,9% (n=14) dans le groupe 1 des patients avec une hépatite alcoolique aigue sévère, contre aucun décès dans chacun des 3 autres groupes (p=0,0005). Cependant on peut noter que la fonction hépatique des patients du groupe 1 (Maddrey > 32 et histologie positive d'hépatite alcoolique) était comparable à celle des patients du groupe 3 (Maddrey > 32 mais sans hépatite alcoolique histologique) avec respectivement : Maddrey 66,2 (28,9) vs. 56,2 (36,2) (Med (IQR)) (p=0,29), TP 36 (9) vs. 36,5 (11,8) % (p=0,34), bilirubine 154 (166) vs. 84 (3) µmol/l (p=0,06), et albumine 26,3 (5,3) vs. 28,7 (15,4) g/L (p=0,26).

Médiane (IQR) ou n (%)	**Groupe 1** Maddrey > 32 et Hépatite Alcoolique Aigue Histologique **(n=39)**	**Groupe 2** Cirrhose sans Hépatite Alcoolique aigue Maddrey < 32 **(n=13)**	**Groupe 3** Maddrey > 32 Sans Hépatite Alcoolique Histologique **(n=6)**	**Groupe 4** Alcooliques sans Fibrose ni Hépatite Alcoolique **(n=7)**	**p**
Age (ans)	52 (9)	56 (10,5)	50 (13)	43 (9,3)	< 0,0001
Sexe M, n (%)	23 (66,6)	12 (92,3)	3 (50)	5 (71,5)	0,09
Encéphalopathie Hépatique, n (%)	10 (25,6)	2 (15,4)	2 (33,3)	0 (0)	0,40
Ascite (%)	35 (89,7)	8 (61,5)	6 (100)	0 (0)	< 0,0001
Varices œsophagiennes, n (%)	25 (64,1)	6 (46,2)	5 (83,4)	0 (0)	< 0,0001
Infections, n (%)	13 (33,3)	0 (0)	1 (16,6)	0 (0)	0,02
TP (%)	36 (9)	59 (22)	36,5 (11,8)	100 (6)	< 0,0001
TP (sec)	21,9 (4,4)	16,1 (2,0)	20,7 (3,6)	12,7 (0,6)	< 0,0001

INR	2,37 (0,7)	1,5 (0,41)	2,43 (0,65)	1 (0)	< 0,0001
Bilirubine J0 (µmol/L)	154 (166)	20 (21)	84 (30)	10 (7,3)	< 0,0001
Bilirubine J7 (µmol/L)	125 (206)	-	-	-	-
ASAT (UI/L)	110 (79)	61 (46)	82,5 (62,5)	69 (36,3)	0.65
ALAT (UI/L)	43 (32,5)	41 (21)	43,5 (34,5)	34 (68)	0.79
Phosphatases Alcalines (UI/L)	164 (105)	185 (140)	112 (80,2)	79 (30,8)	0.44
GGT (UI/L)	226 (343)	325 (298)	135,5 (288)	248 (395,4)	0.11
Albumine (g/L)	26,3 (5,3)	33 (9,7)	28,7 (15,4)	57,6 (0,9)	< 0,0001
Na (mmol/L)	136 (5,2)	135 (6,5)	136,5 (1,75)	140 (0,75)	0,0048
Urée (mmol/L)	4,85 (4,9)	6,6 (8,3)	4,9 (2,2)	4,1 (1,0)	0.18
Créatinine (µmol/l)	76 (35)	84,9 (47)	72,5 (15,5)	93 (32)	0.96
Globules Blanc (G/L)	8,2 (4,4)	7,5 (3,2)	10 (10,4)	8,1 (2,9)	0,07
PNN (%)	71,4 (12)	71,7 (8,3)	71,5 (20,7)	59,5 (31,9)	0,07
Lymphocytes (%)	16 (7,6)	16,2 (8,9)	15,6 (14)	27,4 (26,3)	0,03
Plaquettes (G/L)	112 (60)	126,5 (80,5)	92 (85)	249 (39,7)	0,006
CRP (mg/L)	27,1 (28,7)	27 (76,6)	25,7 (16,1)	1,6 (16,7)	0,47
Maddrey	66,2 (28,9)	20 (16)	56,2 (36,2)	6 (4)	< 0,0001
MELD	26 (8)	12 (7)	22,5 (7,2)	8 (2,5)	< 0,0001
Child Pugh	12 (2)	8 (2)	11 (2,2)	NA	< 0,0001
GAHS	9 (2)	7 (0,75)	8 (0,75)	5 (0,75)	< 0,0001
ABIC	8,64 (1,72)	7,4 (0,9)	7,7 (2,1)		< 0,0001
Lille model	0,40 (0,41)	-	-	-	-
Décès à 3 mois, n (%)	14 (35,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,0005

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients

3.2 Acquisition des spectres moyens infrarouges

La figure 3 montre les profils spectraux moyens obtenus pour chaque groupe de patients (1 à 4). Sur Cette figure, on constate des différences d'amplitude d'onde entre les profils spectraux. On remarque que le profil moyen du groupe 4 se démarque assez bien du reste des courbes spectrales, ceci en accord avec le profil clinico-biologique des patients du groupe 4.

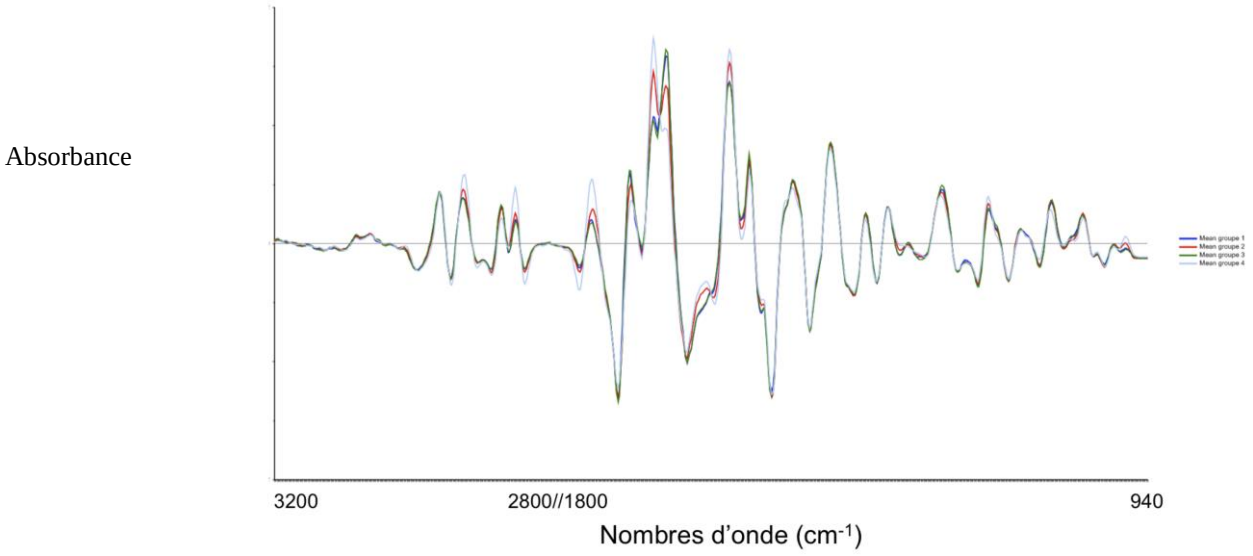


Figure 3 : Spectres moyens de sera des patients obtenus par le moyen infrarouge (SPID FEWS, DIAFIR).

3.3 Analyse des spectres MIR-FEWS

Une première analyse en ACP est réalisée prenant en compte l'ensemble des 4 groupes (Figure 4A). Avec les Composantes Principales PC-1 (expliquant 28% de la variabilité spectrale) et PC-5 (expliquant 4% de la variabilité spectrale), les patients du groupe 4 sans fibrose significative ni hépatite alcoolique sont parfaitement identifiés par rapport aux 3 autres groupes ayant des maladies du foie plus sévères.

3.4 Identification des patients du groupe 1 : Maddrey > 32 et Histologie confirmée d'HAA

Une ACP est ensuite réalisée sans les patients du groupe 4.

Une nouvelle carte ACP est tracée avec les PC-1 (68%) et PC-4 (4%) (Figure 4B). Les patients du groupe 2 (cirrhose sans HAA) sont identifiés en zone PC-1 positif et PC-4 négatif (zone rouge Figure 3B). Les patients du groupe 1 sont au nombre de 6 dans cette zone, contre 33 dans les 3 autres zones. Les patients des groupes 2 et 3 sont 14 et 5 dans respectivement les

mêmes zones. Cette carte permet d'identifier les patients du groupe 1 avec une sensibilité 85%, spécificité 74%, valeur prédictive positive 87%, valeur prédictive négative 70% et 81% bien classés.

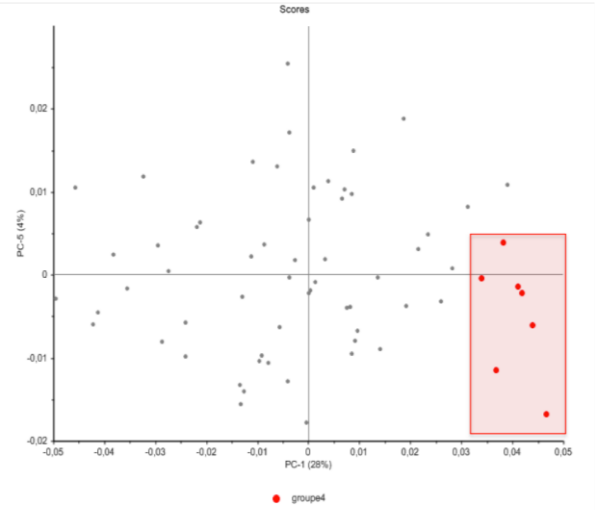


Fig 4A : Carte d'ACP (PC-1 et PC-5) avec les patients des groupes 1, 2, 3 et 4.

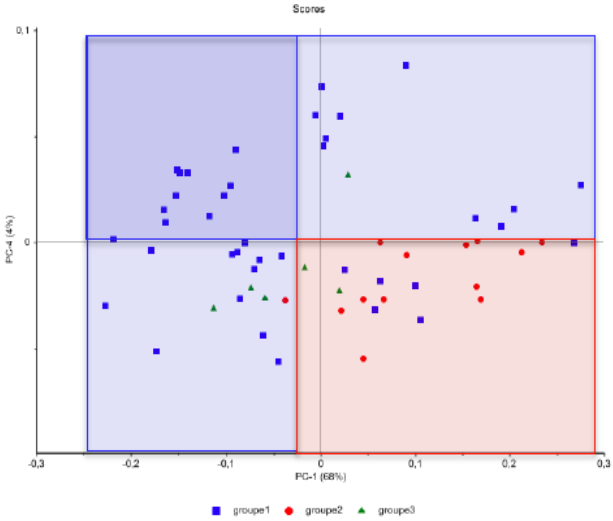


Fig 4B : Carte d'ACP (PC-1 et PC-4) avec les patients des groupes 1, 2 et 3.

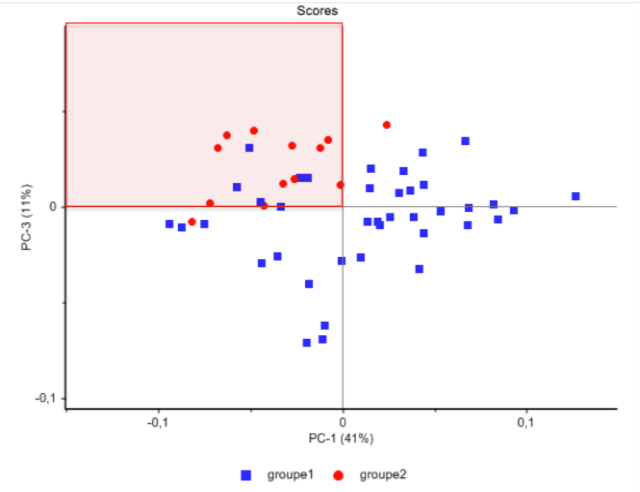


Fig 4C : Carte d'ACP (PC-1 et PC-3) avec les patients des groupes 1 et 2.

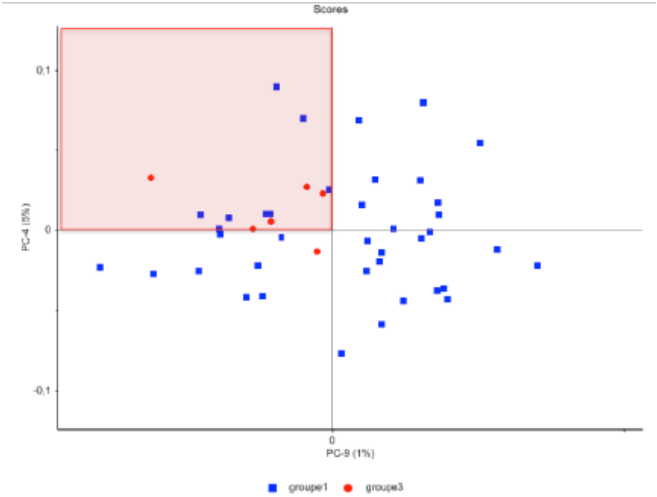


Fig 4D : Carte d'ACP (PC-4 et PC-9) avec les patients des groupes 1 et 3.

Figure 4 : Identification des patients du groupe 1 (Maddrey > 32 et Hépatite alcoolique histologique) par la spectroscopie MIR-FEWS.

Une ACP est ensuite réalisée uniquement avec les patients des groupes 1 et 2 et une carte ACP est tracée avec les composantes PC-1 (41%) et PC-3 (11%) (Figure 4C). Les patients du groupe 2 sont regroupés dans une zone PC-1 négatif, PC-3 positif, avec 11 patients contre 2 patients dans le reste des zones (Figure 3C). Les patients du groupe 1 sont répartis à 5 et 34 respectivement dans les mêmes zones. Cette carte permet d'identifier les patients du groupe 1 avec une sensibilité 87%, spécificité 85%, valeur prédictive positive 94%, valeur prédictive négative 69% et 86% bien classés.

Une ACP est ensuite réalisée uniquement avec les patients des groupes 1 et 3 et une carte ACP est tracée avec les composantes PC-9 (5%) et PC-4 (1%) (Figure 4D). Les patients du groupe 3 sont regroupés dans une zone PC-9 négatif et PC-4 positif, avec 5 patients, contre 1 patient dans le reste des zones (Figure 4D). Les patients du groupe 1 sont répartis à 8 et 31 respectivement dans les mêmes zones. Cette carte permet d'identifier les patients du groupe 1 avec une sensibilité 79%, spécificité 83%, valeur prédictive positive 97%, valeur prédictive négative 38% et 80% bien classés.

3.5 Analyse des spectres MIR-FEWS pour l'identification des patients infectés du groupe 1

Une analyse ACP est réalisée uniquement avec les patients du groupe 1 et une carte ACP est tracée avec les PC-2 (16%) et PC-8 (2%) (Figure 5A). La PC-8 permet la meilleure séparation entre les patients infectés, des patients non-infectés. Les patients avec une infection sont au nombre de 10 en zone PC-8 positif, contre 2 en zone PC-8 négatif. Les patients non-infectés sont au nombre de 9 et 18 respectivement, ce qui permet d'identifier les patients infectés des non-infectés avec une sensibilité 83%, spécificité 67%, valeur prédictive positive 53%, valeur prédictive négative 90% et 72% bien classés.
Cette même carte montre une zone d'exclusion des patients non-infectés en PC-2 positif et PC-8 négatif. Cela permet d'exclure les patients infectés avec une sensibilité 92%, spécificité 55%, valeur prédictive positive 48%, valeur prédictive négative 94% et 67% bien classés.

3.6 Analyse des spectres MIR-FEWS pour l'identification des patients répondeurs aux corticostéroïdes du groupe 1

Une analyse ACP est réalisée uniquement avec les patients du groupe 1 et une carte ACP est tracée, avec les PC-5 (4%) et PC-3 (12%) (Figure 5C). La PC-5 permet la meilleure séparation entre les patients répondeurs (Score de Lille < à 0,56 à J7), des patients non-répondeurs (Score de Lille > 0,56 à J7). En zone PC-5 négatif, il y a 5 patients non-

répondeurs et 5 patients répondeurs. En zone PC-5 positif, il y a respectivement 2 et 14 patients, ce qui permet d'identifier les patients répondeurs des non-répondeurs avec une sensibilité 74%, spécificité 71%, valeur prédictive positive 87%, valeur prédictive négative 50% et 73% bien classés.

Cette même carte montre une zone d'exclusion des patients non-répondeurs en PC-3 positif et PC-5 positif. Dans cette zone il y a 0 non-répondeurs et 10 répondeurs, contre respectivement 7 et 9 dans les autres zones. Cela permet d'exclure les non-répondeurs avec une sensibilité 53%, spécificité 100%, valeur prédictive positive 100%, valeur prédictive négative 44% et 65% bien classés.

3.7 Analyse des spectres MIR-FEWS pour l'identification pronostique des patients du groupe 1

Une analyse ACP est réalisée uniquement avec les patients du groupe 1 et une carte ACP est tracée avec les composantes PC-1 (38%) et PC-4 (8%) (Figure 5D). Cette carte montre des zones dites de certitude en PC-1 positif et PC-4 positif pour les patients décédés à 3 mois (n=10), et en PC-1 négatif et PC-4 négatif pour l'absence de décès (n=0). Les 2 autres zones sont dites d'incertitudes (Figure 5D). 18 patients sont dans les zones d'incertitudes soit 46% de l'effectif. Cela permet de prédire les décès 3 mois avec une sensibilité 100%, spécificité 54%, valeur prédictive positive 67%, valeur prédictive négative 100% et 76% bien classés.

Pour l'identification des patients décédés à 6 mois, la sensibilité est de 100%, spécificité 60%, valeur prédictive positive 73%, valeur prédictive négative 100% et 76% bien classés.

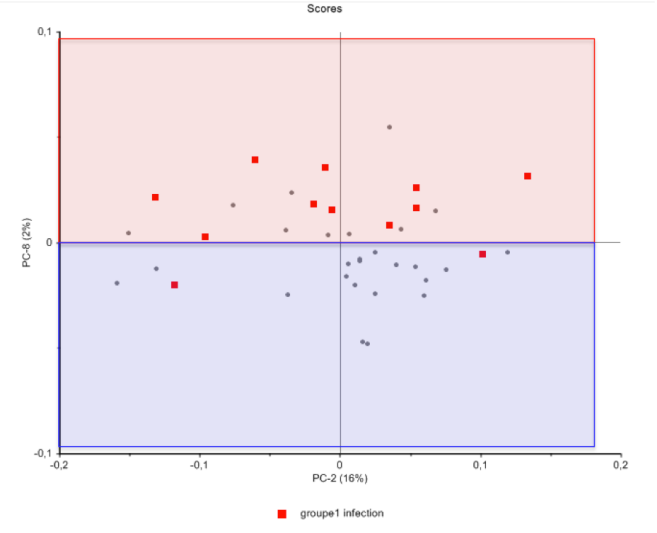


Fig 5A : carte d'ACP (PC-2 et PC-8) groupe 1, patients infectés vs. non-infectés.

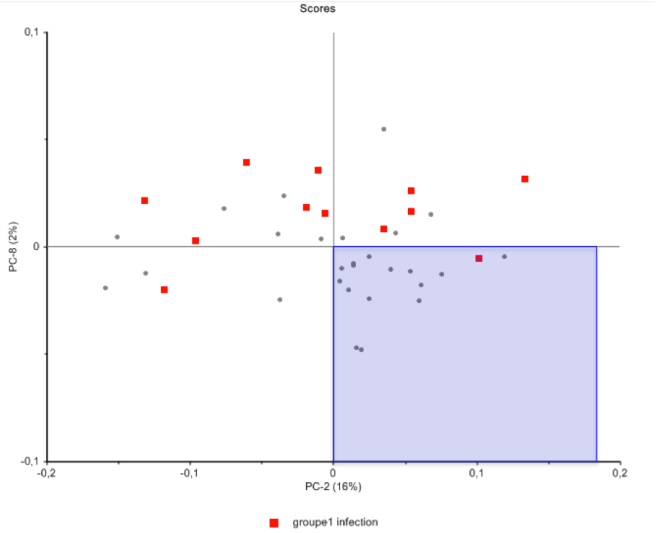


Fig 5B : carte d'ACP (PC-2 et PC-8) groupe 1, zone en bleu désignant les patients non-infectés.

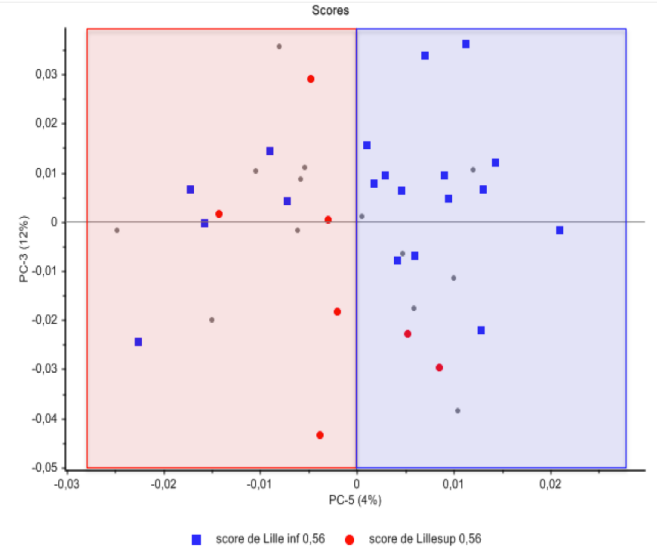


Fig 5C : Carte d'ACP (PC-5 et PC-3) groupe 1 patients répondeurs vs. non-répondeurs.

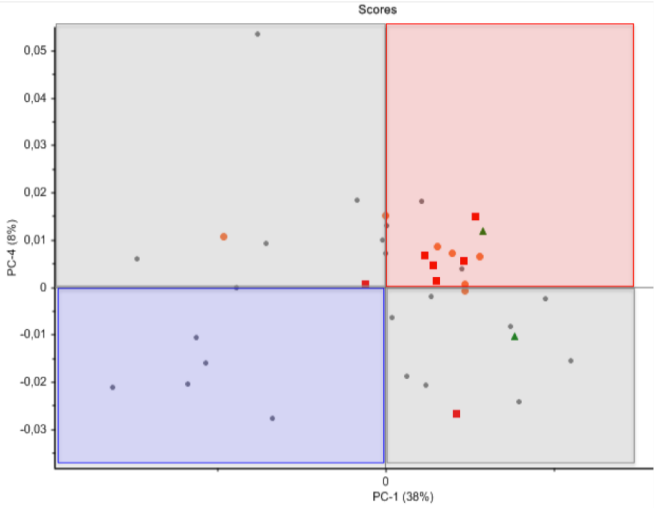
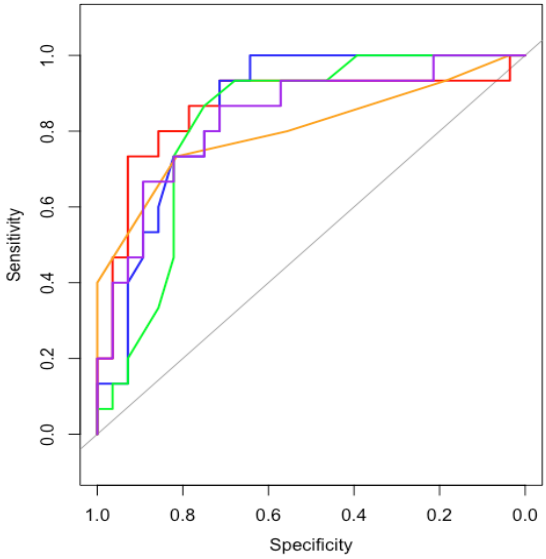


Fig 5D : Carte d'ACP (PC-1 et PC-4) groupe 1 patients décédés vs. non-décédés.

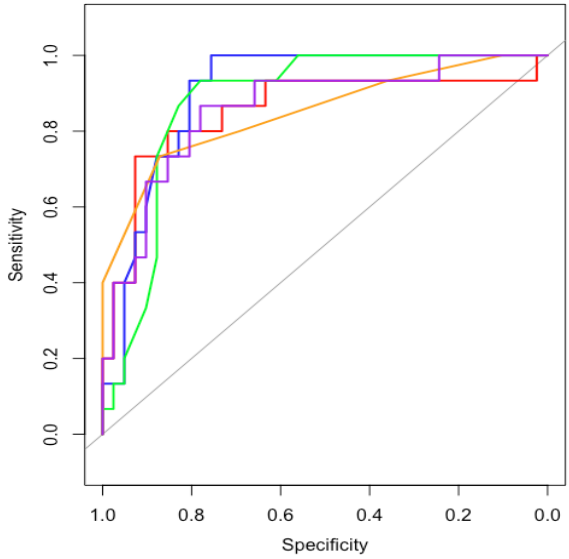
Figure 5 : Identification des patients infectés, des patients répondeurs aux corticostéroïdes et des patients décédés ou vivants par MIR FEWS.

3.8 Construction d'un modèle moyen infrarouge (modèle IR) pronostique à trois mois

Afin d'estimer les performances de la spectroscopie MIR-FEWS pour l'évaluation du pronostic à 3 mois et de les comparer avec les autres scores pronostiques publiés, un modèle de prédiction par régression logistique a été construit et évalué par validation croisée. L'aire sous la courbe ROC du modèle IR pour l'évaluation du pronostic à 3 mois est 0,84 (0,15), au seuil moyen de 0,47 , la sensibilité médiane est de 80% et la spécificité médiane de 90%. Les mêmes variables spectrales sont utilisées pour construire un modèle sur la population des groupes 1, 2 et 3 poolées, montrant des performances diagnostiques très proches, une AUROC médiane de 0,84, un seuil moyen de 0,35 (0,25), pour lequel la sensibilité médiane est de 80% , spécificité de 86% .



Prédiction de la mortalité à 3 mois, groupe 1 et 3



Prédiction de la mortalité à 6 mois, groupe 1, 2 et 3

Figure 6 : AUC des modèles pronostiques à 3 mois, courbe rouge modèle IR, courbe bleue score de Maddrey ; courbe verte MELD ; courbe orange GASH score ; courbe violette ABIC score

Le modèle IR a été comparé aux scores de Maddrey, GAHS, MELD et ABIC sur la population rassemblée des groupes 1 et 3 avec des AUROC comparables ($p > 0,05$), ainsi qu'avec celle des groupes 1, 2 et 3 rassemblés ($p > 0,05$) (Tableau 2). Néanmoins le modèle IR appliqué aux groupes 1 et 3 est celui qui permet d'obtenir le taux de patients bien-classé le plus élevé (86%).

Prédiction mortalité à 3 mois pour les groupes 1 et 3.	**IR**	**MADDREY**	**MELD**	**GAHS**	**ABIC**
AUC	0,86	0,86	0,82	0,80	0,84
Seuil	0,49	61	26	10	9,134
Sensibilité	73	93	87	73	67
Spécificité	93	71	75	81	89
VPP	85	64	65	69	77
VPN	87	95	91	85	83
Bien Classé (%)	86	79	79	78	81
Prédiction mortalité à 3 mois pour les groupes 1, 2 et 3.	**IR**	**MADDREY**	**MELD**	**GAHS**	**ABIC**
AUC	**0,85**	**0,90**	0,88	**0,85**	0,86
Seuil	0,40	61	26	10	9,134
Sensibilité	73	**93**	87	73	**67**
Spécificité	93	**80**	83	87	**90**
VPP	**78**	**64**	65	69	71
VPN	90	**97**	94	89	**88**
Bien classés	**87**	84	84	**83**	84

Tableau 2 : Comparaison des performances diagnostiques des modèles prédictifs de la mortalité à 3 mois pour les groupes 1, 2 et 3 puis pour les groupes 1et 3.

AUC p > 0,05. En vert valeurs les plus élevées ; en orange valeurs les plus basses

Les essais avec l'algorithme CART ont montré que l'utilisation combinée du score IR avec les scores GAHS et MELD améliore significativement les performance dans la prédiction de la mortalité à 3 mois (Figure 7), avec une sensibilité à 93%, spécificité 97%, valeur prédictive positive 93%, valeur prédictive négative 97%, et 96% de bien classés.

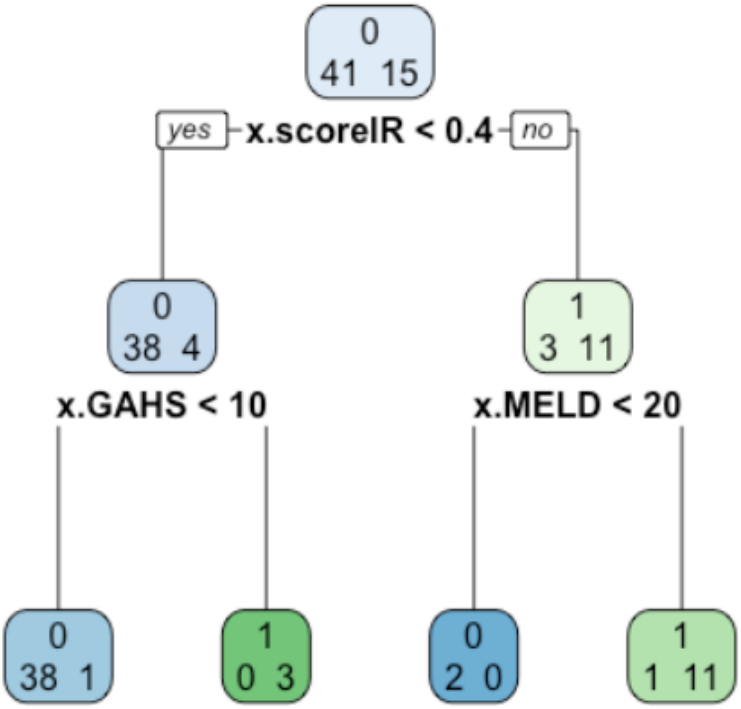


Figure 7 : Algorithme de prédiction de la mortalité à 3 mois. Un seul décès en cas de modèle IR < 0,4 et score GAHS < 10. Onze décès en cas de modèle IR > 0,4 et MELD > 20.

4. DISCUSSION

Cette étude pilote a investigué pour la première fois le profil de spectres obtenus par le moyen infrarouge MIR FEWS sur les sera de patients ayant une hépatite alcoolique aigue. Les résultats montrent d'abord que la MIR-FEWS isolent bien les patients alcooliques sans fibrose hépatique ni hépatite alcoolique des autres patients ayant une maladie alcoolique du foie plus sévère, avec soit une cirrhose constituée, soit une hépatite alcoolique aigue sévère, établissant l'utilité potentielle de ces spectres dans ce groupe de patients. Les analyses ont ensuite montré la capacité de la spectroscopie MIR-FEWS à identifier les patients les plus sévères avec une hépatite alcoolique aigue avec des valeurs prédictives positives de 94 à 97% et des patients bien classés entre 80 à 86%. A coté de cette approche phénotypique des patients avec une HAA prouvées histologiquement, la spectroscopie MIR-FEWS permet également d'exclure les patients décédés à 3 mois avec une valeur prédictive négative de plus de 90%. Cependant, il est plus difficile d'identifier un profil certain de décès à 3 mois et à 6 mois pour les patients de cette étude, avec une valeur prédictive positive inférieure à 70%. La spectroscopie MIR FEWS permet également dans cette étude d'exclure les patients infectés avec des valeurs prédictives négatives entre 90 à 94%, et enfin d'identifier les patients répondeurs aux traitements avec une valeur prédictive positive entre 87 à 100%.

Habituellement, les patients avec une hépatite alcoolique aigue sévère nécessitant un traitement par corticostéroïdes sont identifiés par le score pronostique de Maddrey (8). D'autres scores pronostiques plus récents tels que le GAHS (14) , ABIC score (15) ou le MELD (18,19) ont aussi été évoquées dans les dernières guidelines (21) . Notre étude montre que la spectroscopie MIR-FEWS permet également de construire un modèle pronostique (modèle IR) pour l'identification de ces patients avec une AUROC à 0,84, comparable à celles des tests historiques(15,18–20). De surcroit, un algorithme a été construit, permettant d'avoir des performances diagnostiques meilleures pour prédire les décès à 3 mois, avec 96% de patients bien classés et une valeur prédictive positive de 93%. Académiquement une biopsie hépatique est recommandée pour confirmer l'hépatite alcoolique, chez les patients ayant un score de Maddrey > 32 (20). La réalisation de cette biopsie est cependant limitée dans la pratique clinique car seulement 1/3 des centres hospitaliers ont un accès aisé à la technique (23). Il y a peu d'alternatives à la biopsie hépatique, comme le AshTest (29,30) mais qui manque de validation indépendante de l'équipe conceptrice du Fibrotest-Actitest. Le dosage de la Laminine ou du procollagen IV sont associés aux signes histologiques d'hépatite alcoolique sévère, mais ne sont pas de réalisation pratique courante et sont très peu validées

(31). La spectroscopie MIR FEWS permet l'obtention d'une empreinte métabolique, rendant possible l'identification des patients bien phénotypés HAA dans notre étude avec un score de Maddrey > 32 et une confirmation histologique hépatique. Les avantages sont la simplicité et la rapidité du test.

L'utilisation de la métabolomique pour la caractérisation de maladie a été rapportée avec d'autres techniques comme la résonnance magnétique nucléaire (^{1}H NMR Spectroscopy) avec la description de spectre spécifique au carcinome hépatocellulaire (32). Cette étude avait permis de mettre en évidence un profil spectroscopique urinaire ^{1}H NMR particulier permettant ainsi de distinguer les patients présentant un carcinome hépatocellulaire des sujets indemne de carcinome hépatocellulaire.

De la même manière, une étude pilote menée sur les sera des patients présentant une cirrhose éthylique a permis d'identifier un profil métabolique en spectroscopie ^{1}H NMR des patients cirrhotiques des patients témoins (33). Cette étude a permis de distinguer les patients présentant une cirrhose compensée des patients présentant une cirrhose décompensée en objectivant grâce à la spectroscopie ^{1}H NMR des taux plasmatiques significativement plus importants de pyruvate, de phénylalanine, ou encore succinate.

Ces études ont permis d'établir un profil phénotypique métabolomique permettant de faire émerger des molécules sériques ou urinaires impliquées dans les processus physiopathologiques des pathologies étudiées selon leur concentration dans les liquides biologiques ou les tissus. L'utilisation de la métabolomique dans un but pronostique a également été rapportée avec la technique ^{1}H NMR, en mettant en évidence les différences de concentration de la lysophophosphatydil choline et de la phosphatidyl choline chez les patients décédés de cirrhose décompensée (34) rendant compte d'une dérégulation majeure de la production ces molécules dans les mécanismes d'apoptose.

La même technique a été utilisée pour le pronostique de l'hépatite fulminante (35). Dans cette étude, il existait une augmentation significative de l'intensité des signaux de glutamine dans les sera des patients décédés d'hépatite fulminante comparativement aux patients non décédés.

Plus récemment, une étude à visée pronostique a été menée sur les sera des patients suivis pour ascite réfractaire (24) et a permis de mettre en lumière la supériorité de l'analyse spectroscopique au moyen infrarouge comparée au score de MELD et de Child Pugh.

Cette étude suggère que la mortalité à 6 mois est associée à des modifications des composantes moléculaires lipidiques, protidiques, glucidiques ou des acides nucléaires avec par exemple des modifications d'étirement des molécules CH2 lipidiques, ou encore un signal spectral objectivant une présence plus importante des groupes amides III, ou encore celui en faveur des cycles aromatiques. De plus, plusieurs marqueurs spectraux étaient significativement corrélés aux paramètres biologiques représentés par l'albumine, la biturbine, la créatinine ou encore la sodium.

Notre étude présente des résultats pertinents mais qui demeurent pour l'heure à l'état préliminaire. En effet, devant le faible effectif de l'étude, il n'a pas été possible d'identifier des marqueurs spectraux particuliers à potentiel phénotypique ou pronostique dans l'HAA sévère. Un effectif plus important permettrait de confirmer les résultats présentés dans ce travail, et de mettre en évidence les modifications métaboliques présentes dans l'hépatite alcoolique aigue sévère.

5. CONCLUSION

La spectroscopie moyen infrarouge MIR-FEWS permet de différentier les patients ayant une maladie alcoolique du foie, des patients alcooliques sans fibrose hépatique ni hépatite alcoolique. De plus, la spectroscopie MIR-FEWS peut identifier les patients les plus graves porteurs d'une hépatite alcoolique aigue sévère avec également une valeur pronostique.

La spectroscopie moyen infrarouge pourrait ainsi constituer un test non-invasif pronostique de l'hépatite alcoolique sévère, ce qui permettrait d'éviter le recours à la biopsie hépatique. Ces résultats préliminaires doivent être confirmés par une étude comportant un effectif plus important.

.

6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Deltenre P, Mathurin P. Épidémiologie de la maladie alcoolique et nouveaux enjeux. 2009; Disponible sur: https://www.em-consulte.com/en/article/236762

2. Becker U, Deis A, Sørensen TI, Grønbaek M, Borch-Johnsen K, Müller CF, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. Hepatology. 1996;23:1025‑9.

3. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. Gut.1997; 41:845 ‑50.

4. An International Group. Alcoholir Liver Disease: Morphological Manifestations. The Lancet. 1981; 317:707‑11.

5. Maddrey WC. Alcoholic hepatitis: clinicopathologic features and therapy. Semin Liver Dis. 1988;8:91‑102.

6. Mathurin P, Beuzin F, Louvet A, Carrié-Ganne N, Balian A, Trinchet JC, et al. Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25:1047‑54.

7. Daures JP, Peray P, Bories P, Blanc P, Yousfi A, Michel H, et al. Corticoid therapy in the treatment of acute alcoholic hepatitis. Results of a meta-analysis. Gastroenterol Clin Biol. 1991; 15:223‑8.

8. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. Gastroenterology. 1978; 75:193‑9.

9. Carithers RL, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. Ann Intern Med. 1989; 110:685‑90.

10. Mathurin P. Corticosteroids for alcoholic hepatitis—what's next? Journal of Hepatology. 2005; 43:526‑33.

11. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. Hepatology. 2010; 51:307‑28.

12. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL, Ramond M-J, Maddrey WC, Garstide P, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. J Hepatol. 2002; 36:480‑7.

13. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet M-A, Benferhat S, Goria O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med. 2011; 365:1781‑9.

14. Forrest EH, Evans CDJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. Gut. 2005; 54:1174‑9.

15. Dominguez M, Rincón D, Abraldes JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. Am J Gastroenterol. 2008; 103:2747‑56.

16. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? Aliment Pharmacol Ther. 2005;22:1079‑89.

17. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology. 2003; 124:91‑6.

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. 2005; 41:353‑8.

19. Srikureja 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. J Hepatol. 2005; 42:700‑6.

20. Hamid R, Forrest EH. Is histology required for the diagnosis of alcoholic hepatitis? a review of published randomised controlled trials. Gut.2011; 60:A233‑A233.

21. Management of Alcohol-Related Liver Disease [Internet]. EASL-The Home of Hepatology. Disponible sur: https://easl.eu/publication/management-of-alcohol-related-liver-disease/

22. 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. 2014; 146:1231-1239.e1-6.

23. Nguyen-Khac E, Cadranel J-F, Goichot B, Denis J, Bronowicki J-P, Thevenot T, et al. 1152 Severe Acute alcoholic hepatitis (AAH) in France in 2008: Nationwide survey results (AFEF, ANGH, SNFMI). Journal of Hepatology. 2010;52:S445.

24. Le Corvec M, Jezequel C, Monbet V, Fatih N, Charpentier F, Tariel H, et al. Mid-infrared spectroscopy of serum, a promising non-invasive method to assess prognosis in patients with ascites and cirrhosis. PLoS ONE. 2017; 12:e0185997.

25. Inc MG. Mid-Infrared spectroscoy has a high sensitivity and specificity by Dr. Rodolphe Anty. Disponible sur:https://livertree.easl.eu/easl/2016/international.liver.congress/125913

26. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Major Probl Clin Surg. 1964;1:1‑85.

27. 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. 2007; 45:1348‑54.

28. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. Biometrics. 1988; 44:837‑45.

29. Thabut D, Naveau S, Charlotte F, Massard J, Ratziu V, Imbert-Bismut F, et al. The diagnostic value of biomarkers (AshTest) for the prediction of alcoholic steato-hepatitis in patients with chronic alcoholic liver disease. J Hepatol. 2006; 44:1175‑85.

30. Rudler M, Mouri S, Charlotte F, Cluzel P, Ngo Y, Munteanu M, et al. Validation of AshTest as a Non-Invasive Alternative to Transjugular Liver Biopsy in Patients with Suspected Severe Acute Alcoholic Hepatitis. PLoS ONE. 2015; 10:e0134302.

31. Castera L, Hartmann DJ, Chapel F, Guettier C, Mall F, Lons T, et al. Serum laminin and type IV collagen are accurate markers of histologically severe alcoholic hepatitis in patients with cirrhosis. J Hepatol. 2000; 32:412‐8.

32. Ladep NG, Dona AC, Lewis MR, Crossey MME, Lemoine M, Okeke E, et al. Discovery and validation of urinary metabotypes for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in West Africans. Hepatology. 2014; 60:1291‐301.

33. Qi S-W, Tu Z-G, Peng W-J, Wang L-X, Ou-Yang X, Cai A-J, et al. ^{1}H NMR-based serum metabolic profiling in compensated and decompensated cirrhosis. World J Gastroenterol. 2012; 18:285‐90.

34. McPhail MJW, Shawcross DL, Lewis MR, Coltart I, Want EJ, Antoniades CG, et al. Multivariate metabotyping of plasma predicts survival in patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2016; 64:1058‐67.

35. Saxena V, Gupta A, Nagana Gowda GA, Saxena R, Yachha SK, Khetrapal CL. 1H NMR spectroscopy for the prediction of therapeutic outcome in patients with fulminant hepatic failure. NMR Biomed. 2006;19:521‐6.

7. ANNEXES

Formule des scores étudiés

Score de Child-Pugh

	1 point	2 points	3 points
TP (%)	≥ 50	40 - 50	< 40
Albumine (g/L)	≥ 35	35 - 28	< 28
Bilirubinémie totale (µM)	≤ 35	35 - 50	> 50
Encéphalopathie	absente	astérixis	coma
Ascite	absente	minime	importante

Score de Maddrey Maddrey = 4,6 × (temps de Quick du malade en secondes – Temps de Quick contrôle en secondes) + ((bilirubine en µmol)/17)

Score de MELD MELD (en unités internationales) = 9.57 x ln (0.0113 x Créatininémie en µM) + 3.78 x ln (0.0585 x Bilirubine totale en µM) + 11.2 x ln (INR) + 6.43 x étiologie (0 si alcool ou cholestase, 1 dans les autres cas)

GAHS

	1 point	2 points	3 points
Age (années)	**< 50**	**≥ 50**	-
Leucocytes (G/L)	**< 15**	**≥ 15**	-
Urémie (mM)	**< 5**	**≥ 5**	-
INR	**< 1,5**	**1,5 – 2,0**	**≥ 2,0**
Bilirubinémie totale (µM)	**< 125**	**125 – 250**	**≥ 250**

ABIC ABIC (SI) = 0.1x Age + 0.08 x 0, 0585 x Bilirubine totale (µM) + 0.8 x INR + 0.3 x 0,0113 x Créatininémie (µM)

Lille Model Lille MODEL = e-R/ (1 + e-R) avec R = 3,19 – 0,101 x Age + 0,147 x (Albumine en g/L) + 0,0165 x (Bilirubine J0 – Bilirubine J7 en µM) – 0,0065 x (Bilirubine a J0 en µM) – 0,206 x (créatininémie : 0 si < 115 µM - 1 si > 115 µM) – 0,0096 x (TP patient en secondes)

Apport de la Spectroscopie moyen infrarouge dans l'hépatite alcoolique aigüe sévère. Etude Pilote

RESUME

Introduction: L'hépatite alcoolique aigue sévère avec un score de Maddrey ≥ 32 (HAA) engage le pronostic vital à court terme. La spectroscopie moyen infrarouge par analyse de l'onde évanescente (MIR-FEWS) permet d'approcher indirectement les éléments métaboliques composant le sérum ou un tissu. L'objectif de notre travail est d'étudier en spectroscopie moyen infrarouge les sera de patients ayant une hépatite alcoolique aigue sévère. **Patients et méthodes:** Les sera de soixante-cinq patients (39 HAA sévère confirmée en histologie (groupe 1), 13 cirrhoses sans HAA (groupe 2), 6 patients avec Maddrey ≥ mais sans HAA à l'histologie (groupe 3), et 8 témoins alcoolo-dépendants sans fibrose hépatique (groupe 4)) ont fait l'objet d'une analyse spectroscopique au MIR-FEWS. Une Analyse par composante principale (analyse-non-supervisée, ou ACP) des données spectrales a été utilisée pour la caractérisation des groupes de patients, suivie par une analyse supervisée permettant la construction d'un modèle de prédiction de la survie à 3 mois par régression logistique. **Résultats:** la spectroscopie MIR-FEWS identifie les patients les plus sévères représentés par les patients des groupes 1 (HAA avec histologie positive) avec des valeurs prédictives positives de 94 à 97%. Cette technique permet également d'exclure le risque de décès à 3 mois avec une valeur prédictive négative de plus de 90% et d'exclure les patients infectés avec des valeurs prédictives négatives allant de 90 à 94%. Enfin, elle identifie les patients répondeurs à la corticothérapie avec une valeur prédictive positive de 87 à 100%. L'aire sous la courbe ROC du modèle infrarouge (IR) pour l'évaluation du pronostic à 3 mois est de 0,84. Le modèle IR comparé aux scores pronostiques de l'HAA sur la population rassemblée des groupes 1 et 3 avait des AUROC comparables (p=ns). L'utilisation combinée du modèle IR avec les autres scores d'évaluation du pronostic améliore significativement les performances dans la prédiction de la mortalité à 3 mois avec une valeur prédictive positive à 93%, valeur prédictive négative à 97%, et 96% des patients bien classés. **Conclusion:** La spectroscopie MIR-FEWS permet d'identifier les formes sévères d'HAA avec une valeur pronostique. La spectroscopie moyen infrarouge pourrait constituer un test non-invasif de l'hépatite alcoolique aigue sévère, permettant d'éviter la biopsie hépatique. Ces résultats préliminaires doivent être confirmés par une étude avec un effectif plus important.

Mots clés: hépatite alcoolique aigue sévère, spectroscopie moyen infrarouge, pronostic, métabolomique.

Contribution of mid-infrared spectroscopy in severe acute alcoholic hepatitis. Pilot Study.

ABSTRACT

Introduction: Severe acute alcoholic hepatitis with a Maddrey score ≥ 32 (AAH) is life-threatening in the short term. The mid-infrared spectroscopy by evanescent wave analysis (MIR-FEWS) allows to indirectly approach the metabolic elements composing the serum or tissue. The objective of our work is to study by mid-infrared spectroscopy patients with severe acute alcoholic hepatitis. **Patients and methods:** Sixty-five patients (39 HAA with severe histological confirmation (group 1), 13 cirrhosis without HAA (group 2), 6 patients with Maddrey ≥ but no HAA histology (group 3), and 8 alcohol-dependent controls without hepatic fibrosis (group 4) were subjected to mid infrared fiber evanescent wave spectroscopy (MIR-FEWS) analysis. A Principal Component Analysis (non-supervised analysis, or PCA) of the spectral data was used for characterization of patients groups, followed by a supervised analysis allowing the construction of a 3-month survival prediction model by logistic regression. **Results:** MIR-FEWS spectroscopy identifies the most severe patients represented by patients in groups 1 (HAA with positive histology) with positive predictive values of 94 to 97%. MIR-FEWS also excludes the risk of death at 3 months with a negative predictive value of more than 90% and infected patients with negative predictive values ranging from 90 to 94%. Finally, it allows identifying responders to corticosteroids with a positive predictive value of 87 to 100%. The area under the ROC curve of the infrared (IR) model for prognostic assessment at 3 months is 0.84. The IR model compared to the other prognostic scores of AAH on the pooled population of groups 1 and 3 had a comparable AUROCs (p = ns). The combined use of the IR model with other prognostic scores significantly improves performance in predicting 3-month mortality with a positive predictive value of 93%, a negative predictive value of 97%, and a high of 96%. **Conclusion:** MIR-FEWS makes it possible to identify severe forms of HAA with a prognostic value. Mid infrared spectroscopy may be a non-invasive test for severe alcoholic hepatitis, avoiding liver biopsy. These preliminary results need to be confirmed by a larger study.

Keywords: severe acute alcoholic hepatitis, mid-infrared spectroscopy, prognosis, metabolomics.