

L'hépatocyte dans l'hépatite aiguë alcoolique

Confrontation histoenzymologique et ultrastructurale

G. Chomette, J. Emerit et M. Auriol

Service d'Anatomie pathologique (Pr. G. Chomette) et du Service de Médecine interne (Pr. J. Loeper) du C.H.U. Pitié-Salpêtrière, Paris, France

The Hepatocyte in Acute Alcoholic Hepatitis

Histoenzymological and Ultrastructural Analysis

Summary. The interpretation of the morphological features of alcoholic hepatitis is discussed in terms of a comparison with the results of an ultrastructural and histoenzymological study of the liver biopsies of nine patients. In these patients liver biopsies were performed in the initial stage of the illness and fifteen days after five were re-biopsied, when the clinical and biological signs were improved. The correlations between morphological and biological data were good, especially for the levels of serological and histoenzymological alkaline phosphatase and gamma-glutamyltranspeptidase evaluations. However, when histological appearances had returned to normal, after two weeks of abstinence from alcohol several histological and ultrastructural features of the initial hepatitis persisted. The presence of evolving cirrhosis was a contributing factor to the severity of the changes seen. Morphologically, apart from the changes due to chronic alcoholic intoxication (steatosis, mitochondrial alteration), the hepatic lesions comprise Mallory's bodies, cytoplasmic oedema and mitochondrial swelling. Cholestasis was invariably present. Histo-enzymologically there was a reduction in ATPase activity suggesting a metabolic failure in the energy producing pathways. In addition, in the periphery of lobules an active cirrhotic process was present, with tubular de-differentiation of hepatocytes and an increase in gamma-glutamyltranspeptidase on the cytoplasmic membrane. Because of the absence of any topographical relationship between hepatitis and cirrhosis, the presence of lymphocytes in the neighbourhood of the ductules suggested an indirect relationship between both processes, perhaps an autoimmune response initiated by Mallory's bodies.

Key words: Human liver — Acute alcoholic hepatitis — Histoenzymology — Electron microscopy — Alcoholic cirrhosis.

Introduction

Des études expérimentales ont permis, depuis plusieurs années déjà, de prouver le rôle toxique de l'alcool vis-à-vis de l'hépatocyte (Iseri et al., 1966; Lane et Lieber, 1966; Rubin et Lieber, 1967). Sans doute, cet agent engendre des altérations cellulaires latentes, dont la stéatose est la plus suggestive. Mais il suscite également, à l'occasion d'une agression plus sévère, des manifestations cliniques et biologiques caractérisant une véritable hépatite aiguë nécrosante et inflammatoire.

La signification de cette dernière affection demeure néanmoins, à maints égards, peu précise. Représente-t-elle le terme d'une insuffisance cellulaire fonctionnelle, dont les premiers témoins s'exprimeraient dans l'hépatocyte par des modifications mitochondriales contemporaines de la stéatose? Quelle est la signification des corps hyalins de Mallory qui la caractérisent? Quel est leur rôle dans le déclenchement de la réaction inflammatoire? existe-t-il enfin une filiation morphologique entre déchéance hépatocytaire et processus cirrhotique?

Pour tenter de répondre à ces questions, il nous a paru utile d'entreprendre, en confrontation avec une étude clinique et biologique, des investigations morphologiques approfondies, ultrastructurales et histoenzymologiques.

Recrutement

Il concerne 9 sujets éthyliques avérés, ayant présenté dès leur hospitalisation un tableau caractérisé d'hépatite aiguë alcoolique: fièvre, altération de l'état général, ictère, hépatomégalie. Outre l'élévation du taux de bilirubine, une macrocytose sanguine et éventuellement une hyperlipidémie, divers tests fonctionnels hépatiques apparaissent fortement perturbés: augmentation du taux sérique des transaminases (élévation dissociée, plus élevée pour la G.O.T.), des phosphatases alcalines, de la gamma-glutamyltranspeptidase.

Après une première ponction-biopsie qui confirme le diagnostic, une seconde, pratiquée 15 jours plus tard, permet de noter une regression des lésions histologiques allant de pair avec une amélioration des tests biologiques.

Méthodes

Les prélèvements biopsiques, fixés dans le liquide de Bouin et inclus en paraffine, ont été étudiés avec les méthodes suivantes: hématoéline-éosine, technique de Vilder pour mise en évidence de la trame réticulinique, P.A.S., coloration trichromique de Masson.

L'étude histoenzymologique a été réalisée sur tous les prélèvements initiaux et sur 5 effectués secondairement. Après immersion dans l'azote liquide et coupe au cryostat, elle a porté sur les activités suivantes (Pearse, 1972):

- activités glycolytiques et oxydatives (cycle de Krebs, shunt des pentoses, diaphorases): S.D., I.C.D. et β OHBD, NAD et NADP-H₂ réductases.
- ferments hydrolasiques acides: β Glu et P.AC (méthode aux sels de Diazonium) et estérases non spécifiques (méthode au Naphtol AS).
- activités énergétiques membranaires: P.Alc. (méthode aux sels de Diazonium) ATPase à pH 8,5 et 9,4, 5-Nucléotidase.
- enfin, enzymes présumées plus spécifiques de l'affection en cause: ALD, gamma-glutamyltranspeptidase (γ GT).

Conjointement et sur les mêmes prélèvements, l'étude en microscopie électronique a été conduite après fixation en glutaraldehyde, post-fixation osmique, inclusion en Epon, coupes semi-fines réalisées à l'ultramicrotome LKB et colorées au Bleu de toluidine. Les coupes ultra-fines, contrastées à l'acétate d'Uranyle et au nitrate de Plomb, ont été examinées au microscope électronique Hitachi HS 8.

Résultats

I. Correlations cliniques et histologiques

Les résultats des *investigations biologiques* chez les 9 patients peuvent être classés en 3 groupes de gravité différente (cf. Tableau 1 a). Le degré de l'atteinte hépatique est apprécié par l'élévation plus ou moins grande du taux de la bilirubine, des transaminases G.O.T., des phosphatases alcalines et des γ GT (gamma glutamyltranspeptidases). La plupart de ces perturbations disparaissent au 15ème jour (cf. Tableau 1 b), à l'exception parfois de l'hyperbilirubinémie, d'une élévation persistante de la phosphatase alcaline et surtout de la γ GT.

L'examen des *prélèvements biopsiques*, dans la plupart de nos cas, retrouve des *lésions cirrhotiques* plus ou moins avancées, avec stéatose, fibrose perilobulaire et prolifération de ductules (fig. 1). Il confirme, de plus, l'existence d'une *hépatite aiguë* caractérisée, avec ses corps de Mallory et surtout ses altéra-

Tableau 1. Bilan fonctionnel hépatique des 9 cas repartis en 3 groupes de sévérité croissante (chiffre moyen et variations extrêmes pour chaque groupe)

	Transaminases		Bilirubine	P.AL ^a	γGT ^b
	G.O.T. ^a	G.P.T. ^a			
<i>(a) Examen initial</i>					
1er groupe	× 2	× 1 ¹ / ₂	15 mg	× 1 ¹ / ₂	180
3 cas	(n à 4)	(n à 2)	(2 à 36)	(n à 3)	(119 à 268)
2ème groupe	× 3	× 1 ¹ / ₂	35 mg	× 1 ¹ / ₂	470
3 cas	(n à 4)	(n à 2)	(24 à 46)	(n à 3)	(400 à 565)
3ème groupe	× 4	n	39 mg	× 4	540
3 cas	(3 à 5)		(14 à 53)	(3 à 5)	(317 à 790)
<i>b) 2ème examen au 15ème j. du traitement</i>					
1er groupe	n	n	6 mg (2 à 8)	n	80 (55 à 105)
2ème groupe	× 1 ¹ / ₂	n	12 mg (3 à 17)	× 1 ¹ / ₂	70 (55 à 80)
3ème groupe	n	n	6 mg (3 à 7)	× 1 ¹ / ₂	225 (186 à 274)

^a L'augmentation des transaminases G.O.T. et G.P.T. est définie en multiples de la normale (seuil supérieur 50 U/l), ainsi que celle de la phosphatase alcaline (seuil supérieur 86 U/l)

^b Le taux de la glutamyltranspeptidase (γ GT) est défini en μ U/l, le taux normal étant de 6 à 28 chez l'homme, de 4 à 18 chez la femme

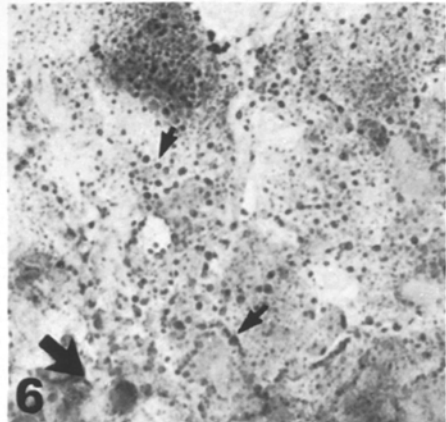
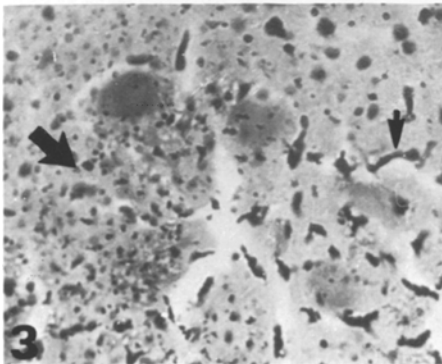
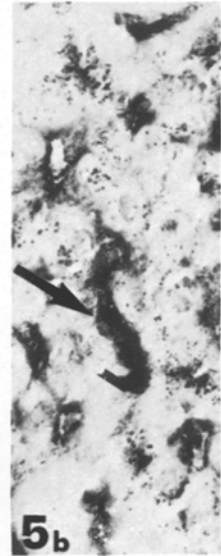
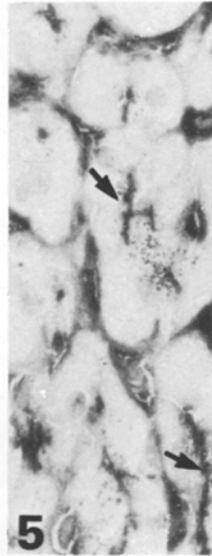
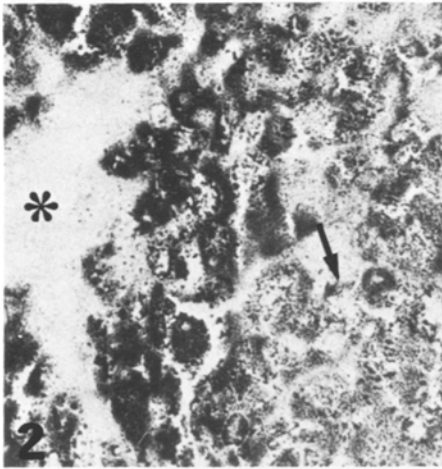
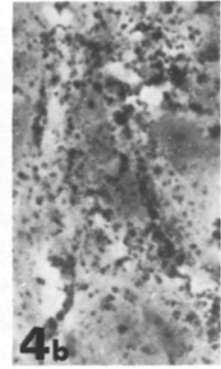
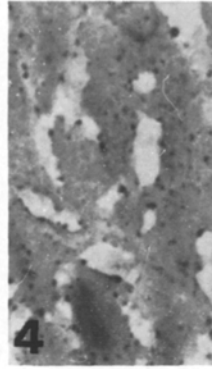
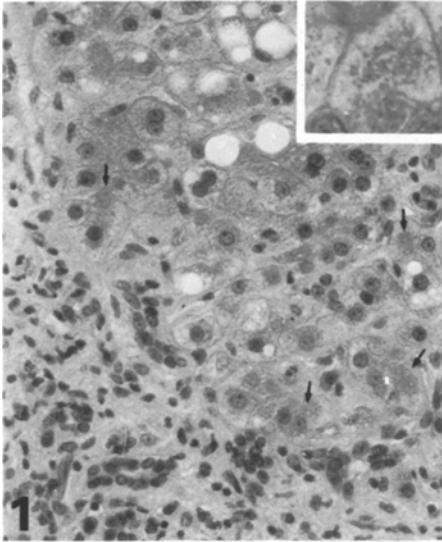


Tableau 2. Histologie

État du foie ^a		C. Mallory	Degré d'inflammation	
			1er examen	2ème examen
1er groupe	1 stéatose	7%	±	±
	2 cirrhoses d.	(0 à 20)		(1 cas)
2ème groupe	1 cirrhose d.	11%	++	+
	2 cirrhoses av.	(2 à 20)		(2 cas)
3ème groupe	3 cirrhoses av.	15%	++	+
		(5 à 25)		(1 cas)

^a Cirrhose d. = cirrhose débutante; cirrhose av. = cirrhose avancée

tions cellulaires sévères (ballonnisation et cytolyse), généralement multifocales, associées à une infiltration plus ou moins abondante de leucocytes polynucléaires et, éventuellement, à une cholestase intra-lobulaire.

Aux 3 groupes de gravité croissante définis par les tests biologiques se superposent 3 *catégories de lésions histologiques* jugées en fonction du degré de l'inflammation et du nombre des corps de Mallory (cf. Tableau 2): dans l'ensemble, les infiltrats leucocytaires sont plus denses et les corps de Mallory plus nombreux chez les sujets appartenant aux groupes cliniquement les plus atteints (groupes 2 et 3). Toutefois, il convient de formuler les remarques suivantes:

— le pourcentage des corps de Mallory, même dans les catégories les plus lésées, reste relativement modeste; de plus, il est soumis à de fortes variations individuelles.

— au 15ème jour, malgré l'amélioration spectaculaire des épreuves biologiques, persistent des lésions anatomiques encore appréciables.

Fig. 1. Hépatite alcoolique. Foie cirrhotique avec stéatose. Nombreux corps de Mallory (→). H.E. G × 300. *Encart:* corps de Mallory. Trichrome de Masson. G × 1100

Fig. 2. BOHBD. Activité irrégulière. Secteurs d'activité plus faible (→) contrastant avec des zones très positives au contact du mésenchyme portal (*). G × 300

Fig. 3. Phosphatase acide. Zone très positive, finement granulaire (→) contrastant avec des secteurs subnormaux avec positivité particulièrement apparente dans le réseau de Kupffer (→). G × 1100

Fig. 4 et 4 bis. Phosphatase alcaline. Zone normale (fig. 4): rares granules au sein des travées et près des capillaires sinusoides. Zone anormale avec cholestase (fig. 4 bis): accumulation microgranulaire considérable dans les travées à proximité des canalicules. G × 1100

Fig. 5 et 5 bis. ATPa. Biopsie au 15ème jour du traitement (fig. 5): réapparition des activités ATPasiques sur les canalicules à contours flexueux (→) intensité anormale (fig. 5 bis) de l'activité sur le réseau de Kupffer (→). G × 480

Fig. 6. Gamma GT. Activité décelable dans le mesenchyme sur les neocanalicules (→) et les hépatocytes périphériques (nombreuses granulations à proximité de la membrane →). G × 1100

Tableau 3. Histoenzymologie

	BOHBD	P.AC	P.AL	5 NU	ATPa	γ GT
<i>a) Examen initial (9 cas)</i>						
1er groupe	++++ (homogène)	+ ↗	+	±	±	
2ème groupe	+++ (hétérogène)	++	+++	—	—	++
3ème groupe	++ (hétérogène)	+++	+++	—	—	+++
<i>b) 2ème examen au 15 ème j. du traitement (4 cas)</i>						
1er groupe (1 cas)	++++	+	++	+	±	
2ème groupe (2 cas)	+++ (hétérogène)	+ ↗	++	+	±	+
3ème groupe (1 cas)	++++	+	+	+	+	

Intensités normales: BOHBD + + + +, P.AC +, P.AL +, 5 NU +, ATPa +, γ GT — (dans le lobule)

II. Etude histoenzymologique

L'importance des perturbations observées, quel que soit le groupe examiné, dépend pour une large part des enzymes étudiées. Tandis que, dans l'ensemble du recrutement, les tests glycolytiques et oxydatifs demeurent peu modifiés, les hydrolases acides et les enzymes énergétiques membranaires témoignent presque toujours de profondes anomalies.

Chez tous les sujets, la plupart des *dehydrogénases* (de même que la G6 PA) ne présentent aucune variation significative. Les *enzymes du shunt de pentoses* sont *actives* (G6 PD, 6 PGD); la S.D., la L.D. et l'I.C.D., d'intensité moyenne et sans différence franche d'un groupe à l'autre. Seules, dans les formes les plus sévères, certaines activités enzymatiques parmi les plus intenses dans l'hépatocyte normal (*L.D.*, *diaphorases* et β *OHBD*) paraissent *très diminuées* dans certains secteurs (fig. 2).

La *phosphatase acide* témoigne, selon les sujets et le siège du prélèvement examiné, d'une *activité variable* (fig. 3). Dans les secteurs sains, ses grains, rares et volumineux (activité + ↗) sont visibles au pôle biliaire de l'hépatocyte et dans les cellules de Kupffer. Dans les zones altérées (cellules ballonnées), l'activité s'accroît considérablement et se propage, en microgranules, dans toute l'étendue de l'hépatocyte (intensité ++ et +++).

L'activité de la *phosphatase alcaline* n'est que *rarement normale*. Elle est présente, alors, en faible quantité au pôle biliaire de l'hépatocyte et dans l'endothélium des sinus (fig. 4). *Presque toujours*, en corrélation avec la fréquence de la cholestase biologique, elle se révèle *fortement accrue*. Les micrograins s'accumulent tout d'abord sur le versant interne de la cellule, soulignant à quelque distance le trajet du canalicule. Dans les fortes cholestases, les grains,

beaucoup plus abondants, sont partout visibles près de la membrane plasmique. Une activité importante est, de plus, décelée sur ductules, canaux biliaires et capillaires du mésenchyme.

Les activités des *ATPases* et de la *5 Nucleotidase* sont presque toujours *fortement perturbées*. Dans la plupart des documents initiaux, elles sont *absentes du pôle biliaire des hépatocytes*. Par contre, l'activité de la *5 Nucleotidase* est fortement positive sur l'endothélium des sinus.

Comme pour la phosphatase alcaline, la *forte positivité*, en histoenzymologie, de la *gamma-glutamyltranspeptidase* concorde avec les taux élevés constatés dans le sérum. L'activité est considérable dans toutes les *structures ductulaires*, dont les bordures épithéliales, intensément positives, sont remplies de fines granulations. De plus, des grains plus clairsemés sont constatés en bordure des nodules cirrhotiques sur la membrane même des hépatocytes (fig. 5).

Toutes ces anomalies permettent, pour chaque cas, une appréciation enzymatique en accord avec les catégories prédemment définies (cf. Tableau 3 a):

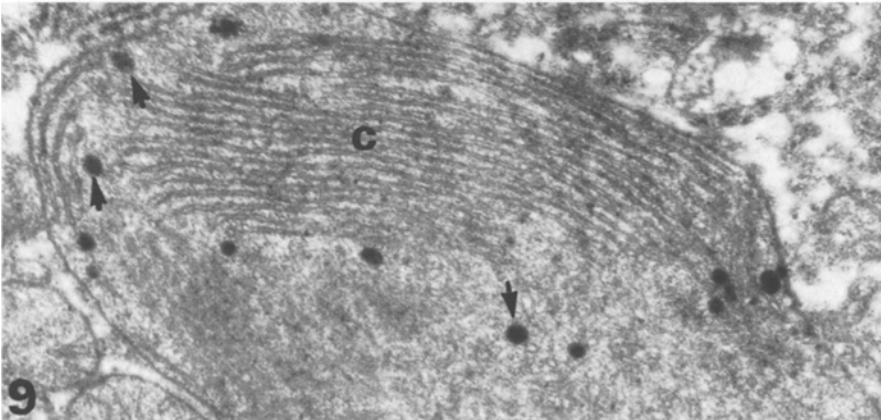
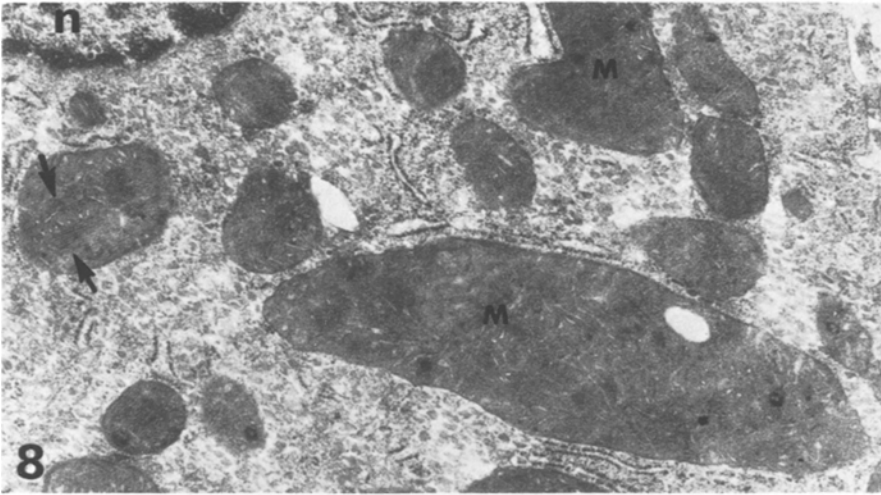
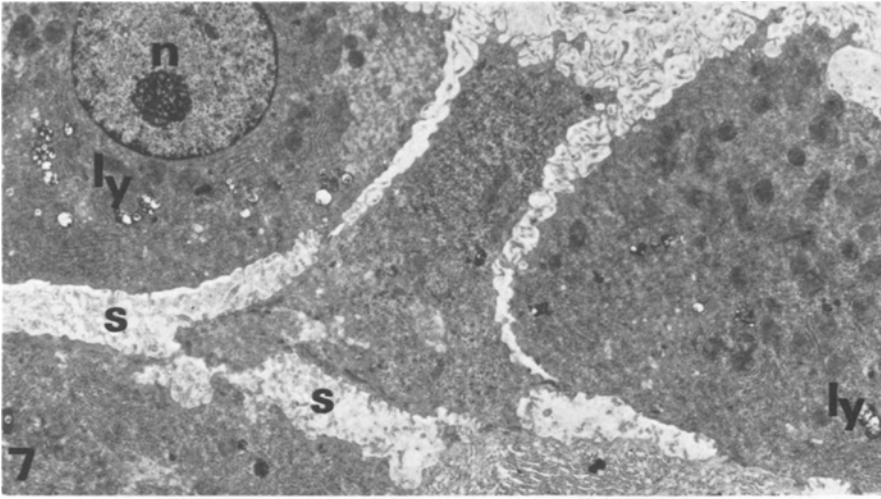
- une réduction des activités ATPasiques est constatée chez tous nos sujets
- une dépression » focale « des enzymes oxydatives (β OHBD), un accroissement d'activité de la phosphatase acide et de la γ GT s'observent dans les formes moyennes et sévères
- les indices élevés de la phosphatase alcaline, habituels, sont superposables à ceux de la cholestase biologique.

Au 15^{ème} jour, tous ces tests apportent la preuve d'une nette restauration (cf. Tableau 3 b). ATPases et *5 Nucleotidase* réapparaissent au pôle biliaire et objectivent alors dans ces foies cirrhotiques les déformations constantes du système canaliculaire: flexuosités des contours, ramifications diverticulaires, confluence des canaux collatéraux en bouquets ou en corail (fig. 6). L'activité de la β PHBD est à nouveau homogène. Seules persistent, dans les groupes initialement les plus atteints des activités encore anormales des phosphatases acides ainsi que de la γ GT (dans les deux cas où elle a été testée).

III. Etude ultrastructurale

Les corrélations entre aspects ultrastructuraux et autres données cliniques, histologiques, histoenzymologiques sont difficiles à établir du fait de l'exiguïté des prélèvements et de la répartition focale des lésions.

La plupart des modifications constatées dans les hépatocytes sont propres à la *cirrhose* et aux phénomènes régénératifs qui la caractérisent. Au sein de travées anormalement épaisses, les éléments épithéliaux sont isolés les uns des autres par des » sinus « dépassant 200 à 300 A, communiquant souvent avec l'espace de Disse (fig. 7). Les *membranes* hépatocytaires *disjointes* y sont hérissées de *microvillosités*. Le pôle biliaire demeure maintenu par un système jonctionnel très apparent, délimitant les lumières des canalicules biliaires. Au pôle *vasculaire*, les *microvilli*, normalement présents, sont *atrophiques*. En regard, l'espace de Disse élargi est encombré d'un *matériel membranoïde* et de *fines fibrilles collagènes*. Les cellules de Kupffer hébergent de gros lysosomes et de nombreuses vacuoles lipidiques, tandis que les *cellules endothéliales* y sont souvent adossées



à une membrane *basale continue*. Dans de tels hépatocytes s'observent les témoins d'une évidente *régénération*: noyaux volumineux, multiples, pourvus de gros nucléoles, englobant du fait de leurs contours irréguliers des inclusions cytoplasmiques (vacuoles lipidiques); ergastoplasme granulaire s'inscrivant près du noyau en multiples groupements de citernes parallèles peuplées de nombreux ribosomes.

La *stéatose*, reflétant quant à elle la chronicité de l'intoxication, est largement répandue dans les hépatocytes. Elle consiste en vacuoles faiblement osmiophiles, dépourvues de membranes. Lors des lyses cellulaires, celles-ci s'évacuent dans les capillaires sinusoides, s'accumulant de là dans les cellules de Kupffer ou les macrophages du tissu conjonctif. Quelques-unes sont expulsées dans la lumière des ductules. De signification voisine, les modifications des *mitochondries* sont également constantes. Ces organites ont une *taille volumineuse*, pouvant excéder plusieurs microns (fig. 8). Leurs *contours* sont *déformés* (aspects curviligne, bifurqué, en cigare, en massue, etc.). Leurs crêtes subissent souvent des modifications d'orientation (fig. 9) (crêtes longitudinales, parfois circulaires). Des *inclusions para-cristallines* (fig. 8), disposées en lignes parallèles ou en »fagots« plus irréguliers, y sont parfois visibles. Dans leur matrice s'observent toujours de nombreuses *granulations osmiophiles* d'une dimension de 30 à 40 nanomètres. Quelques organites enfin apparaissent homogénéisés, »hyalins«, transformés en gros corpuscules peu contrastés, dont seules la double membrane et quelques crêtes vestigielles permettent l'identification.

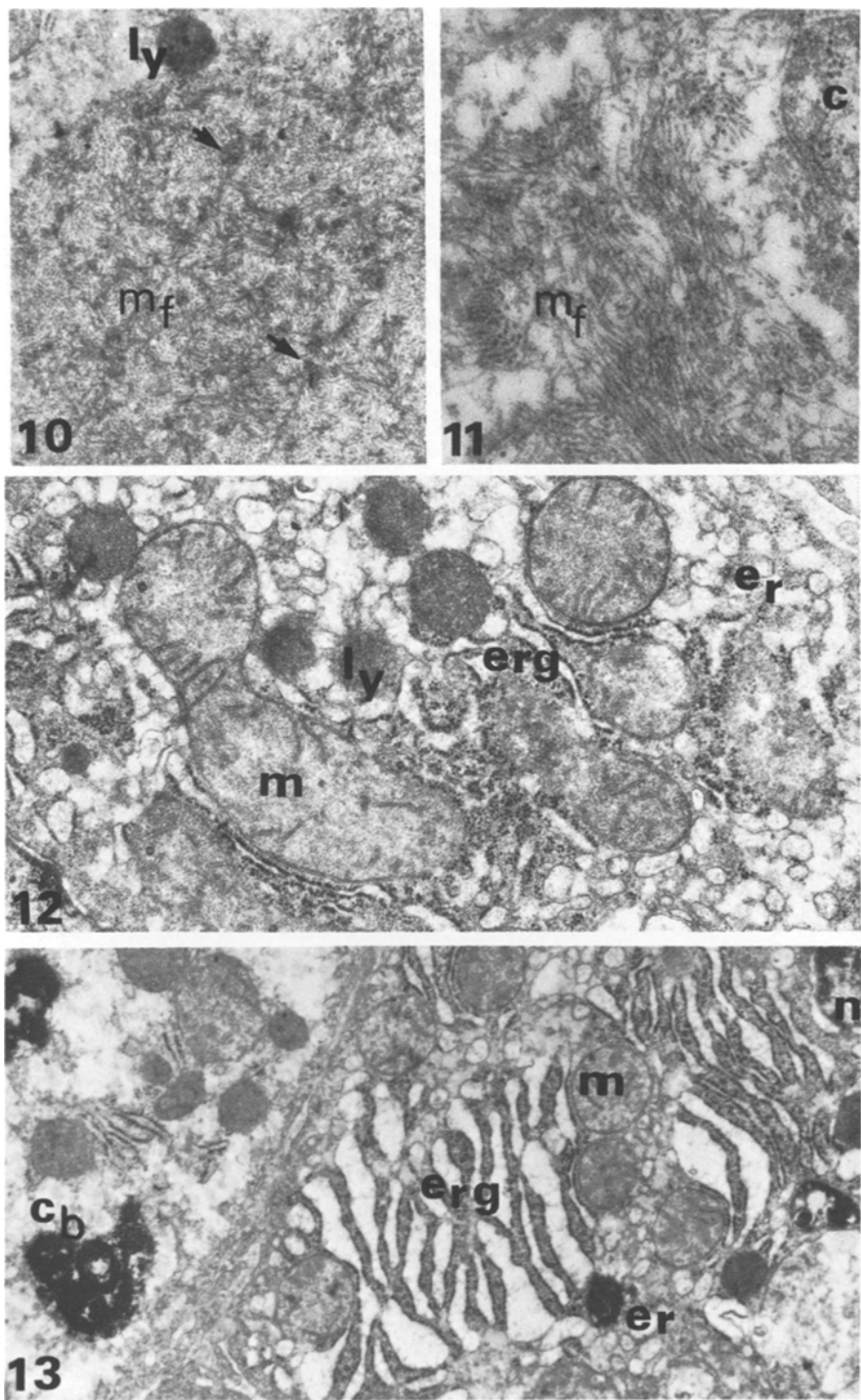
Les *corps de Mallory* sont peu nombreux. Ils sont observés, pour la plupart, dans les cellules en voie de lyse. Ils y forment des plages peu contrastées, occupant parfois une grande partie du cytoplasme (fig. 10). Dépourvus de membrane limitante, ils sont environnés de mitochondries altérées et de lysosomes. Quelques-uns, expulsés hors de cellules lytiques (fig. 11), sont visibles dans l'espace de Disse, au contact de leucocytes polynucléaires. La structure intime de ces corps est variable. Les plus fréquents sont constitués de *fins filaments* de 140 à 160 Å, à contours mal définis, à disposition plexiforme. D'autres comportent dans ces mêmes écheveaux filamentaires des *plages osmiophiles* clairsemées ou confluentes. Les plus rares, outre les deux composantes précédentes, hébergent des microfilaments identiques par leurs dimensions mais mieux limités et surtout plus régulièrement agencés en dispositifs parallèles.

Les altérations ultrastructurales les plus sévères affectent des *hépatocytes clairsemés et clarifiés* (fig. 12–13). L'*ergastoplasme lisse*, distendu, y est représenté par une *multitude de petites vésicules*. L'*oedème du hyaloplasme*, constant, s'y

Fig. 7. Dislocation lobulaire (cirrhose). Hépatocytes avec espaces intercellulaires élargis (S) et nombreuses microvillosités sur les membranes cytoplasmiques. Dans le cytoplasme, lysosomes abondants (LY). Noyau avec gros nucléole (n). G × 4200

Fig. 8. Mitochondries géantes de forme variable; la plus volumineuse est allongée en cigare. Inclusion paracristalline intramitochondriale (→). Noyau (n). G × 20 000

Fig. 9. Mitochondrie géante avec crêtes longitudinales (c) et nombreuses granulations osmiophiles (→). G × 34 000



accompagne d'une disparition du glycogène et d'une raréfaction des ribosomes. Les *mitochondries* apparaissent *tuméfiées*, ballonnées, presque entièrement dépourvues de crêtes (fig. 13). Le *lysosome*, généralement peu développé dans les autres hépatocytes (gros corps peri-biliaires), est ici *très abondant*: corpuscules denses, osmiophiles et corps multivésiculaires dispersés dans tout le cytoplasme, vacuoles autophagiques renfermant des débris d'organites (ergastoplasme, mitochondries, corps lipidiques). La cytolyse, enfin, s'exprime par une dehiscence de la membrane cellulaire et une expulsion dans l'espace de Disse d'organites fragmentés, de mitochondries ballonnées et de vacuoles lipidiques. Dans de tels secteurs, les signes d'une *cholestase intra-lobulaire* sont constants (fig. 14); les *canalicules* sont remplis de masses granuleuses, de corpuscules osmiophiles granulo-filamenteux ou de figures membranaires pseudo-myéliniques. En bordure de leur lumière, les *microvillosités* des hépatocytes apparaissent *rétractées* et l'ectoplasme sous-jacent occupé par un feutrage microfilamentaire d'une grande densité. La *rétenion biliaire intra-cellulaire* est manifeste, représentée par des corps osmiophiles (fig. 13), granulaires ou granulo-filamenteux, la plupart libres dans l'hyaloplasme, les autres circonscrits encore par la membrane d'une vésicule golgienne.

En dehors des lobules s'observe une *réaction mésenchymateuse*. Les expansions de nombreux fibroblastes ainsi que des macrophages abondamment chargés de vacuoles lipidiques y sont dispersés au milieu d'épais trousseaux de collagène (fig. 15). Les *formations canalaire*s, cernées de membranes basales continues y sont présentes en grand nombre. Les unes correspondent à de *vrais ductules*, dont la lumière est bordée par un épithélium clair, de type biliaire, pauvre en organites et riche en microfilaments (fig. 16). *D'autres* sont constitués d'éléments variés, *biliaires* mais aussi *hépatocytaires*, comme en atteste dans ces derniers la présence de glycogène et d'un ergastoplasme abondant. Détachés des lobules, ils conservent néanmoins des connexions étroites avec les lumières capillaires dont seules les séparent les deux lamelles basales et quelques fibrilles collagènes. Toutes ces formations, quel qu'en soit le type, sont souvent le siège d'une *pénétration lymphocytaire* (fig. 16) disjoignant parfois jusqu'à la lumière canalaire les connexions des cellules bordantes.

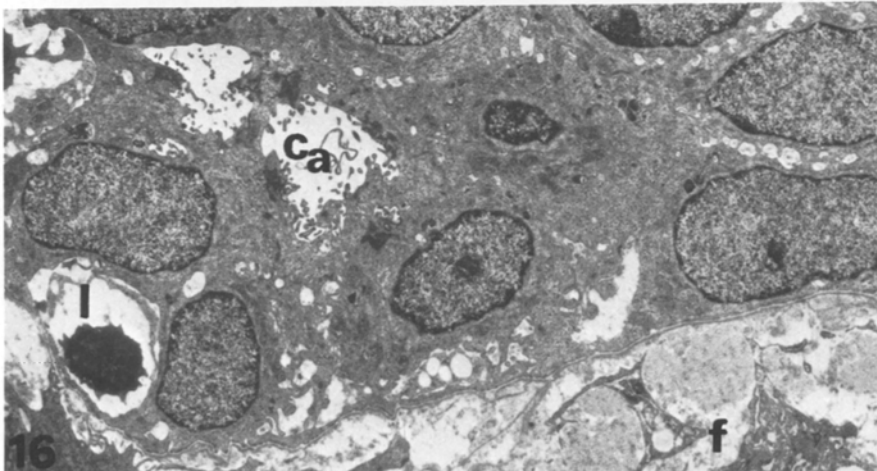
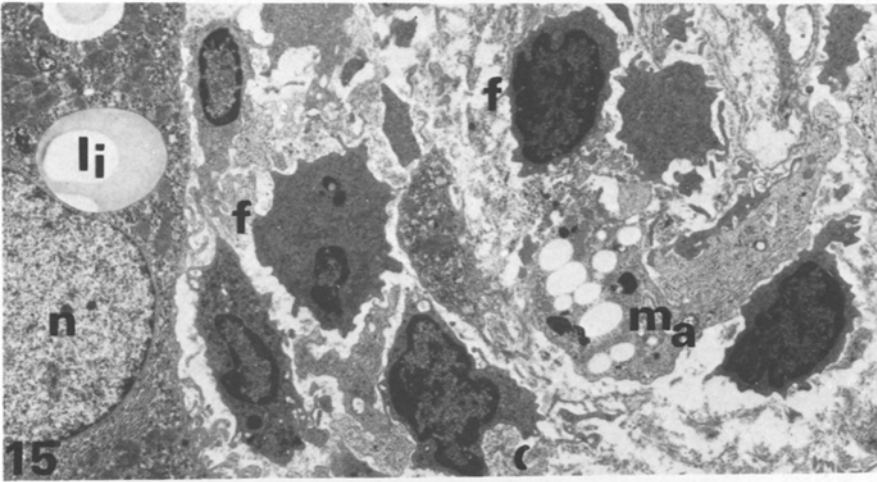
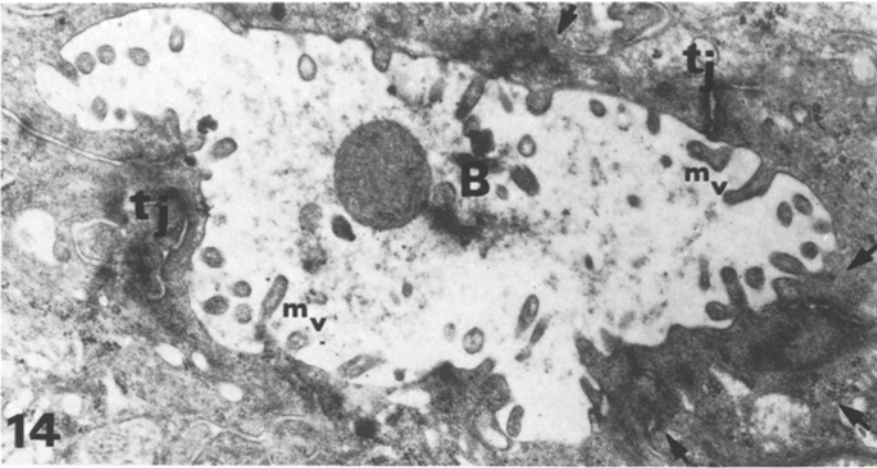
En somme, *différents types lésionnels* ultrastructuraux peuvent être individualisés:

Fig. 10. Corps de Mallory dans un hépatocyte: fins filaments (*mf*) à disposition plexiforme, avec plages osmiophiles clairsemées (\rightarrow). Lysosome (*LY*) à son contact. G \times 12 000

Fig. 11. Corps de Mallory extra-cellulaire: microfilaments (*mf*) groupés en dispositifs parallèles. Fragment de cellule (*C*). G \times 34 000

Fig. 12. Cellule vacuolisée: dilatation de l'ergastoplasme lisse (*er*) et granulaire (*erg*); ballonnisation des mitochondries (*m*). G \times 20 000

Fig. 13. Hépatocyte vacuolisé: dilatation de l'ergastoplasme lisse (*er*) et granulaire (*erg*); mitochondries tuméfiées (*m*); fragment de noyau (*n*); corps biliaire osmiophile (*Cb*) intracytoplasmique. G \times 12 000



— les uns, en rapport avec la chromicité de l'intoxication et le processus cirrhotique, s'expriment surtout en dehors du lobule par une réaction mésenchymateuse productive de collagène et par la prolifération de ductules. Dans les hépatocytes eux-mêmes, par contre, les modifications restent discrètes: stéatose, anomalies de forme et de taille des mitochondries, indices d'activité cellulaire régénérative.

— les autres, beaucoup plus sévères, expression d'une véritable hépatite aiguë, n'affectent que des hépatocytes clairsemés. Dégénératifs et cytolytiques, ils se caractérisent par une clarification cellulaire majeure (oedème du cytoplasme, ballonnisation des mitochondries) et par le grand développement du lysosome. Corps de Mallory et témoins de cholestase s'observent plus volontiers parmi ces hépatocytes altérés.

Discussion

Ces observations s'inscrivent dans le cadre des hépatites alcooliques (Beckett et al., 1961; Galambos, 1972; Hecht et al., 1974), dont elles possèdent les caractéristiques cliniques (subictère, fièvre, hépatomégalie) et biologiques (élévation modérée et dissociée des transaminases, de la phosphatase alcaline et de la gamma-glutamyltranspeptidase — Evstigneeff et al., 1973). Leur sévérité cliniquement variable et l'intensité plus ou moins grande de leurs perturbations biologiques permettent, de plus, de les répartir en catégories de gravité différente.

Les documents biopsiques confirment, la spécificité de l'atteinte hépatique (présence de corps de Mallory, cytolyse et infiltration de leucocytes polynucléaires) et les résultats obtenus se superposent, en estimation semi-quantitative, aux gradients cliniques proposés (Harinasuta et al., 1967; Albot et al., 1968). Une même concordance vaut pour les anomalies histoenzymologiques. Les perturbations des phosphatases alcalines comme des gamma-glutamyltranspeptidases (Teschke et al., 1977) vont de pair avec les anomalies des dosages biologiques correspondants et avec le degré de l'hyperbilirubinémie. Les modifications des enzymes oxydatives (β OHBD) présentent, en outre, dans les groupes les plus atteints, une évidente corrélation avec l'élévation dans le sérum des transaminases G.O.T.

Entre autres remarques suggérées par cette confrontation anatomo-clinique, les anomalies antérieures du foie, avant la poussée d'hépatite aiguë, paraissent bien conditionner l'intensité clinique et anatomique de celle-ci (Tableau 2). Les

Fig. 14. Canalicule biliaire: cholestase (masse granuleuse *B*); microvillosités du pôle biliaire rétractées (*mv*); feutrage microfilamentaire dans l'ectoplasme sous-jacent (\rightarrow); tight junctions persistantes (*tj*). $G \times 16\,000$

Fig. 15. Mésenchyme portal: nombreux fibroblastes (*f*) et macrophage chargé de vacuoles lipidiques (*ma*). Fragment d'hépatocyte peribulbulaire avec gros noyau (*n*) et vacuole lipidique intra-cytoplasmique (*li*). $G \times 4\,200$

Fig. 16. Ductule biliaire avec lumière centrale (*Ca*). Pénétration lymphocytaire (*l*) entre les cellules bordantes. Au contact, prolongement cytoplasmique de fibroblaste (*f*). $G \times 4\,200$

hépatites modérées coexistent, en effet, avec une stéatose simple ou une cirrhose débutante, tandis que les formes sévères surviennent constamment sur des cirrhoses avérées. Ceci évoque l'intervention possible dans le déterminisme lésionnel de l'hépatite aiguë de mécanismes adjuvants non spécifiques propres au foie cirrhotique (Popper, 1977).

Chez ces sujets aux habitudes éthyliques anciennes, la signification des lésions hépatocytaires n'apparaît pas univoque. La stéatose est en tout point semblable à celle rencontrée dans les foies d'éthylisme chronique (Albot et al., 1968; Feldman et al., 1970). Les vacuoles, dépourvues de membrane limitante, sont dispersées sans systématisation dans les nodules et, après cytolysse, leur évacuation vers les capillaires sinusoides précède leur accumulation dans les macrophages du tissu conjonctif » portal ». Les mitochondries apparaissent nombreuses, volumineuses et même géantes (Oudea et al., 1968; Oudea et Feldman, 1970; Albot et al., 1968; Feldman et al., 1970). Leur forme est, de plus, très variable (bifurquées, arciformes, etc.). Leurs crêtes, anormalement orientées, souvent longitudinales, semblent bien participer à la constitution d'inclusions paracrystallines (Spycher et Ruettner, 1968; Feldman et al., 1970). Enfin, de multiples corpuscules denses sont constatés dans leur matrice. En somme, toutes ces anomalies démontrent la réalité d'une intoxication chronique dont les effets, ayant pour conséquence l'accumulation intra-cellulaire de triglycérides, s'exercent avec prédilection sur le métabolisme mitochondrial (Iseri et al., 1966; Lane et Lieber, 1966; Rubin et Lieber, 1967; Rubin, 1972).

A l'opposé des précédentes, les altérations propres à l'hépatite frappent les hépatocytes individuellement, ici et là (Oudea et al., 1968). Aucune systématisation précise ne peut leur être attribuée et les zones périphériques où s'exercent les transformations cirrhotiques ne semblent pas atteintes de manière privilégiée. La lésion dominante de la cellule consiste en une clarification majeure. L'oedème cytoplasmique y est considérable, associé à une distension des citernes de l'ergastoplasme lisse. Les mitochondries, ballonnées, sont pour la plupart dépourvues de crêtes (Albot et al., 1968). Le lysosome, très abondant, est représenté par une multitude de formations corpusculaires ou vacuolaires: corps denses multivésiculaires, vacuoles autophagiques (Feldman et al., 1970). Au maximum, la nécrose cellulaire libère vers les sinusoides organites fragmentés, vacuoles lipidiques et microfilaments. La preuve, dans ces hépatocytes, d'une insuffisance métabolique majeure et de troubles considérables de la perméabilité membranaire est apportée, comme dans les hépatites d'autre étiologie (Lageron et al., 1971; Pisi et al., 1971; Scherstein, 1972), par les tests histoenzymologiques. L'activité des dehydrogénases mitochondriales, notamment de la β OHBD, s'y réduit considérablement. Celle de la phosphatase acide se répand sans toute l'étendue du cytoplasme. Par ailleurs, les activités énergétiques de membrane, normalement présentes au pôle canaliculaire (Goldfisher et Biempica, 1972), tendent à disparaître, rendant compte ainsi d'une insuffisance de la sécrétion biliaire.

La cholestase est, en effet, fréquente dans ces secteurs lésés. Elle s'y exprime par ses caractères habituels. Les lumières des canalicules s'encombrent de débris granuleux et les microvilli de leur paroi se rétractent (Albot et al., 1968). Le feutrage microfilamentaire des pôles biliaires voisins se densifie (Klion et Schaffner, 1968) et des corps biliaires très osmiophiles, lamellaires ou granulo-filamen-

teux, s'accumulent dans les hépatocytes (Desmet, 1972). En histoenzymologie, l'activité phosphatase alcaline diffuse vers les membranes latérales de l'hépatocyte (Ronchi et Desmet, 1973), tandis que la repercussion de la stase sur les cellules de Kupffer y provoque l'accroissement d'activité de la 5-Nucléotidase (Desmet, 1972).

Les corps de Mallory sont inconstamment présents dans ces cellules clarifiées. Leur structure, conforme à celle précédemment décrite (Yokoo et al., 1972; Horvath et al., 1973; Bianchi et al., 1973; Rumpelt, 1977), associe à des degrés divers microfilaments à disposition plexiforme ou parallèle et dépôts osmiophiles. Inclus dans l'hyaloplasme et dépourvus de membrane limitante, ils ne présentent aucune connexion avec les organites cellulaires, chondriome (Flax et Tisdale, 1964; Porta et al., 1965) ou ergastoplasme (Biava et Mukhlova-Montiel, 1965), dont on a pu les croire émanés. Extrudés vers les espaces extra-cellulaires à la faveur d'une dégénérescence cytotytique, ils y exercent un évident effet leucotaxique (Gerber et al., 1973; Rumpelt, 1977). Qu'ils soient formés de filaments d'actine (Nenci, 1975) et résultent de synthèses cellulaires mal contrôlées (Keeley et al., 1972) ou que, consécutifs aux effets toxiques de l'alcool, ils proviennent d'une altération des microtubules (French et al., 1977), leur apparition dans les cellules en dégénérescence ne nous paraît pas directement liée à l'insuffisance énergétique.

La coexistence fréquente d'une cirrhose conduit enfin à s'interroger sur le rôle de ces lésions aiguës dans l'initiation et l'entretien du processus cirrhotique.

A cet égard, le granulome cirrhogène et la fine structure des hépatocytes lobulaires n'apportent que peu d'informations sur l'évolution de ce dernier. Fibroblastes et macrophages attestent d'une inflammation surtout » portale«, sans pénétration ni réparation de foyers cytotytiques. Dans les nodules s'observent les conséquences habituelles de la régénération cirrhotique. Les travées y sont formées de plusieurs assises de cellules et la morphologie flexueuse des canalicules biliaires (Holzner, 1966; Horvath et al., 1971), visualisée par l'histoenzymologie, y démontre un bouleversement architectural déjà ancien. Les hépatocytes, du type de ceux rencontrés dans les cirrhoses, y sont hérissés de microvillosités et entourés jusqu'au canalicule central de » sinus« péri-cellulaires (Phillips et Steiner, 1965; Tanikawa, 1968; Albot et al., 1968). Gros noyaux et ergastoplasme très développé y témoignent de synthèses protéiques actives.

A la jonction du mésenchyme et du lobule, la prolifération de ductules se révèle plus démonstrative de l'activité présente du processus cirrhotique. Parmi ces canaux, individualisés par une membrane basale (Klion et Schaffner, 1968), les uns sont de vrais ductules pourvus d'un épithélium de type biliaire, pauvre en organites et riche en microfilaments. Les autres, plus composites, formés d'éléments biliaires mais aussi d'hépatocytes différenciés (hépatocytes biliaires de Phillips et Steiner, 1965), proviennent à l'évidence d'une transformation active des hépatocytes lobulaires. Ceux-ci subissent une différenciation tubulaire, dont les étapes sont visualisées à la fois par la microscopie électronique (constitution d'une néo-basale et de connexion des capillaires sinusoides) et par l'histoenzymologie. La gamma-glutamyltranspeptidase, faiblement positive en périphérie du lobule sur la membrane des hépatocytes (comme en cas de cholestase chronique — Ronchi et Desmet, 1973), le devient davantage sur les structu-

res canalaire. Notons que la part prise par le mésenchyme dans toutes ces transformations apparait toujours prédominante (Gerber et Popper, 1972; Popper, 1977).

Ainsi, aucun rapport de contiguité n'existe-t-il entre le processus de fibrogénèse active constaté en bordure des lobules et les lésions nécrosantes de l'hépatite. Celle-ci évoluerait le plus souvent, d'ailleurs, en dehors des formes gravissimes mortelles (Hecht et al., 1974) vers la réparation ou la cicatrisation fibreuse. Dès lors, le rapport de filiation entre hépatite et cirrhose, depuis longtemps évident (Thaler, 1962), conduit à rechercher une autre explication et à envisager l'intervention d'un mécanisme indirect. Selon certains auteurs (Zetterman et al., 1976), les corps de Mallory libérés lors de l'hépatite initieraient un processus d'autosensibilisation, promoteur lui-même de la transformation cirrhotique. Sans qu'il soit possible d'étayer cette thèse sur des arguments morphologiques autres que la fréquente présence peri-ductulaire de lymphocytes, cette théorie permettrait du moins de mieux comprendre l'interdépendance de deux phénomènes pathologiques qui, bien que distincts dans leur aspect, paraissent bien résulter, comme le prouve leur évolution simultanée, d'une même agression toxique de la cellule hépatique.

Nous adressons nos remerciements à Mesdames M. Tacnet et A. Lesot pour leur contribution technique à ce travail.

Bibliographie

- Albot, G., Parturier-Albot, M., Nicolescu, P.: Histologie, ultrastructure et histobiologie des hépatites alcooliques subaiguës et des hépatites alcooliques cirrhogènes. *Rev. Int. Hepat.* **18**, 117–151 (1968)
- Beckett, A.G., Livingstone, A.V., Hill, K.R.: Acute alcoholic hepatitis. *Br. Med. J.* **2**, 1113–1119 (1961)
- Bianchi, L., Winckler, K., Mihatsch, M., Rohr, H.P.: Mallory bodies and giant mitochondria. Two different structures in liver biopsies from alcoholics. *Beitr. Path.* **150**, 298–310 (1973)
- Biava, C., Mukhlova-Montiel, M.: Electron microscopic observations on Councilman like acidophilic bodies and other forms of acidophilic changes in human liver cells. *Am. J. Path.* **46**, 775–789 (1965)
- Desmet, V.J.: Morphologic and histochemical aspects of cholestasis. In: *Progress in liver diseases IV*, 97–133 (H. Popper and F. Schaffner, eds.). New York-Londres: Grune et Stratton 1972
- Evstigneeff, Th., Clot, P., Delacaux, E.: Gamma glutamyltranspeptidase et affections hépatiques. *Nouv. Presse méd.* **2**, 2197–2198 (1973)
- Feldman, G., Oudea, P., Molas, G., Domart-Oudea, M.C., Fauvert, R.: L'ultrastructure des hépatocytes au cours des cirrhoses alcooliques. *Presse méd.* **78**, 409–414 (1970)
- Flax, M.H., Tisdale, W.A.: An electron microscopic study of alcoholic hyaline. *Am. J. Path.* **44**, 441–455 (1964)
- French, S.W., Sim, J.S., Burbice, E., Denton, T.: *Alcoholic Hepatitis. Hepatology: Research and Clinical Issues. Vol. 3.* New York: Plenum Publishing Corporation 1977
- Galambo, J.T.: Alcoholic Hepatitis: its therapy and prognosis. In: *Progress in liver diseases (H. Popper, F. Schaffner, eds.)*, pp. 567–588, vol. IV. New York-Londres: Grune et Stratton 1972
- Gerber, M.A., Denk, H., Schaffner, F., Popper, H.: Hepatocellular hyalin in cholestasis and cirrhosis: its diagnostic significance. *Gastroenterology* **64**, 89–98 (1973)
- Gerber, M.A., Popper, H.: Relation between central canals and portal tracts in alcoholic hepatitis: a contribution to the pathogenesis of cirrhosis in alcoholics. *Human Pathol.* **3**, 199–207 (1972)

- Goldfisher, S., Biempica, L.: Morphology of the normal liver cell. In: Progress in liver diseases (Popper, H. et Schaffner, F., eds.), Vol. IV, pp. 1–13. New York-Londres: Grune et Stratton 1972
- Harinasuta, U., Chomet, B., Ishak, K., Zimmerman, H.J.: Steatonecrosis—Mallory body type. *Medicine* **46**, 141–162 (1967)
- Hecht, Y., Benisty, H., Caroli, J.: Hépatite alcoolique aigue. Problèmes pronostiques et thérapeutiques. *Med. et Chir. Dig.* **3**, 383–388 (1974)
- Holzner, J.H.: Zur Histochemie der Lebercirrhose. *Virchows Arch. Path. Anat.* **340**, 330–351 (1966)
- Horvath, A., Horvathova, J., Brixova, E., Lukac, M.: Zur abnormalen Ausläuferbildung des Gallenkanälchennetzes in Leberpunktaten. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **354**, 35–43 (1971)
- Horvath, E., Kovacs, K., Ross, R.C.: Subcellular features of alcoholic liver lesions: alcoholic hyalin. *J. Path.* **110**, 245–250 (1973)
- Iseri, O.A., Lieber, Ch.S., Gottlieb, L.S.: Ultrastructure of fatty liver induced by prolonged ethanol ingestion. *Am. J. Pathol.* **48**, 535–545 (1966)
- Kakumu, S., Leevy, C.M.: Lymphocyte cytotoxicity in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* **72**, 594–597 (1977)
- Keeley, A.F., Iseri, O.A., Gottlieb, L.S.: Ultrastructure of hyaline cytoplasmic inclusions in a human hepatoma: relationship to Mallory's alcoholic hyalin. *Gastroenterology* **62**, 280–293 (1972)
- Klion, F.M., Schaffner, F.: Ultrastructural studies in alcoholic liver disease. *Digestion* **1**, 2–14 (1968)
- Lageron, A., Theodoropoulos, G., Caroli, J.: Etude histoenzymologique de cholestases extra et intrahépatiques. *Presse méd.* **47**, 2099–2102 (1971)
- Lane, B.P., Lieber, Ch.S.: Ultrastructural alterations in human hepatocytes following ingestion of ethanol with adequate diets. *Am. J. Path.* **49**, 593–605 (1966)
- Nenci, I.: Identification of actin-like proteins in alcoholic hyaline by immunofluorescence. *Lab. Invest.* **32**, 257–260 (1975)
- Oudea, P., Feldman, G.: Les effets hépatiques de l'intoxication alcoolique chronique. *Presse méd.* **78**, 401–402 (1970)
- Oudea, P., Feldman, G., Domart-Oudea, M.C.: L'hépatite alcoolique. Etude au microscope électronique. *Rev. Int. Hepat.* **18**, 155–170 (1968)
- Pearse, A.G.E.: Histochemistry theoretical and applied. Londres: Churchill 1972
- Phillips, M.J., Steiner, J.W.: Electron microscopy of liver cells in cirrhotic nodules. I. The lateral cell membranes. *Am. J. Path.* **46**, 985–1005 (1965)
- Phillips, M.J., Steiner, J.W.: Electron microscopy of cirrhotic nodules. Tubularization of the parenchyma by biliary hepatocytes. *Lab. Invest.* **15**, 801–817 (1966)
- Pisi, E., Cavalli, G., Bianchi, F.B.: Ultrastructural localisation of acid and alkaline phosphatase activity in normal human liver and in the course of acute hepatitis. *Acta Hepatosplen.* **18**, 348–354 (1971)
- Popper, H.: Pathologic aspects of cirrhosis. *Am. J. Path.* **87**, 228–265 (1977)
- Popper, H., Udenfriend, S.: Hepatic fibrosis. *Am. J. Med.* **49**, 707–721 (1970)
- Porta, E.A., Bergman, B.J., Stein, A.A.: Acute alcoholic hepatitis. *Am. J. Path.* **46**, 657–689 (1965)
- Ronchi, G., Desmet, V.: Histochemical study of so-called "Marker Enzymes of cholestasis". *Beitr. Path.* **149**, 213–226 (1973)
- Rubin, E.: The spectrum of alcoholic liver injury. In: The liver (Gall et Mostofi, eds.). New York: Williams-Wilkins 1972
- Rubin, E., Lieber, Ch.S.: Early fine structural changes in the human liver induced by alcohol. *Gastroenterol.* **52**, 1–13 (1967)
- Rumpelt, H.J.: Ultrastructure of alcoholic hyalin and fate of the affected hepatocytes. *Virchows Arch. B Cell Path.* **23**, 339–351 (1977)
- Schaffner, F.: Electron microscopy of acute alcoholic hepatitis. In: Alcohol and the liver (Gerok, W., Sickinger, K., Hennekeuser, H.H., eds.), pp. 273–279. Stuttgart-New York: F.K. Schattauer 1971
- Schersten, T.: Metabolic differences between hepatitis and cholestasis in human liver. In: Progress

- in liver diseases (H. Popper, F. Schaffner, eds.), Vol. IV, pp. 133–150. New York-Londres: Grune et Stratton 1972
- Spycher, M.A., Ruettner, J.R.: Kristalloide Einschlüsse in menschlichen Lebermitochondrien. Virchows Arch. Abt. B Zellpath. **1**, 211–221 (1968)
- Tanikawa, K.: Ultrastructural aspects of the liver and its disorders. New York-Heidelberg-Tokyo: Springer 1968
- Teschke, R., Brand, A., Strohmeyer, G.: Induction of hepatic microsomal gamma-glutamyltransferase activity following chronic alcohol consumption. Biochem. Biophys. Res. Comm. **75**, 718–724 (1977)
- Thaler, H.: Die Fettleber und ihre pathogenetische Beziehung zur Lebercirrhose. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. **335**, 180–210 (1962)
- Yokoo, H., Minik, O.T., Batti, F., Kent, G.: Morphologic variants of alcoholic hyalin. Am. J. Path. **69**, 25–40 (1972)
- Zetterman, R.K., Luisada-Opper, A., Leevy, G.M.: Alcoholic hepatitis. Cell-mediated immunological response to alcoholic hyalin. Gastroenterol. **7**, 382–384 (1976)

Reçu le 8 mai 1978