

Pathologie du foie, du pancréas et des voies biliaires

Pierre Brochu M.D.

Département de pathologie

CHU Sainte-Justine

et

Département de pathologie et de biologie cellulaire

Université de Montréal

disponible au www.mapageweb.umontreal/lemieuxn/brochup/foie/

1

Caractéristiques essentielles

- ❖ Quadrant supérieur droit de l'abdomen.
- ❖ Poids: 1200 à 1600 g.
- ❖ Capacité de régénération importante.
- ❖ Pyramide triangulaire couchée sous la coupole diaphragmatique droite.
- ❖ En lien avec la vésicule biliaire, le duodénum et le pancréas.

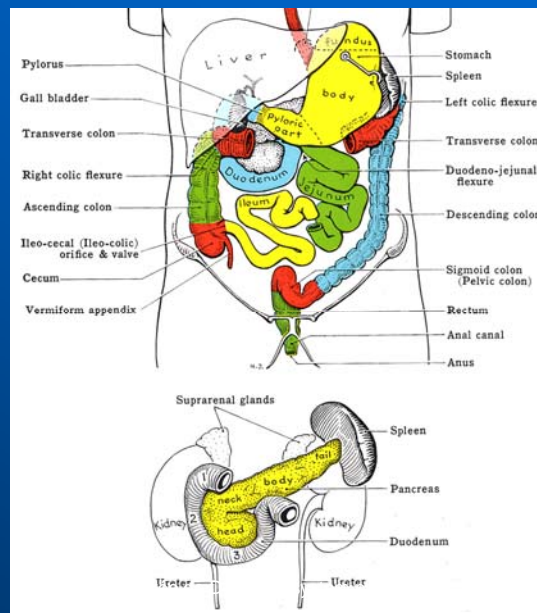


Figure 7.

Photo tirée de Grant's Atlas of Anatomy, Boileau Grant, figure 124.

2

Vascularisation

❖ Au niveau du hile hépatique:

- Double apport sanguin

Veine porte (apporte 75-80% du flux sanguin total).

Artère hépatique (20-25%).

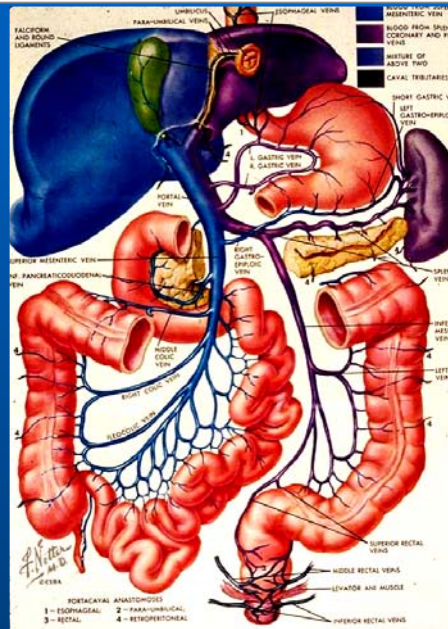


Photo tirée de Digestive system part III ,Netter, Ciba, XV figure 16.

3

Circulation sanguine intrahépatique

❖ Ramification au niveau du parenchyme hépatique:

- Branches de veine porte et d'artère hépatique a/n de la triade portale.
- Sinusoïdes.
- Drainage sanguin vers la veine centrolobulaire.

❖ Retour au coeur via les v. sus-hépatiques et la veine cave inférieure.

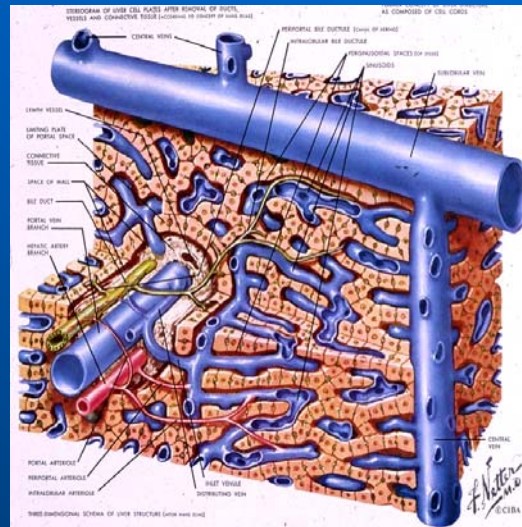
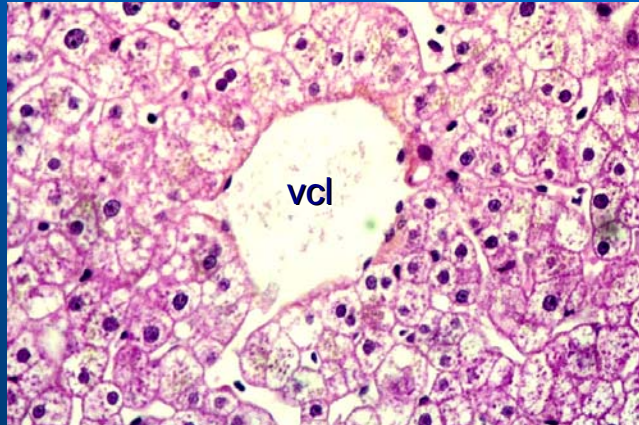


Photo tirée de Digestive system part III ,Netter, Ciba, XV figure 7.

4

■ ■ ■ Histologie du lobule hépatique classique: Lobule

- Veine centrolobulaire
- Sinusoïdes
- Travées radiales d'hépatocytes



7

■ ■ ■ Fonctions métaboliques du foie

1. Métabolisme des acides aminés.

- Désamination → néoglucogenèse et céto-genèse.
- Formation d'urée à partir de l'ammoniaque (NH₃ provenant de la désamination et des bactéries intestinales).
- Synthèse d'acides aminés non essentiels (non retrouvés dans la diète).

2. Métabolisme des protéines.

- Synthèse de nombreuses protéines.
- 90% des protéines plasmatiques: albumine, fibrinogène, alpha- et bêta-globulines, plusieurs facteurs de coagulation comme la prothrombine, facteur V, VII, IX, X.

8



Fonctions métaboliques du foie

3. Réserve de vitamines.

- Vitamines A, D et B12

4. Métabolisme des lipides.

- Bêta-oxydation des acides gras → acétylCoa → cycle de l'acide citrique → énergie pour les hépatocytes.

N.B. 2 acétylCoa → acide acétoacétique → sang → tissus → acétylCoa → énergie pour les tissus.

- Synthèse du cholestérol:
 - 80% → sels biliaires
 - 20% → + lipoprotéines → tissus.
- Synthèse des phospholipides + lipoprotéines → tissus.
- Synthèse de lipides (à partir des carbohydrates et des protéines) + lipoprotéines → tissu adipeux (réserve).

9



Fonctions métaboliques du foie

5. Métabolisme des hydrates de carbone.

- Réserve de glycogène → glucose sanguin (fonction de tampon du glucose par le foie).
- Conversion du galactose et du fructose en glucose.
- Gluconéogenèse à partir des acides aminés et du glycérol des triglycérides.

10



Biotransformation et excrétion

1. Métabolisme des médicaments et des hormones.

- Détoxification et excrétion dans la bile de plusieurs médicaments. Ex: sulfamides.
- Altération chimique ou excrétion de certaines hormones. Ex: oestrogènes.
- Mécanismes:
 - Oxydoréduction ou hydroxylation.
 - Conjugaison à une molécule endogène (acide glucuronique → excrétion dans la bile; glutathion → agent réducteur, agent destructeur des ROS type H_2O_2 par la glutathion peroxydase).

11



Biotransformation et excrétion

2. Métabolisme de la bilirubine.

- Bilirubine non conjuguée: liposoluble, neurotoxique (kernictère).
- Source: dégradation de l'hème des g.r. → fer + 4 noyaux pyrrole → biliverdine → bilirubine.
- Liaison à l'albumine → foie.
- Captation hépatocytaire et transport intracellulaire.
- Conjugaison à l'acide glucuronique → bilirubine conjuguée.
- Excrétion dans l'arbre biliaire → concentration dans la vésicule biliaire → excrétion dans l'intestin.
- Transformation a/n des intestins par les glucuronidases bactériennes en urobilinigène.
 - 80% → matières fécales (stercobiline).
 - 20% réabsorbé → sang → foie → intestin, sauf 1% → reins → urine (urobiline).
- Obstruction des voies biliaires → selles pâles.

12

Manifestations cliniques

- ❖ Ictère (syn: jaunisse).
- ❖ Cholestase.
- ❖ Insuffisance hépatique.
- ❖ Encéphalopathie.
- ❖ Syndrome hépatorénal.
- ❖ Cirrhose et hypertension portale.

13

Ictère et cholestase

- ❖ **Bile:** Bilirubine, cholestérol, xénobiotiques, sels et acides biliaires et phospholipides.
- ❖ **Ictère:** Coloration jaune de la peau, conjonctives et tissus. Élévation des niveaux de bilirubine.
- ❖ **Cholestase:** Rétention de bilirubine, de sels biliaires et de cholestérol (prurit, xanthome, malabsorption- Vit A, D, K ↓), phosphatase alcaline ↑.

14

■ ■ ■ Physiopathologie de l'ictère

- ❖ **Définition:** Résulte du déséquilibre entre la production et l'élimination de la bilirubine.
- ❖ La bilirubine non conjuguée se lie à l'albumine. Une fraction libre peut se lier aux tissus (kernictère).
- ❖ La bilirubine conjuguée est excrétée dans les urines et ne se lie que faiblement à l'albumine (urine foncée).

15

■ ■ ■ Mécanismes d'apparition de l'ictère

- ❖ **Hyperbilirubinémie non conjuguée.**
 - Production excessive (anémie hémolytique).
 - Captation hépatique diminuée (médicaments).
 - Diminution de conjugaison (atteinte hépatocytaire ex. hépatite).
- ❖ **Hyperbilirubinémie conjuguée.**
 - Diminution de l'excrétion hépatocellulaire (médicaments).
 - Altération de l'écoulement biliaire (obstruction ex. calculs, néoplasmes).

16

Trois principales causes d'ictère

- ❖ Hémolyse.
- ❖ Hépatites.
- ❖ Obstruction du flot biliaire.

17

Insuffisance hépatique

- ❖ Définition
 - Diminution des fonctions par destruction soudaine ou chronique de > 80% du parenchyme.
- ❖ Causes
 - Nécrose hépatique massive.
 - Cirrhose avancée.
 - Dysfonction hépatique sévère (stéatose importante).

18

Manifestations cliniques

- ❖ Ictère: jaunisse de peau et conjonctives.
- ❖ Encéphalopathie hépatique: ↑ taux sérique d'ammoniaque (confusion, stupeur, coma, mort).
- ❖ Coagulopathie par ↓ synthèse hépatique des facteurs de coagulation.
- ❖ Hypogonadisme, gynécomastie.
- ❖ Hypoalbuminémie → oedème cutané.
- ❖ Syndrome hépatorénal: cause inconnue, ↓ diurèse, ↑ urée et créatinine.

19

Lésions hépatiques de base

- ❖ **Causes:** nombreuses (toxique, métabolique, infectieuse, circulatoire, etc.).
- ❖ **Réponses du parenchyme à l'agression:**
 1. **Oedème et accumulation intracellulaire.**
 - Dégénérescence ballonisante: les hépatocytes sont gonflés et clairs. Ex. hépatite virale.
 - Dégénérescence spumeuse (feathery): les hépatocytes sont gonflés et clairs, avec une coloration jaunâtre de la bile. Ex. obstruction des voies biliaires.
 - Accumulation de triglycérides (stéatose):
 - Microvésiculaire. Ex. foie gras aigu de grossesse.
 - Macrovésiculaire. Ex. obésité, diabète, alcoolisme.
 - Accumulation de fer: hémochromatose primaire ou secondaire.
 - Accumulation de cuivre: maladie de Wilson.

20



Lésions hépatiques de base

2. Mort cellulaire (nécrose et apoptose).

- Nécrose de coagulation. Ex. ischémie, toxique.
- Corps apoptotique. Ex. Hépatite.
- Nécrose lytique. Ex. hépatite (par dégénérescence ballonisante), abcès.

3. Inflammation.

- Aiguë. Ex. abcès (neutrophiles).
- Macrophages et cellules de Kupffer. Ex. nécrose hépatocytaire.
- Lymphocytes. Ex. hépatite virale ou autoimmune.
- Éosinophiles. Ex. hépatite médicamenteuse.

21



Lésions hépatiques de base

4. Régénération.

- Après nécrose, apparition de mitoses.
- Organisée → restitution des travées hépatocytaires.
- Désorganisée → nodules de régénération → cirrhose.

5. Fibrose.

- Secondaire à l'inflammation et à la nécrose.
- Si progressive → formation de nodules → cirrhose.

22

Hépatite

❖ Définition:

Inflammation du foie avec lésions histologiques

- Aiguë: moins de 6 mois.
- Chronique: plus de 6 mois.

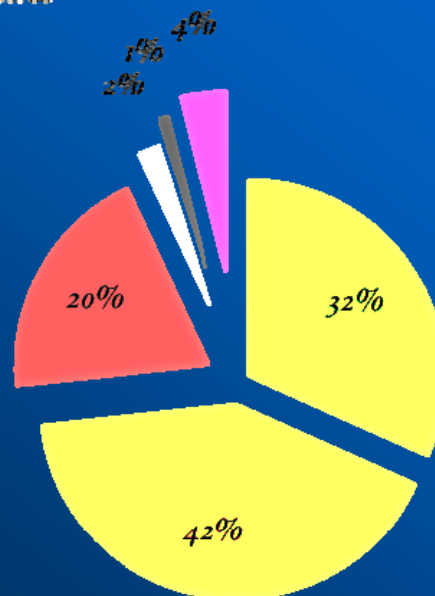
❖ Causes les plus fréquentes:

- Virus.
- Maladies alcoolo-nutritionnelles.
- Réactions médicamenteuses ou toxiques.

23

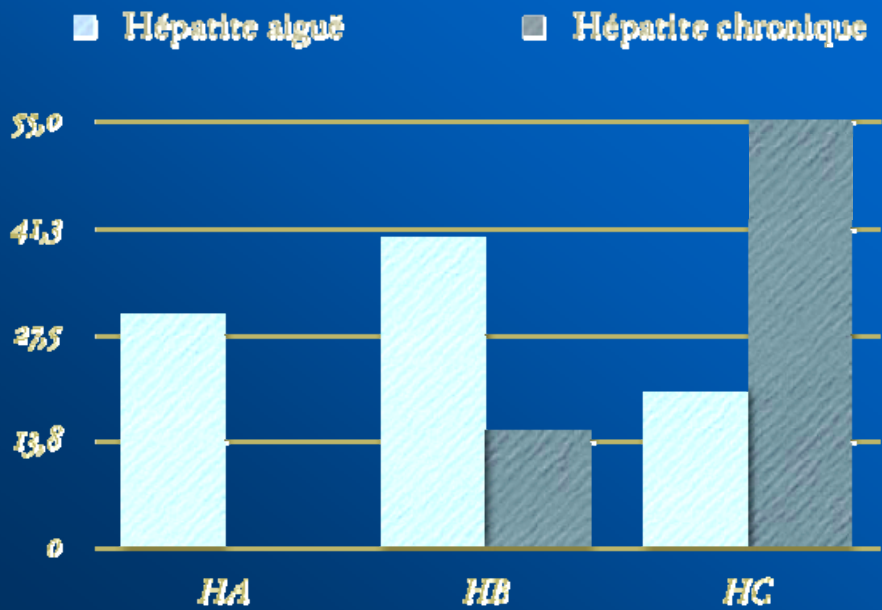
Distribution des hépatites

- Hépatite A
- Hépatite B
- Hépatite C
- Hépatite D
- Hépatite E
- Autres



24

Hépatites aiguës et chroniques



25

Hépatites virales: Hépatite A

Distribution géographique

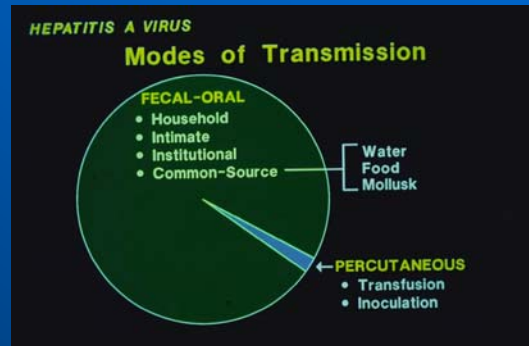
Prévalence basse en Amérique du Nord, forte dans les pays avec peu d'hygiène.



26

Mode de transmission de l'hépatite A

- Transmission féco-orale surtout, très rarement percutanée.
- Infection à partir de l'eau ou de nourriture contaminée par des selles ou par ingestion de mollusques vivants dans une mer contaminée.

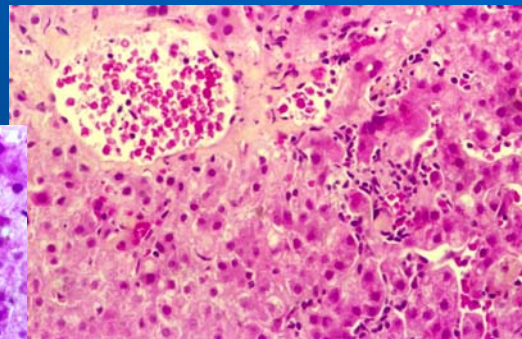
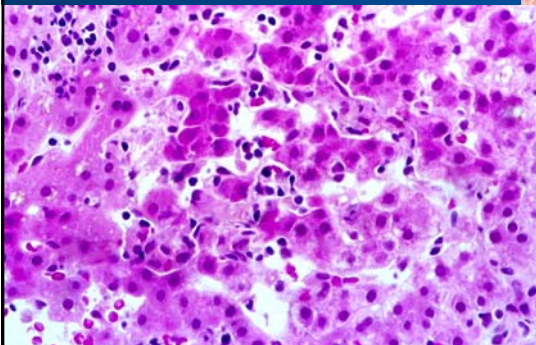


27

Hépatite A

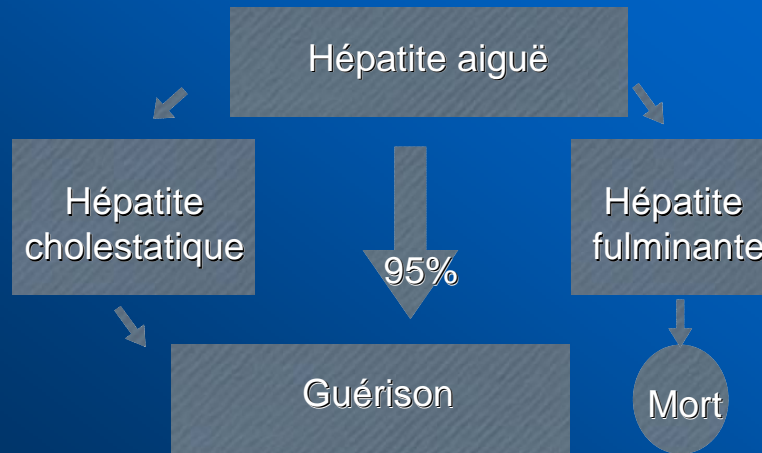
- Maladie bénigne sauf 0,1% → hépatite fulminante.
- Ne progresse pas vers la phase chronique.
- Les enfants sont souvent atteints mais sont peu symptomatiques.
- Immunité permanente.

Hépatite aiguë



28

Évolution de l'hépatite A



29

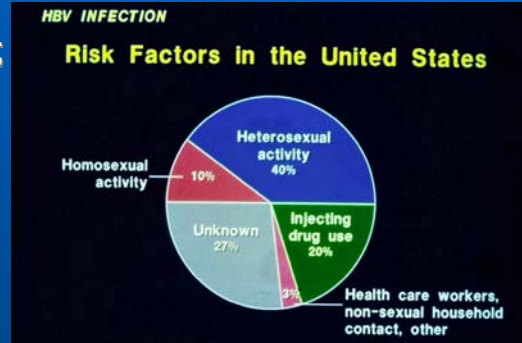
Hépatites virales: Hépatite B

- ❖ **Distribution géographique:** Partout et très répandue en Asie et dans le pacifique Ouest.
- ❖ Infection aiguë asymptomatique (60-65%) ou symptomatique (20-25%).
 - 1% montre une hépatite fulminante.
 - 5-10% porteurs sains.
 - 4% infection persistante (dont 10-30% hépatite chronique pouvant évoluer en cirrhose).
- ❖ Les chiffres varient selon les pays.
Amérique du Nord: 95% de guérison spontanée (incluant les porteurs sains).
- ❖ L'état de porteur asymptomatique prédispose à l'hépatocarcinome sans cirrhose préalable.
- ❖ Immunité conférée par le vaccin.

30

Mode de transmission de l'hépatite B

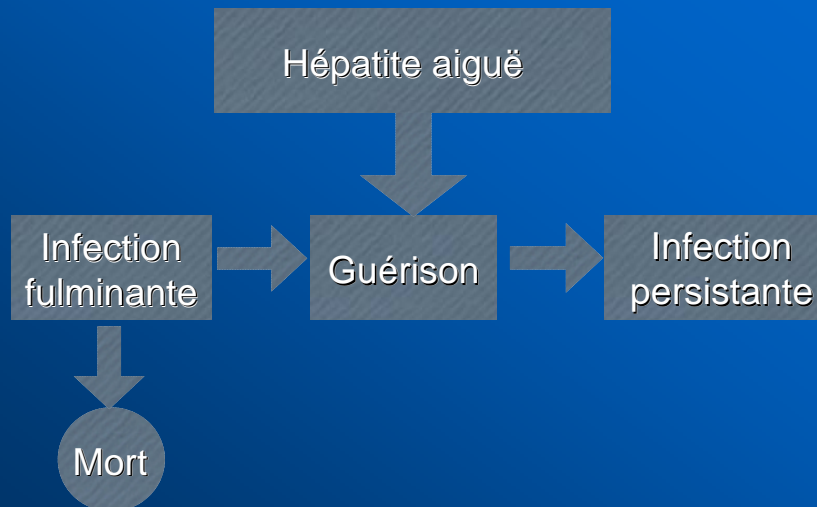
- ❖ **Transmission parentérale** (par voie sanguine); par transfusions (anciennement); produits sanguins; dialyse; drogues intraveineuses; percutanée (piqûre accidentelle avec des aiguilles).
- ❖ **Périnatale** (transmission verticale fréquente mère → enfant).
- ❖ **Sexuelle** (homo et hétéro).



Facteurs de risque associés à l'infection de type HBV.

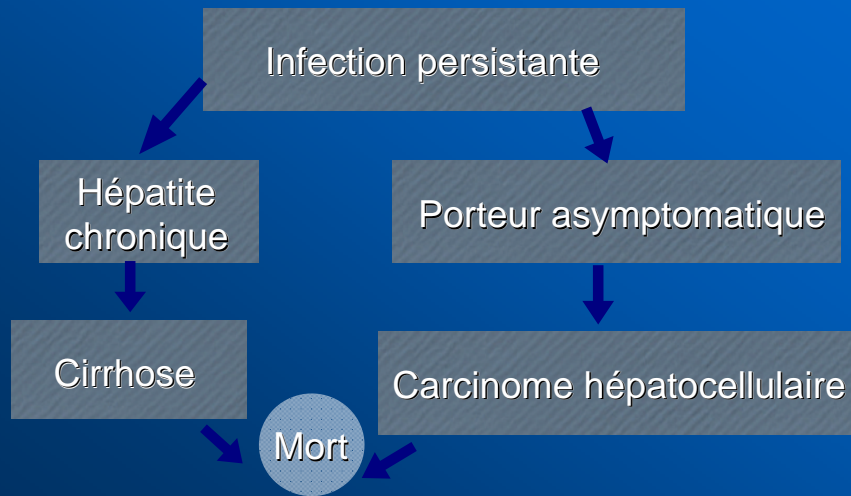
31

Évolution de l'hépatite B



32

Évolution de l'infection chronique au virus de l'hépatite B



33

Hépatites virales: Hépatite C

❖ Distribution géographique:

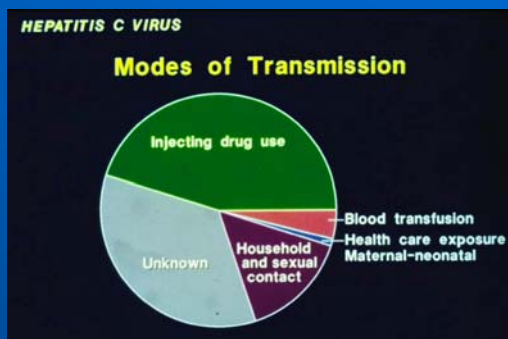
Partout.

❖ Transmission du virus:

Transmission parentérale et percutanée, surtout par drogues intraveineuses, par transfusions (avant 1991), par hémodialyse et par transmission sexuelle (15%).

❖ Infection aiguë asymptomatique avec guérison dans 15% et progression vers l'hépatite chronique dans 85% dont 20% évoluent vers la cirrhose pouvant mener au décès ou à un carcinome hépatocellulaire.

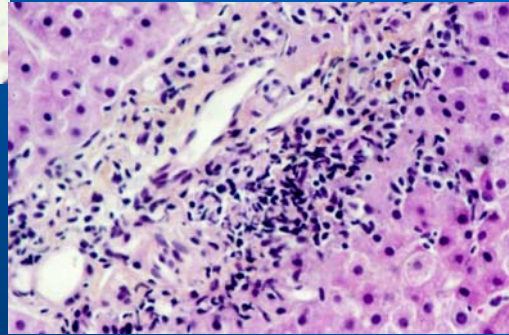
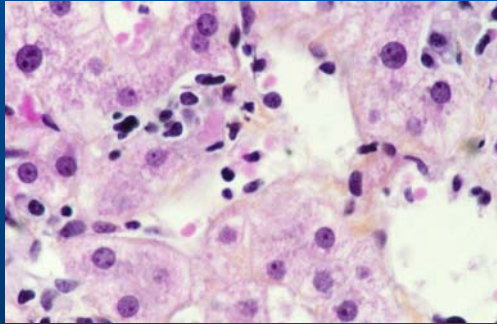
❖ Pas de vaccin à cause d'une instabilité génomique → variabilité antigénique.



34



Hépatites chroniques: B et C

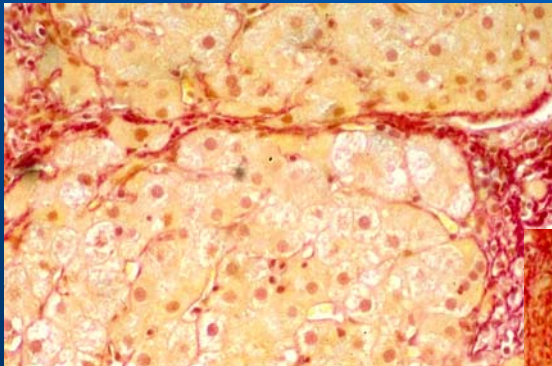


35

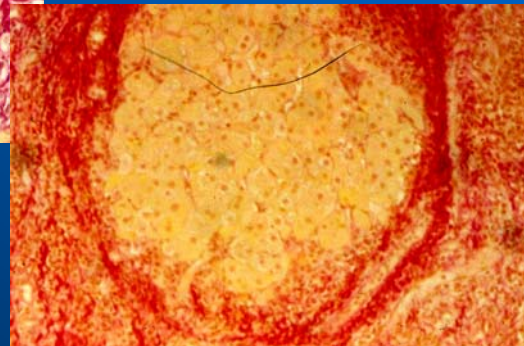


Hépatite chronique avec fibrose progressive

fibrose progressive précoce



fibrose progressive tardive



36

■ ■ ■ Manifestations des hépatites virales

- ❖ Toutes ces infections peuvent être:
 - Asymptomatiques (élévation des transaminases et présence d'anticorps antiviral).
 - Une hépatite fulminante (hépatites A et B).
 - Une hépatite aiguë (hépatites A et B). Infiltrat portal + intralobulaire. Dégénérescence ballonnisante. CA.
 - Une hépatite chronique (hépatites B et C). Infiltrat portal avec hépatite d'interface. Fibrose avec ponts. Infiltrat intralobulaire.

37

■ ■ ■ Symptomatologie de la phase aiguë de l'hépatite A ou B

- ❖ Phase prodromique: syndrome grippal (malaise, fièvre et fatigue générale), nausées, vomissements, anorexie, sensibilité au niveau du foie.
- ❖ Phase ictérique: adultes avec hépatite A. 50% des cas symptomatiques avec hépatite B. Il y a hyperbilirubinémie non conjuguée, mais aussi conjuguée → urines foncées. Prurit possible par rétention des sels biliaires.
- ❖ Phase de convalescence.
- ❖ Guérison spontanée ou passage à la chronicité.

38

Symptomalogie de la phase chronique de l'hépatite B ou C

- ❖ Symptômes et/ou augmentation des transaminases > 6 mois.
- ❖ Fatigue, anorexie.
- ❖ Sensibilité hépatique avec légère hépatomégalie.
- ❖ Prolongation du temps de prothrombine.
- ❖ Parfois hyperbilirubinémie et augmentation de la phosphatase alcaline.

39

Maladies alcoolo-nutritionnelles et cirrhoses

- ❖ **Causes:**
 - Alcool: cause principale de la maladie hépatique dans les pays occidentaux.
 - Diabète, obésité, hyperlipidémie: NAFL; NASH.

40

Lésions hépatiques

1. Stéatose.

- Accumulation de lipides → vésicules claires. Microvésiculaire → macrovésiculaire; centrolobulaire → diffuse. Foie gros, mou et jaune (hépatomégalie).
- Bilirubine et phosphatase alcaline légèrement augmentées.
- Fibrose autour des veines centrolobulaires → sinusoides.

41

Lésions hépatiques

1. Stéatose (suite).

- ❖ **Causes de la stéatose alcoolique:** L'alcool amène
 - un excès de NADH réduite → augmentation de l'énergie → diminution du catabolisme des acides gras et des glucides → augmentation des triglycérides du foie.
 - une diminution de la sécrétion des lipoprotéines.
 - une augmentation du catabolisme périphérique de la graisse → augmentation des triglycérides dans le sang.
- ❖ **Évolution de la stéatose alcoolique:**
 - Résolution si arrêt de l'alcool.
 - Si non → cirrhose
 - hépatite alcoolique aiguë pouvant mener à la cirrhose.

42

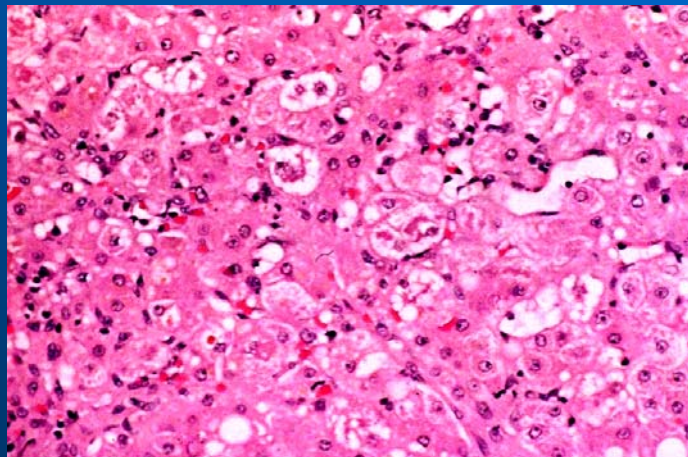
■ ■ ■ ■ Lésions hépatiques

2. Hépatite alcoolique aiguë.

- Gonflement des hépatocytes par rétention de lipides et d'eau.
- Corps de Mallory: inclusions cytoplasmiques éosinophiles.
- Nécrose ou dégénérescence d'hépatocytes, avec neutrophiles.
- Infiltrat de lymphocytes et macrophages (parenchyme; EP).
- Activation des cellules stellaires périsinusoïdales → fibrose.
- Activation des fibroblastes des espaces portes → fibrose.
- ❖ **Symptômes de l'hépatite alcoolique:**
 - Malaise, anorexie, amaigrissement, sensibilité du foie.
 - Augmentation de bilirubine et phosphatase alcaline.

43

■ ■ ■ ■ Stéatohépatite à corps de Mallory



44

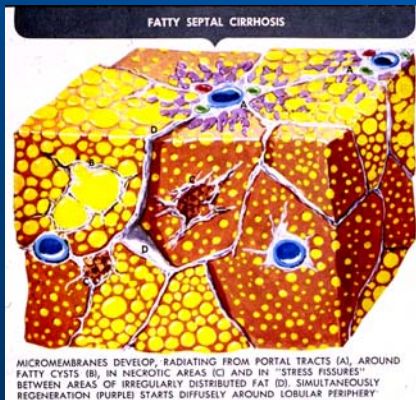
Lésions hépatiques

2. Hépatite alcoolique aiguë (suite).

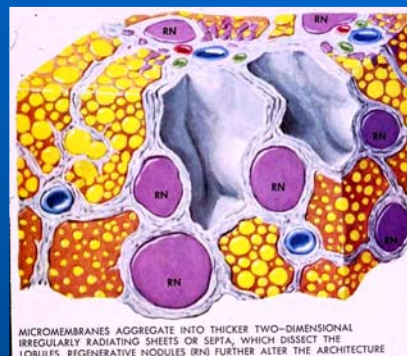
- ❖ **Causes de l'hépatite alcoolique:** l'alcool amène
 - une diminution du niveau de glutathion.
 - une augmentation du cytochrome 450 → augmentation des ROS.
 - une atteinte des mitochondries.
 - une augmentation de la peroxydation lipidique en se métabolisant en acétaldéhyde.
 - une malnutrition avec déficiences de vitamines.
 - l'atteinte des membranes et cytosquelette → nécrose cellulaire → arrivée des cellules inflammatoires.
- ❖ **Évolution:**
 - Si à répétition → évolution rapide vers la cirrhose. Décès possible.

45

Stéatohépatite évoluant vers la cirrhose



Photos tirées de Digestive system part III ,Netter, Ciba, XVII figure 6.



- ❖ Hépatite alcoolique.
- ❖ Stéatose hépatique.
- ❖ Oedème cellulaire.
- ❖ Corps de Mallory.
- ❖ Fibrose.
- ❖ Cirrhose micronodulaire.

46

Lésions hépatiques

3. Cirrhose alcoolique.

- Gros foie jaunâtre → petit foie brunâtre.
- Ponts fibreux entre les espaces portes et entre les zones centrolobulaires et les espaces portes.
- Régénérescence hépatocytaire → micronodules → macronodules → aspect clouté de la surface du foie.
- Augmentation des bandes fibreuses, parfois nécrose ischémique des nodules → grandes zones de tissu fibreux cicatriciel.

❖ Symptômes de la cirrhose alcoolique:

- **Généraux:** malaise, faiblesse, amaigrissement, anorexie.
- Diminution des globulines. Diminution de l'albumine → oedème.
- Diminution des facteurs de coagulation.
- Augmentation des transaminases, bilirubine, phosphatase alcaline.
- Hypertension portale.

47

Cirrhose hépatique

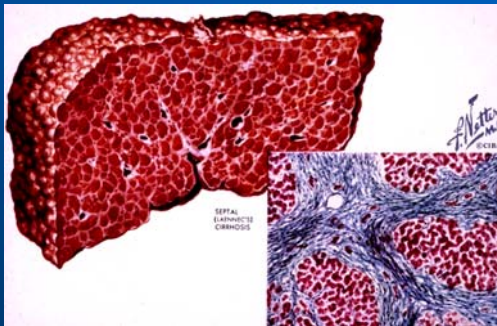
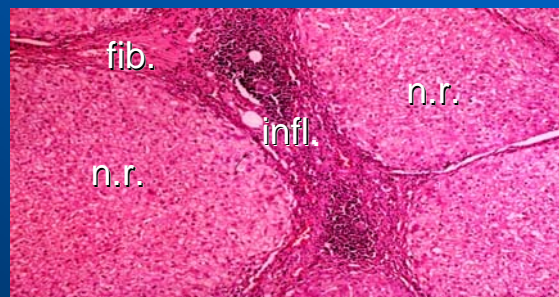


Photo tirée de Digestive system part III ,Netter, Ciba,XVII figure 18.



48



Cirrhose hépatique

❖ Hypertension portale:

- Basée sur la loi de Ohm. Pression = débit x résistance.

Le débit sanguin dans le foie est considérable (1 350 cc / min. apportés par l'artère hépatique et la veine porte) et équivaut à 27% du débit cardiaque.

- Pression normale du système veineux porte: 5-10 mm Hg.

Normalement, il y a 1 à 4 mm Hg de différence entre la pression sanguine à l'entrée du foie et à la sortie (gradient porto-cave).

- **Hypertension portale:** Gradient porto-cave > 5 mm Hg.

49



Cirrhose hépatique

❖ Causes de l'hypertension portale:

- **Pré-hépatique (infrahépatique).** Ex. Compression portale par adénopathie (gros ganglions); thrombose de la veine porte.
- **Intra-hépatique:** Ex. Cirrhose: résistance au flot sanguin par la fibrose périsinusoïdale et compression des veines centro-lobulaires par la fibrose et les nodules de régénération.
- **Post-hépatique (sus-hépatique).** Ex. Obstruction des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari); insuffisance cardiaque droite.

50

Cirrhose hépatique

❖ Physiopathologie des conséquences de l'hypertension portale:

- Circulation collatérale avec formation des shunts porto-systémiques.
Ex. Varices oesophagiennes (avec risque de rupture); hémorroïdes; caput medusae.
- Splénomégalie et hypersplénisme: destruction et séquestration des globules rouges, plaquettes, neutrophiles.
- Altérations circulatoires intestinales avec augmentation de pression dans les capillaires intestinaux → stase sanguine → oedème de la paroi → ascite.

51

Hypertension portale

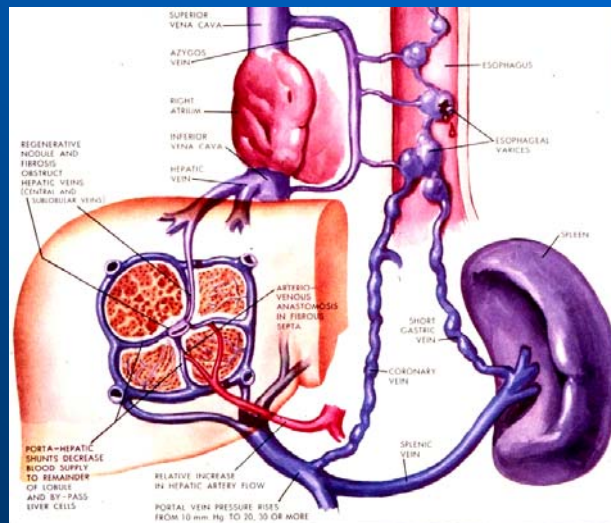


Photo tirée de Digestive system part III ,Netter, Ciba,XVII figure 7.

52

Cirrhose hépatique

❖ Complications de l'hypertension portale:

- Hémorragies digestives, surtout par rupture des varices œsophagiennes → pouvant provoquer une hyperammoniémie et une encéphalopathie hépatique.
- **Ascite**: venant de la paroi intestinale.
venant du foie: hypertension dans les sinusoides et provoquant :
 - augmentation de liquide dans l'espace de Disse
→ lymphatiques hépatiques dont la capacité de transporter la lymphe est dépassée.
 - écoulement de liquide à partir de la surface hépatique.
- Biodisponibilité augmentée des médicaments: à cause des shunts, les médicaments évitent le passage dans le foie où ils sont normalement catabolisés.

53

Cirrhose alcoolique

❖ Évolution de la cirrhose alcoolique:

- Insuffisance hépatique avec coma.
- Hémorragie gastrointestinale massive.
- Infection intercurrente (patients prédisposés à faire des infections).
- Syndrome hépatorénal après une crise d'hépatite alcoolique.
- Carcinome hépatocellulaire (3 à 6%).

54



Cirrhoses

4. Classification des cirrhoses:

- Cirrhose alcoolique: 60 à 70%.
- Cirrhose post-nécrotique: post hépatite virale ou hépatite auto-immune.
- Cirrhose biliaire primaire; cirrhose biliaire secondaire à lithiase, tumeur des voies biliaires ou du pancréas, atésie des voies biliaires; cholangite sclérosante primaire.
- Hémochromatose héréditaire ou secondaire (fer).
- Maladies métaboliques chez l'adulte (ex. maladie de Wilson) et l'enfant (ex. tyrosinémie).
- Cirrhose cryptogénique (10% à 15%): cause inconnue, mais la plus fréquente serait la NAFL-NASH.

55



Cirrhose post-nécrotique

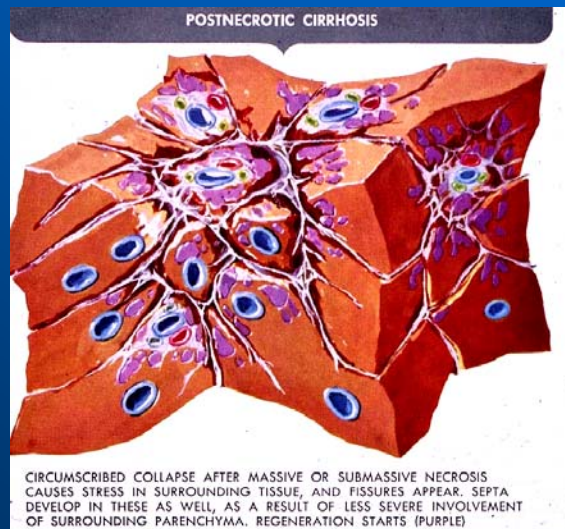


Photo tirée de Digestive system part III ,Netter, Ciba, XVII figure 6.

56

Cirrhose biliaire

- ❖ de type primaire;
- ❖ de type secondaire.



Photo tirée de Digestive system part III ,Netter, Ciba, XVII
Figure 22.

57

Réactions médicamenteuses et toxiques

1. Réactions médicamenteuses.

- Cause fréquente d'hépatite aiguë, rarement chronique et pouvant évoluer vers la cirrhose.
- **Mécanismes.**
 - **Intrinsèque:** prévisible avec toxicité directe dépendant de la dose (ex. Suicide à l'acétaminophène).
 - **Idiosyncrasique:** imprévisible, selon une susceptibilité individuelle et dû à un mécanisme immunologique (ex. Sulfamides, antibiotiques).

2. Lésions toxiques.

- Intoxication par des champignons (amanite phalloïde), des solvants industriels, certaines herbes médicinales, alcool.

58



Réactions médicamenteuses et toxiques

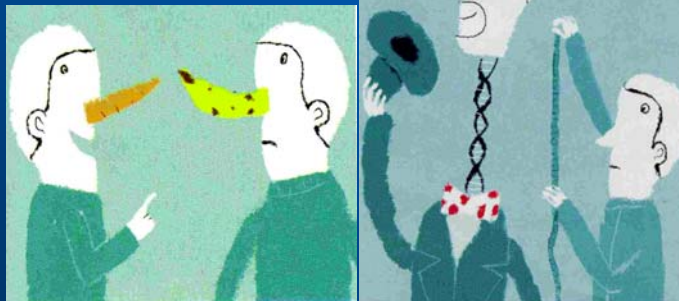
3. Lésions morphologiques.

- **Stéatose microvésiculaire** : tétracycline, AAS, acide valproïque.
- **Stéatose macrovésiculaire**: alcool, corticostéroïdes.
- **Nécrose centrolobulaire**: acétaminophène, halothane, CCL4.
- **Nécrose massive**: acétaminophène, halothane, isoniazid, amanite phalloïde.
- **Hépatite, aiguë et chronique**: méthylidopa, isoniazid.
- **Fibrose-cirrhose**: alcool, méthotrexate.
- **Cholestase**: chlorpromazine, contraceptifs oraux.

59



- ❖ Le contrôle des gènes varie beaucoup d'une personne à l'autre et ces variations joueraient un rôle majeur dans la réaction aux divers produits et médicaments.
- ❖ Un peu plus, un peu moins et la maladie pointe son nez.



BONNE ÉTUDE!

60