

Pathologie hépatique

F. TERKMANI

Plan

I. Rappel

- 1. Anatomie du foie**
- 2. Physiologie du foie**
- 3. Histologie du foie**

II. Moyens d'étude du foie

III. Les hépatites

3-1 Hépatites Aiguës

3-2 Hépatites chroniques

3-2-1. Hépatites virales

3-2-2. Hépatites auto-immunes (HAI)

3-2-3. Hépatites médicamenteuses

3-2-4. Stéatohépatite non alcoolique (NASH)

IV Cirrhose

V Pathologie tumorale du foie

5-1 Tumeur bénigne :

Adénome hépatocellulaire

5-2 Tumeur maligne

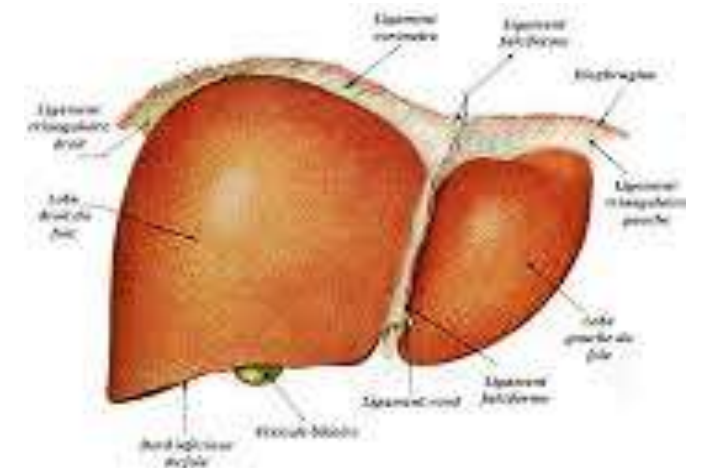
5-2-1 Carcinome Hépatocellulaire (CHC)

5-2-2 Carcinome fibrolamellaire (CFL)

5-2-3 Hépatoblastome

5-2-3 Cholangiocarcinome

5-2-4 Angiosarcome



1-2 Physiologie du foie

- **Métabolisme**

Le foie assure le maintien d'une glycémie normale (entre 0,74 g/L et 1,06 g/L).
molécules de glucides s'assemblent en glycogène stocké dans le foie.
taux de glucose ; les cellules hépatiques dégradent le glycogène stocké.

Les
Lorsque le

- **Synthèse de protéines**

Le foie synthétise également le cholestérol et produit de nombreuses substances essentielles pour l'organisme comme l'albumine les globines, les facteurs de coagulation, les protéines du métabolisme du fer (ferritine, transferrine) ou encore les lipoprotéines.

- **Détoxification**

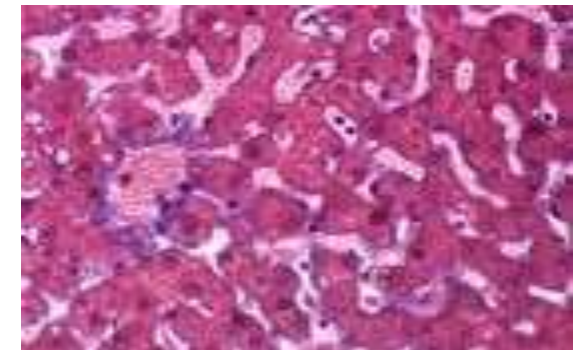
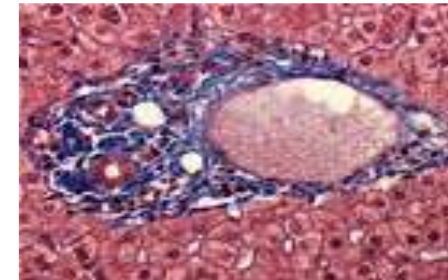
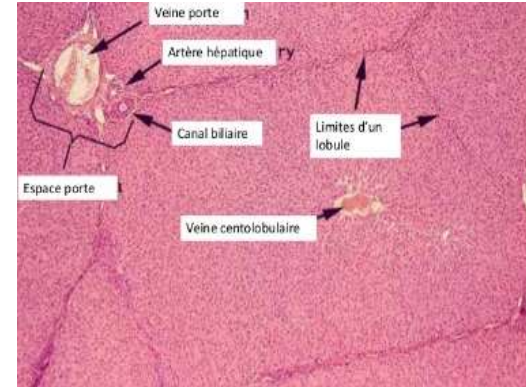
Le foie est en charge de la dégradation de substances toxiques pour l'organisme .
Les cellules hépatiques interviennent également dans la dégradation de l'ammoniac, qui est produit naturellement lors de la digestion dans le colon et qui est toxique pour le cerveau.
Le foie joue aussi un rôle dans la décomposition de l'hémoglobine.

- **Production de la bile**

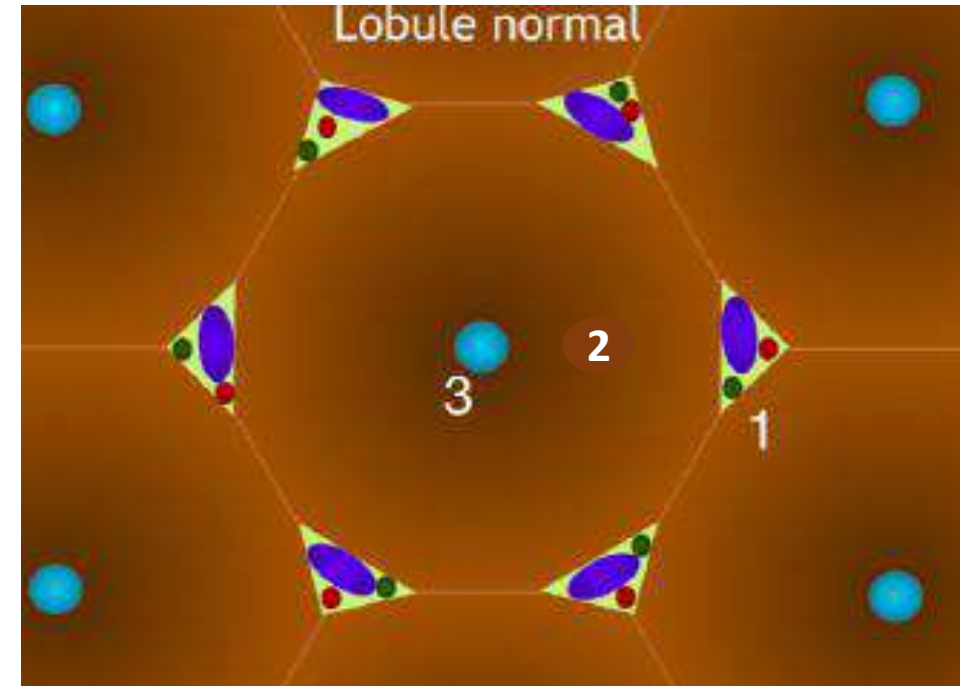
1-3 Histologie du foie

En microscopie optique sur coupe histologique colorée à l'HES, on observe:

- L'espace porte comportant la triade faite d'une veine porte ; d'une artère hépatique et d'un canal biliaire intra lobulaire
- Des travées d'hépatocytes entre lesquelles on trouve les sinusoides.
- Une veine centro-lobulaire,



- Le lobule hépatique est de Structure hexagonale, dont chaque pointe correspond à un espace porte, et qui est centrée par une veine centro-lobulaire.
- On définit 03 zones :
Zone 1 = Zone péri portales
Zone 2 = Zone médio lobulaire
Zone 3 = Zone centro lobulaire



II- Moyens d'étude du foie

- Pour analyser le foie d'un patient, on réalise une biopsie hépatique Gold standard (PBH > 2 cm avec plus de 11 espaces portes).
- Le prélèvement est fixé au formol, inclus en paraffine, puis coupé sous forme de ruban de 4 microns d'épaisseur et enfin coloré à
- Coloré à l'hématéine éosine (HE) + coloration du collagène au trichrome de Masson.
- On obtient ainsi des carottes biopsiques sur lames de verre que l'on peut visualiser au microscope.
- A côté des biopsies hépatiques on peut également analyser des pièces d'hépatectomie totale (par ex: pour greffe) ou partielle (pour tumeur primitives et secondaires du foie).



III- Les hépatites

3-1 Hépatites Aiguës

L'hépatite aiguë peut évoluer de trois façons:

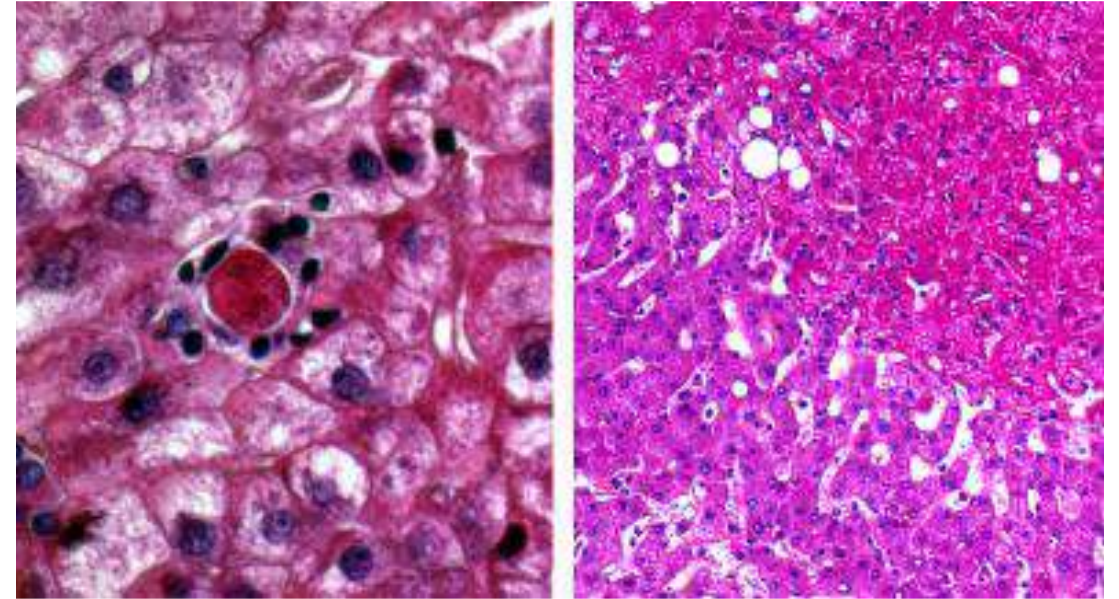
- En insuffisance hépatique massive / sévère / fulminante / grave, qui sera fortement extensive.
- Si l'agent agresseur persiste, il y aura une inflammation chronique qui engendre une hépatite chronique, ce qui peut provoquer une cirrhose.
- Si l'agent agresseur est totalement éliminé, il y aura régénération et restitution intégrale du parenchyme hépatique.

3 1-1 Principales étiologies :

- Les virus : A et E ++, B
- Les médicaments
- Les maladies autoimmunes
- Toxiques

3-1-2- Lésions élémentaires

- la mort cellulaire se fait selon deux mécanismes: soit apoptose soit nécrose hépatocytaire
- Les hépatocytes augmentent de taille avec clarification du cytoplasme :cellules ballonnées.
- L'extension inflammatoire peut être focale, confluente ou extensive (ex : hépatite fulminante).
- La réaction inflammatoire est polymorphe non spécifique et diffuse.



3-2. Hépatites chroniques

3-2-1. Principales étiologies :

- Virus B et C
- Maladies auto-immunes
- Alcool, syndrome métabolique , médicament.

3-2-2. Lésions élémentaires

- La réaction inflammatoire chronique recrute des lymphocytes et des macrophages.
- Elle se situe au niveau des espaces portes, de la région périportale et du lobule.
- Une nécrose hépatocytaire sous forme d'une cellule apoptotique à cytoplasme éosinophile condensée: corps de Councilman ou en plage dont il faudra préciser la topographie (lobulaire ; périportale, en pont).
- On observe de la fibrose qui commence par une fibrose portale, puis des ponts fibreux apparaissent pour aboutir à une cirrhose.

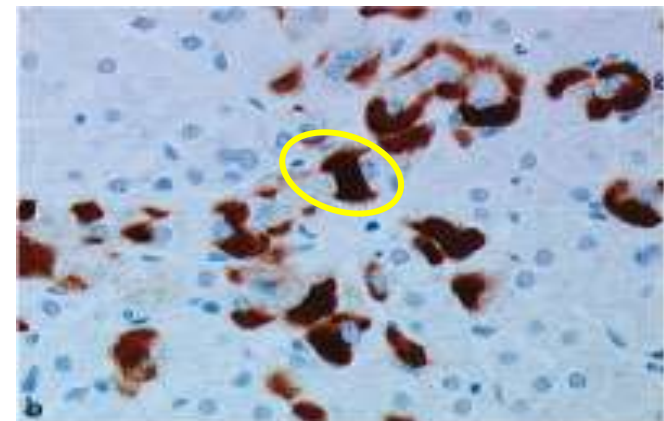
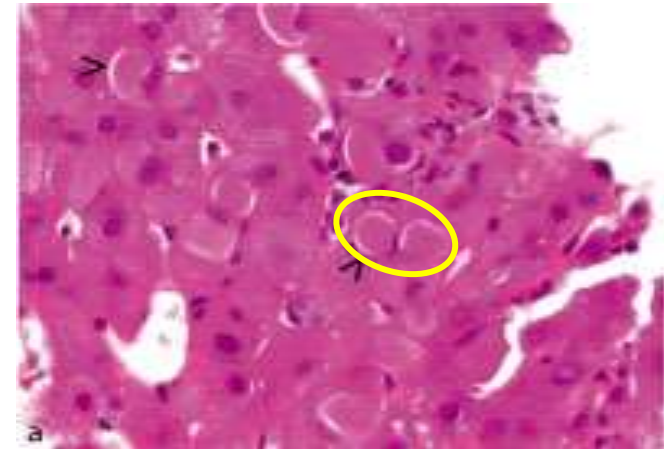
3-2-1. Hépatites virales

a- Hépatite virale B

Virus à ADN

Lésions histologiques spécifiques à l'HVB :

- **Noyau «sableux»** : inclusion intra nucléaire grisâtre
- **Cytoplasme «en verre dépoli»** = inclusion granuleuse, éosinophile entourée par un croissant de cytoplasme normal
- On peut confirmer la présence d'antigène HBs par une immunohistochimie

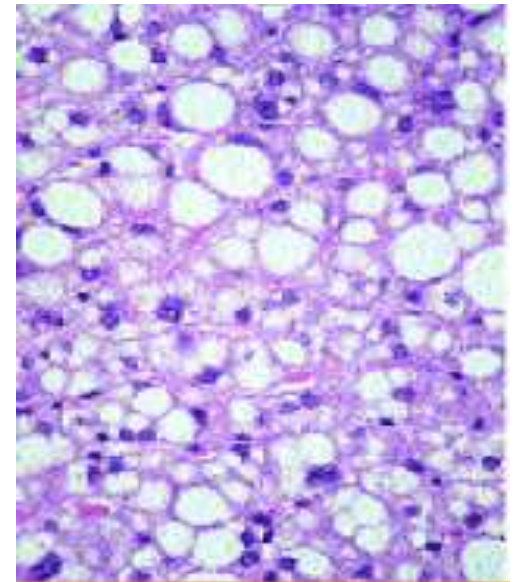
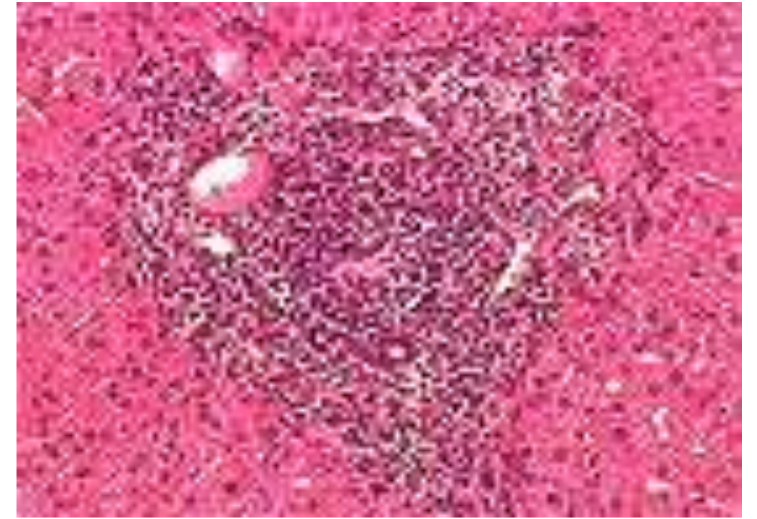


b- Hépatite virale C

Elle est due à un Flavivirus à ARN

Lésions histologiques spécifiques à l'HVc sont :

- Lésions inflammatoires des canaux biliaires
- Granulomes épithélioïdes
- Nodules lymphoïdes dans les espaces portes
- Stéatose macro vacuolaire diffuse



c- Buts de la PBH au cours des hépatites virales chroniques

- Une évaluation semi-quantitative de l'activité nécrotico-inflammatoire
- Une évaluation semi-quantitative et qualitative de la fibrose
- Obtenir certaines informations concernant l'étiologie de l'hépatite

l'activité et de la fibrose sont exprimées par le score METAVIR

Ces différents éléments sont importants pour :

- **Évaluer le pronostic** (lié principalement à la fibrose ++, mais aussi à l'activité et l'existence d'autres lésions associées)
- **Aider à l'indication thérapeutique.** En général, pas de traitement si l'activité et la fibrose sont minimales (< 2 dans le score METAVIR)
- **Le suivi** : évolution de la fibrose en l'absence de traitement, ou en cas d'échec du traitement antiviral.

Score METAVIR

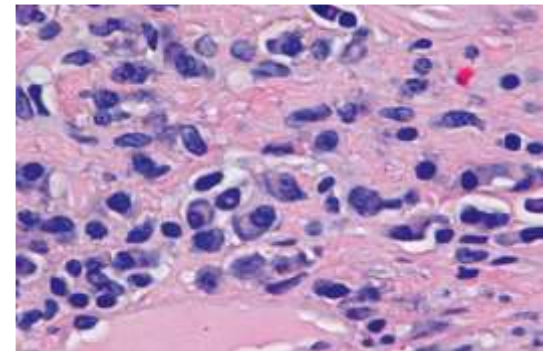
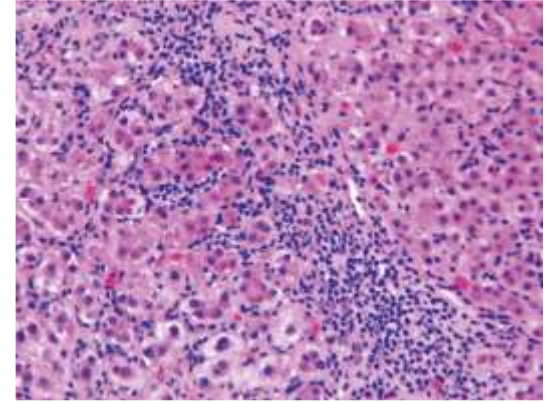
Activité (grade)	Fibrose (stade)
A0 : sans activité A1 : activité minime A2 : activité modérée A3 : activité sévère	F0 : sans fibrose F1 : fibrose portale sans septa F2 : fibrose portale et quelques septa F3 : fibrose septale sans cirrhose F4 : cirrhose

3-2-2. Hépatites auto-immunes (HAI)

- 5 à 10% des hépatites chroniques.
- Le diagnostic basé sur des critères cliniques et biologiques (**AC et hypergammaglobulinémie**).
- La PBH destinée à déterminer le stade de la maladie.

L'étude microscopique montre :

- Des signes constants: **infiltrat portal** et **une Piece Meal Necrosis souvent sévère**
- Des signes évocateurs: **richesse en plasmocytes** et des **rosettes hépatocytaires**
- Des signes de sévérité : Intensité de la nécrose péri portale, Nécrose en pont surtout porto Centro-Lobulaire, parfois confluyente et Cirrhose.
- Des signes possibles: Hépatocytes plurinucléés, atteinte des canaux biliaires

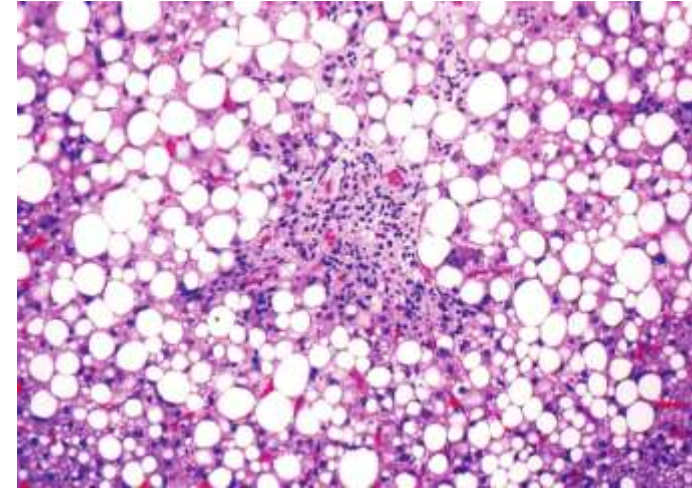


3-2-4. Stéatohépatite non alcoolique (NASH)

Accumulation excessive de lipides intrahépatiques. Associé à l'obésité et au diabète de type 2.

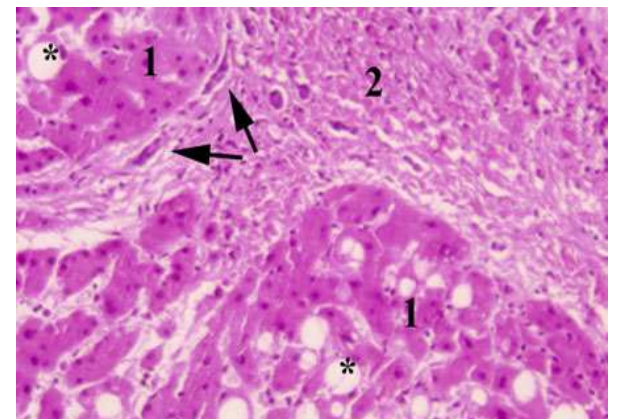
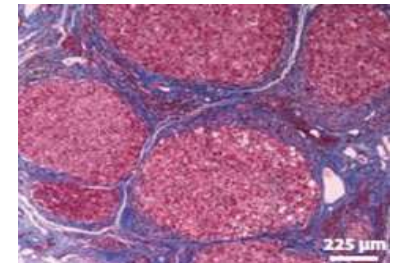
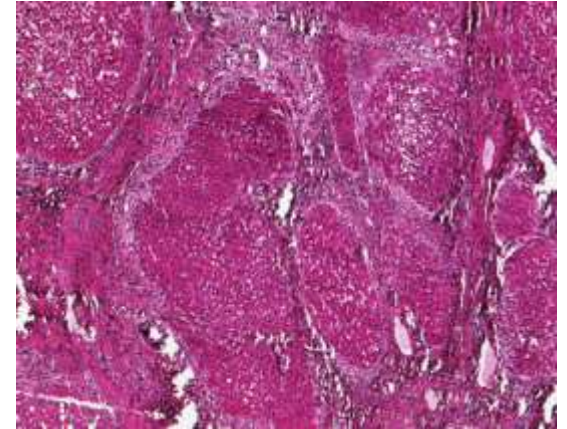
Sur le plan histologique :

- Une stéatose macrovésiculaire. La microvacuolaire est très rare. La stéatose doit être quantifiée (stéatose minime < 30%, modérée de 30 à 60%, sévère >60%)
- La fibrose prédomine dans la région centrolobulaire et la paroi des sinusoides
- Ballonisation hépatocytaire
- Infiltrat inflammatoire minime, se caractérise par quelques cellules inflammatoires mononuclées associé à quelques polynucléaires neutrophiles autour des corps de Mallory réalisant une satellitose.



IV- Cirrhose

- Aboutissement des maladies chroniques du foie.
- fibrose diffuse qui détruit l'architecture lobulaire hépatique et délimite des nodules hépatocytaires.
- Accumulation de fibres et de protéines de la matrice extracellulaire
- établir un diagnostic de certitude qui va conditionner la prise en charge des patients et le degré d'activité de la maladie
- Accumulation d'altérations moléculaires dans les hépatocytes → lésions pré-néoplasiques → carcinome hépatocellulaire.



V- Pathologie tumorale du foie

5-1 Tumeur bénigne

Adénome hépatocellulaire (AHC)

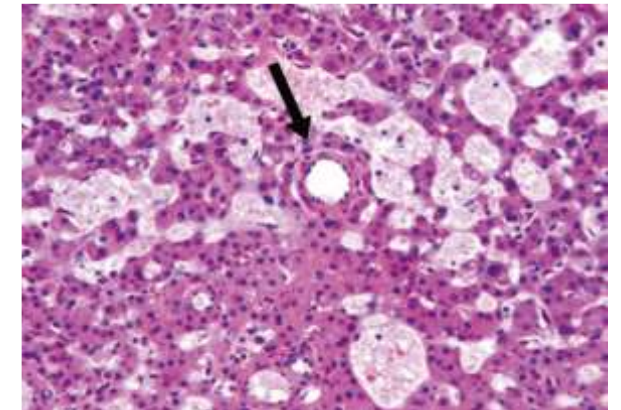
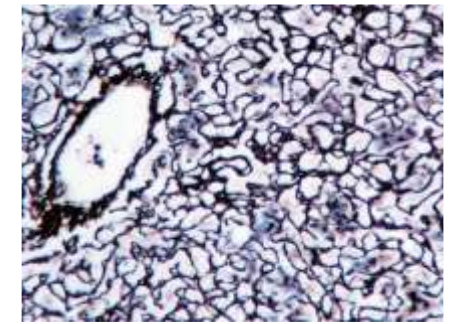
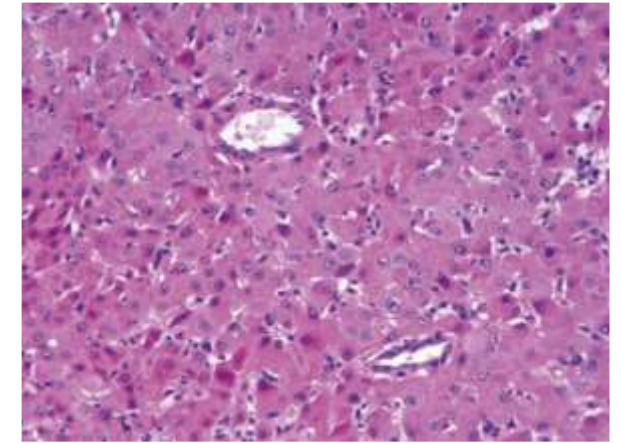
- Survient le plus souvent chez les femmes en âge de procréer sous contraceptifs
- se produit également chez les hommes adultes et les enfants associé avec une variété d'autres facteurs tels que la prise d'anabolisants / androgènes stéroïdes, glycogénose de type 1, polypose adénomateuse familiale (PAF) et l'obésité
- Il existe 4 types avec des caractéristiques cliniques, morphologiques et moléculaires :
 - AHC avec mutation au niveau de *HNF1A* (30–40%),
 - AHC avec mutation de la β -caténine (10–15%),
 - AHC Inflammatoire /télangiectasique (40–50%),
 - AHC sans autres spécificité (NOS) (10%)

Macroscopie

- solitaire, peuvent devenir très volumineuses.
- A la coupe, tumeur molle, bien délimitée, non encapsulée de couleur jaune brun avec des zones d'hémorragie
- Les tumeurs avec mutations HNF1A sont stéatosiques et apparaissent de couleur jaune
- Les AHC ne sont pas associés à la cirrhose et le foie est généralement normal

Microscopie

- Constitué uniquement d'hépatocytes de deux à trois couches séparées de sinusoides
- Stroma riche en fibres de réticuline qui entourent les hépatocytes de façon individuelle
- Les cellules tumorales sont plus grosses que les hépatocytes à cytoplasme pâle, noyau uniforme. Les mitoses sont absentes.
- Artérioles à parois épaisses situées au hasard dans la tumeur



5-2-1 Carcinome Hépatocellulaire (CHC)

- 5^{ème} cause de cancer et 3^{ème} cause de décès.
- Se développent dans un contexte de cirrhose.
- L'incidence la plus élevée est en Afrique et en Asie du Sud-Est en raison de la forte incidence de l'infection par le virus de l'hépatite B
- Les facteurs étiologiques sous-jacents :
 - L'ADN du VHB s'intègre dans le génome de l'hôte entraînant une activation d'oncogènes
 - L'aflatoxine B1 provoque un changement spécifique dans le gène TP53
 - L' α -1 antitrypsine et la tyrosinémie confèrent un risque supérieur à la cirrhose seule
 - Il existe une faible association avec les xénobiotiques tels que les pesticides, biphényles polychlorés, thorotrast et chlorure de vinyle
- α -foetoprotéine sérique significativement élevée peut être un élément diagnostique.

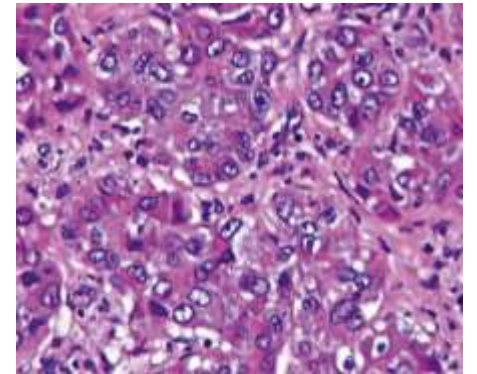
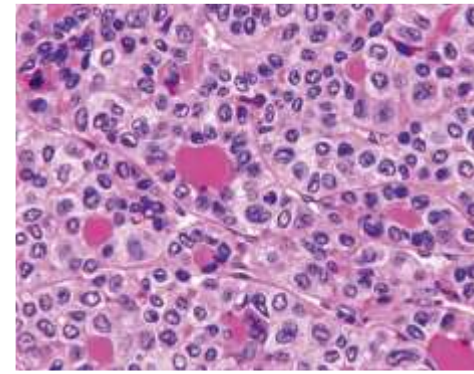
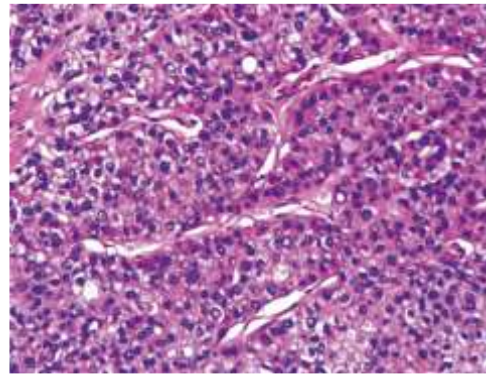
Macroscopie

- La plupart des CHC surviennent dans un contexte de cirrhose
- Masse molle, jaune-vert ou rougeâtre de taille variable
- Nodules satellites courants
- Forte propension à envahir les veines portes



Microscopie

- Rappelle l'architecture hépatique normale avec des travées hépatocytaires et une vascularisation sinusoidale
- Aspect pseudo-glandulaire et solide
- Cellules tumorales grandes avec un cytoplasme abondant basophile et un noyau à nucléole proéminent
- La présence de bile est un diagnostic de CHC
- La coloration à la réticuline montre des travées épaissies d'hépatocytes distinguant CHC d'un AHC ou d'un nodule régénératif

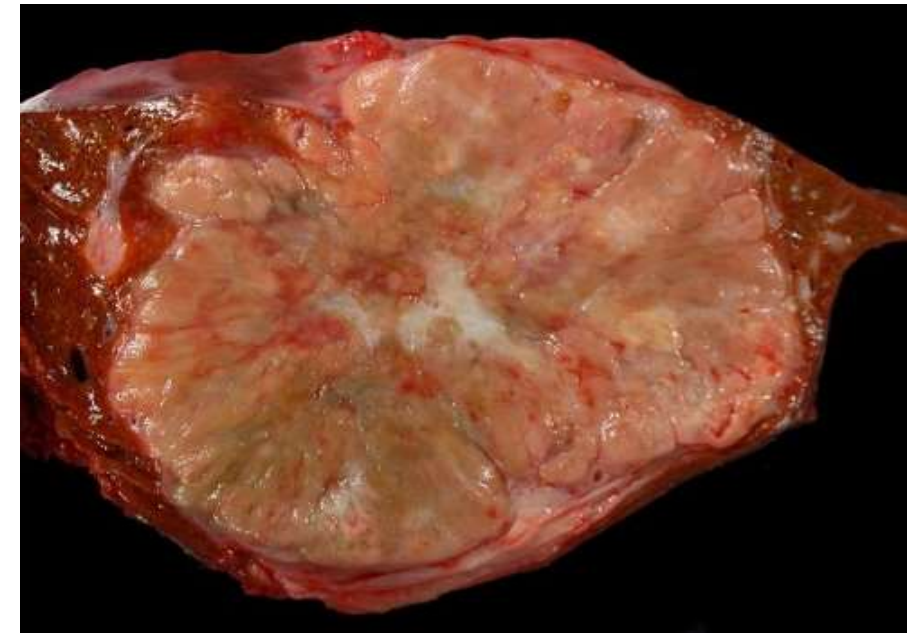


5-2-2 Carcinome fibrolamellaire (CFL)

- ◆ Le carcinome fibrolamellaire (CFL) survient chez les patients entre de 18 et 45 ans
- ◆ Les patients n'ont pas de cirrhose et l'infection par l'hépatite B est rare
- ◆ A un meilleur pronostic que le CHC habituel

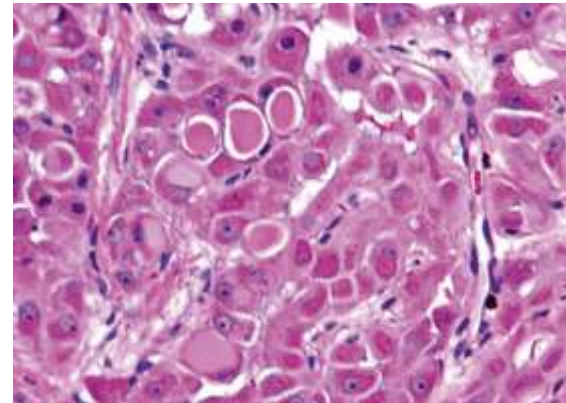
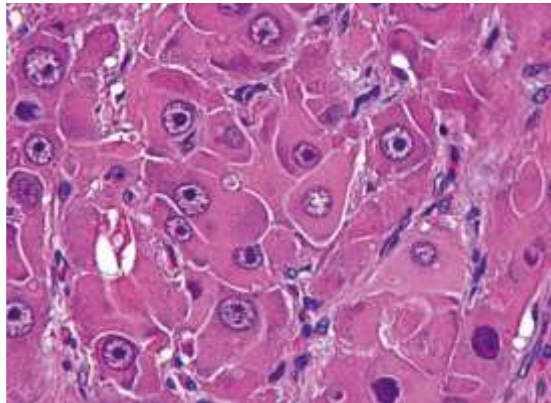
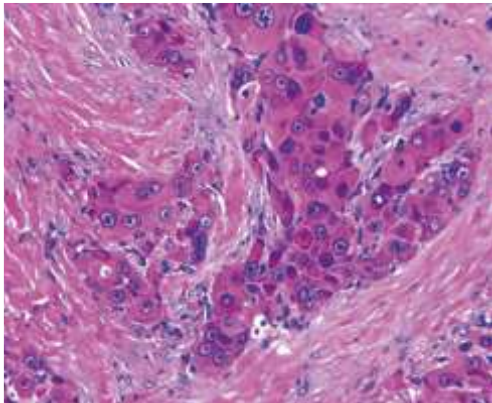
Macroscopie

- ◆ Masse solitaire bien définie, d'aspect lobulé avec une cicatrice centrale.
- ◆ Des métastases aux ganglions lymphatiques régionaux et aux poumons peuvent être présentes



Microscopie

- Travées d'hépatocytes séparés par des bandes de collagène dense et hyalinisées.
- Les cellules tumorales sont volumineuses et contiennent des granules abondantes correspondant à une abondance en mitochondries. Le cytoplasme est éosinophile avec un noyau central renfermant un nucléole proéminent.
- De nombreuses inclusions intra cytoplasmiques sont présentes correspondant à des globules éosinophiles d' α -1 antitrypsine



5-2-3 Hépatoblastome

- survenant le plus souvent chez des enfants de moins de 5 ans. les 2 premières années de vie+++.
- association avec la polypose adénomateuse familiale, néphroblastome, syndrome de Down, prématurité et faible poids à la naissance.
- La voie Wnt / β -caténine est la plus souvent affectée
70% des hépatoblastomes sporadiques montrent une accumulation anormale de β -caténine.
- Une délétion de l'exon 4 du gène CTNNB1 est détectée dans 80 à 90% des hépatoblastomes
- Un taux sérique d' α -foetoprotéine élevé
- Le pronostic dépend de la capacité à réséquer complètement la tumeur.

Macroscopie

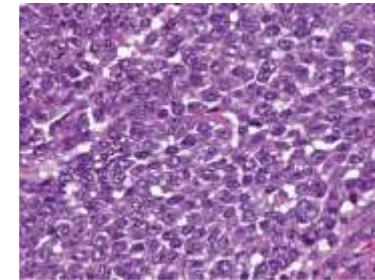
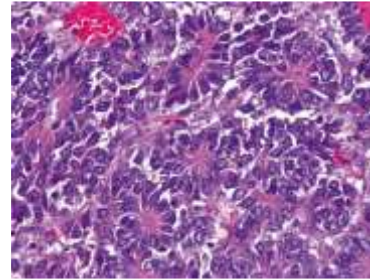
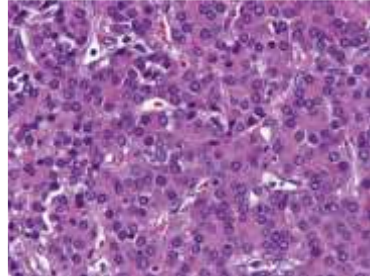
- ◆ Masse unique de grande taille
- ◆ Aspect hétérogène à la tranche de section avec des zones de nécrose, de dégénérescence kystique et de remaniement hémorragique
- ◆ Le foie n'est pas cirrhotique

Microscopie

La prolifération peut être épithélial ou mixte épithélial et mésenchymateuse

Quatre variantes épithéliales :

- Foétale
- Embryonnaire
- A petite cellule indifférenciée
- Macrotrabéculaire



Deux variantes mixtes :

- Avec composante tératoïde
- Sans composante tératoïde

L'hépatoblastome mixte foetal-embryonnaire représente la variante la plus courante.

La variante purement foétale a un meilleur pronostic. L'hépatoblastome à petites cellules indifférenciées même lorsqu'il est présent en petits foyers et la variante macrotrabéculaire ont un mauvais pronostic.

Immunohistochimie

- ◆ α -Fetoprotéine positive (foetal & embryonnaire)
- ◆ Vimentine positive (cellules anaplasiques)
- ◆ antigène Hépatocytaire positive
- ◆ β -caténine positive

5-2-3 Cholangiocarcinome

- ◆ Le cholangiocarcinome est associé à l'hépatolithiase, la cholangite sclérosante ; aux anomalies congénitales et l'exposition au thorotrast
- ◆ Il n'y a pas d'association avec la cirrhose, l'infection par le VHB ou les mycotoxines
- ◆ La tumeur survient chez les patients dans leur cinquième et sixième décennie
- ◆ L' α -foetoprotéine sérique est généralement normale, tandis que l'ACE est élevé
- ◆ Cette tumeur se présente généralement à un stade tardif non résécable. Les métastases ganglionnaires sont fréquentes.
- ◆ Le pronostic est très mauvais.

Macroscopie

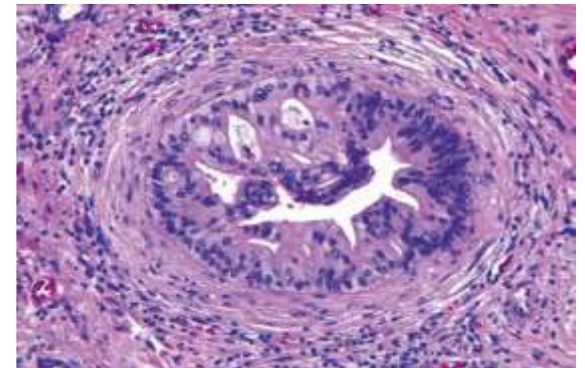
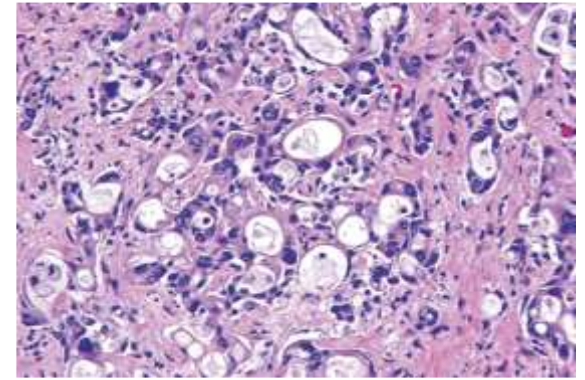
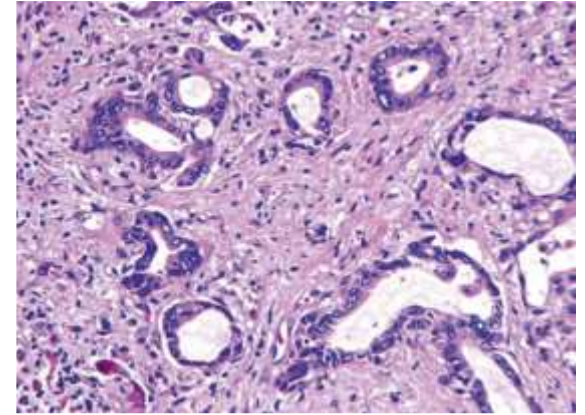
Il se présente sous la forme d'une tumeur solitaire, parfois multi nodulaire de couleur gris-blanc, de consistance ferme avec sclérose centrale et calcifications

- **Microscopie**

- Tumeur bien à modérément différenciée d'architecture tubulo-glandulaire baignant dans un stroma fibreux abondant
- Les colorations au PAS et au Bleu alcian montrent des sécrétions de mucine
- La dysplasie et le carcinome in situ sont parfois observés dans les canaux biliaires adjacents à la tumeur, permet de ≠ cholangiocarcinome d'un adénocarcinome métastatique.

- **Immunohistochimie**

- α -foetoprotéine négatif
- EMA positif
- ACE positivité cytoplasmique



5-2-4 Angiosarcome

- L'angiosarcome est le sarcome le plus fréquent survenant au niveau du foie
- L'incidence maximale se situe entre la sixième et septième décennie
- Fortement associé à une exposition à la thorotrast, qui est un produit de contraste radioactif, le chlorure de vinyle et l'arsenic.
- La tumeur est très agressive sans traitement efficace.

Macroscopie

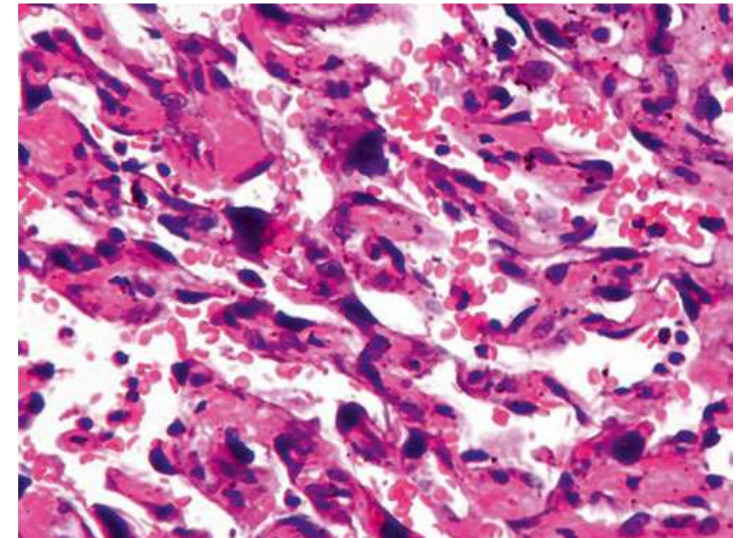
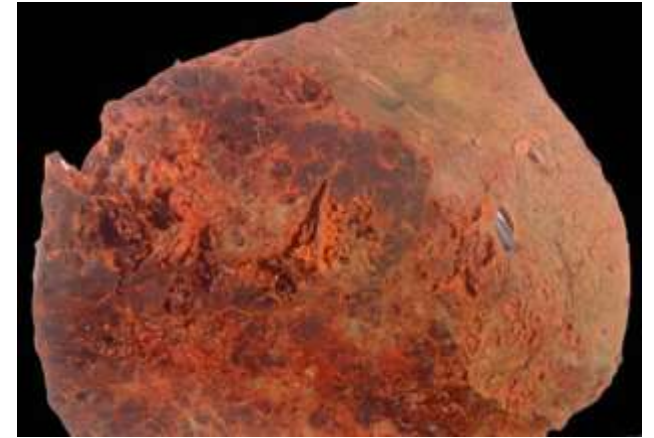
- Nodules spongieux mal définis avec hémorragie
- Métastases régionales et à distance sont présentes dans 20% des cas

Microscopie

La tumeur est constituée de cellules endothéliales malignes qui se développent le long des sinusoides

Immunohistochimie

Tumeur positive pour le facteur VIII, CD31 et CD34



*Avez-vous des
questions?*

sarafi2005@yahoo.fr