

UE3 – Appareil digestif
Ronéotypeur : Tristan Goudou
Ronéoficheur : Waqar Muhammad
Professeur : Nicolas Poté

Cours 22 : Anatomo-pathologie – Pathologies hépatiques

Le Dr Paradis n'ayant pas pu assurer le cours, c'est le Dr Nicolas Poté qui s'en est chargé. Il semble avoir moins détaillé le diaporama (qui est le même que l'année dernière) mais vous trouverez en italique au sein de la ronéo quelques points non évoqués qui paraissaient importants, utiles ou intéressants. La ronéo sera relue par le professeur et nous vous tiendrons au courant des éventuels errata.

Plan du cours

I. Architecture hépatique normale

- A. Organisation : apports et drainage
- B. Structure à l'échelle microscopique
 - 1) Le lobule hépatique
 - 2) L'espace porte
- C. Principales fonctions hépatiques

II. Les cellules du foie, voies biliaires

- A. Les hépatocytes
- B. Sinusoïdes et espace périsinusoïdal
- C. Voies biliaires

III. Principales lésions dans les maladies du foie

- A. Hépatite aiguë
 - 1) Les facteurs en cause
 - 2) Mort cellulaire
 - 3) Inflammation
- B. Hépatite chronique
 - 1) Les facteurs en cause
 - 2) Inflammation
 - 3) Fibrose
- C. Cirrhose
- D. Le carcinome hépatocellulaire (CHC)
- E. Les autres maladies du foie

Autres lésions histologiques essentielles

- Stéatose
- Stéato-hépatite
- Cholestase

I. Architecture hépatique normale

A. Organisation : apports et drainage

Le professeur n'a pas insisté sur cette partie d'anatomie « de base » qu'on a pu aborder dans d'autres cours.

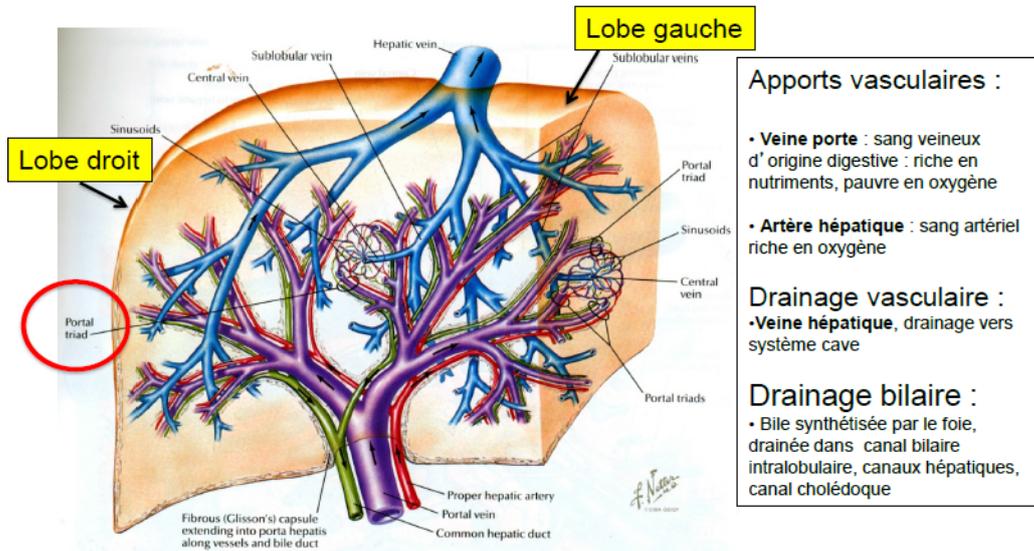
Le foie est constitué de deux lobes, un droit et un gauche.

Concernant sa vascularisation, elle est prise en charge par **les vaisseaux afférents** au niveau du **hile** :

- la **veine porte**, qui se divise en deux branches portales droite et gauche,
- Suivie parallèlement par **l'artère hépatique propre**

Les voies biliaires passent également par le hile mais le transport de la bile se fait dans un **sens opposé** au sang circulant dans les autres vaisseaux, ce sont des vaisseaux efférents. La bile est conduite vers l'extérieur du foie par l'intermédiaire **des canalicules biliaires** puis des **conduits hépatiques droit et gauche** et finalement du **conduit hépatique commun** qui rejoint le **canal cholédoque** (formé en association avec le conduit cystique) abouché au duodénum. Attention, ce sont les hépatocytes qui forment la bile alors que les conduits biliaires servent à la transporter

Pour ce qui est des **vaisseaux efférents**, qui drainent le foie, leur organisation se fait ainsi : des **sinusoïdes** (capillaires fenêtrés) circulent entre les travées hépatocytaires puis donnent 3 **veines hépatiques** (droite, médiane et gauche) qui se jettent dans **la veine cave inférieure** et la fin du trajet se fait au niveau du cœur droit.

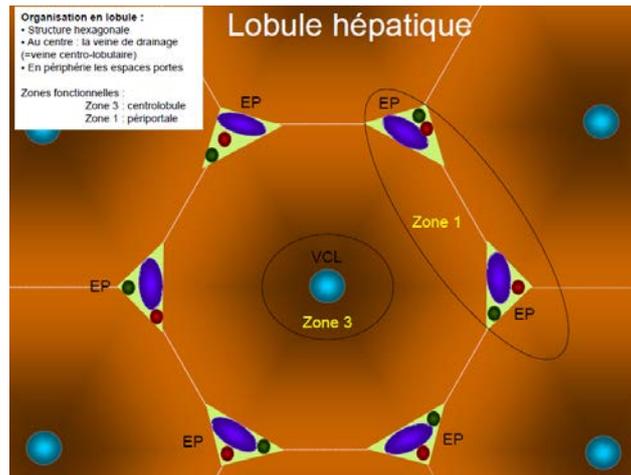


Division par dichotomie depuis le pédicule hépatique vers la périphérie

B. Structure à l'échelle microscopique

1) Le lobule hépatique

Au niveau histologique, on se place au niveau d'un **lobule hépatique hexagonal**, unité fonctionnelle du foie. Celui-ci est centré par **une veine centro-lobulaire** et possède **un espace porte** à chacun des sommets de l'hexagone.



On distingue trois zones, chacune composée d'hépatocytes remplissant des fonctions précises. De la périphérie vers le centre, on a :

- **La zone 1** périportale, soit les triades
- **La zone 2**, qui est plus intermédiaire qu'autre chose
- **La zone 3** centrolobulaire, centrée par la veine centrolobulaire (VCL) qui est une veine de drainage et entourée notamment par des hépatocytes comportant le cytochrome P450 qui a un rôle majeur dans le métabolisme de bon nombre de médicaments.

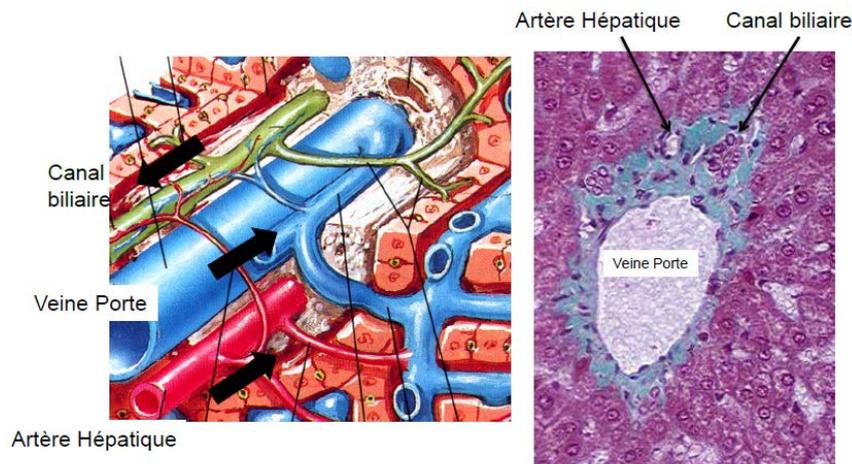
Les hépatocytes du lobule s'organisent en travées et se trouvent autour de ces structures veineuses, profitant ainsi d'un vaste réseau pour recueillir leurs nutriments.

Le sang apporté aux cellules du foie est **un sang artério-veineux mêlé** du fait des prolongements des branches de l'artère hépatique qui se jettent dans les sinusoides.

Les voies biliaires les plus distales sont **les canalicules biliaires** qui cheminent eux aussi entre les travées hépatocytaires et transportent la bile vers l'espace porte.

2) L'espace porte

Au niveau d'**un espace porte**, se trouve **une triade** composée d'une branche de l'artère hépatique, d'une branche de la veine porte et d'une branche du conduit biliaire. Cette formation, qui peut varier en taille, se retrouve au sein de l'intégralité du parenchyme et s'agence au sein d'un tissu de collagène (coloré en vert au trichrome de Masson).



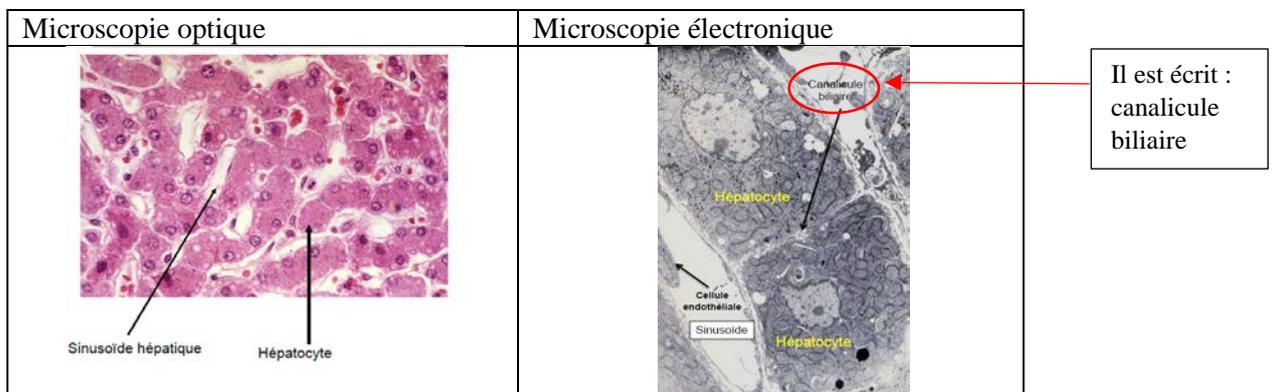
C. Principales fonctions hépatiques

- **Synthèse de protéines** telles que l'albumine, les facteurs de la coagulation, les lipoprotéines ou encore les protéines de l'inflammation (la CRP par exemple qui signe un syndrome inflammatoire).
- **Synthèse de cholestérol et métabolisme des acides gras**
- **Métabolisme des glucides** (néoglucogenèse, glycogenèse, stockage de glycogène)
- **Epuration**, qui est un facteur très important et permet la défense contre **toxiques et agents bactériens** (on parle de clairance bactérienne)
- **Biotransformation des xénobiotiques**
- Synthèse et élimination de **la bile**

II. Les cellules du foie et les voies biliaires

A. Les hépatocytes

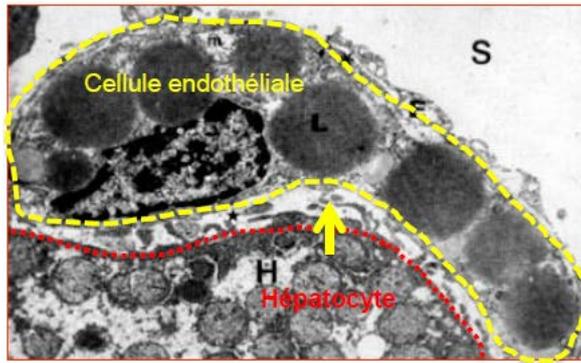
Avec une proportion de **90%**, l'hépatocyte est la cellule majoritaire du foie. En plus de ses capacités de synthèse (vues précédemment), ses capacités de **régénération** en font une cellule intéressante face aux agressions toxiques, virales ou médicamenteuses que le foie peut subir.



L'hépatocyte est une **cellule polarisée**, avec un **pôle vasculaire** au contact du sinusoides et un **pôle biliaire** au contact du canalicule biliaire.

B. Sinusoides et espace périsinusoïdal

Entre les hépatocytes et les sinusoides se trouve un espace plutôt mince et logiquement appelé espace périsinusoïdal (ou espace de Disse) contenant des **cellules étoilées**.



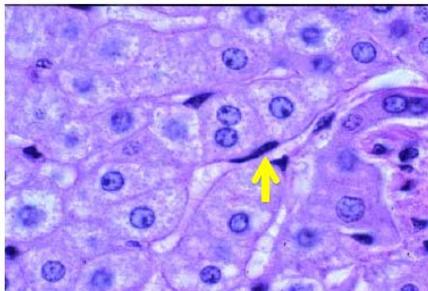
Microscopie électronique: Le S localise le sinusoïde, le H l'hépatocyte et la flèche jaune la cellule étoilée

A l'état basal, celles-ci stockent de la vitamine A que l'on peut identifier par son aspect optiquement vide au microscope. En revanche, à la suite d'une agression chronique (quelle qu'elle soit), la cellule étoilée subit **une transformation phénotypique** en **myofibroblaste** producteur de collagène se déversant dans l'espace péri-sinusoïdal. Ceci en fait une actrice majeure de **la fibrogénèse** et par extension de la fibrose lorsque l'agression ne peut être maîtrisée.

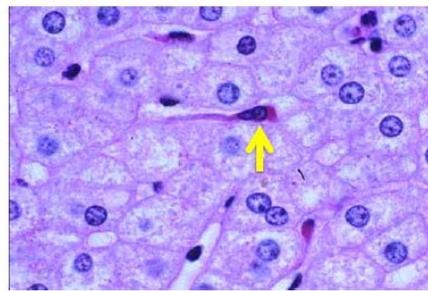
L'évolution de ce phénomène sur plusieurs semaines ou plusieurs mois mène à l'apparition d'hépatopathies chroniques fibrosantes pouvant aller jusqu'à la cirrhose.

Les cellules de Kupffer quant à elles sont les cellules phagocytaires du foie. Elles sont intra-luminales et exercent leur rôle de déterction sur les agents pathogènes ainsi que les débris cellulaires.

Enfin, **les cellules sinusoidales** sont les cellules endothéliales tapissant les sinusoides.

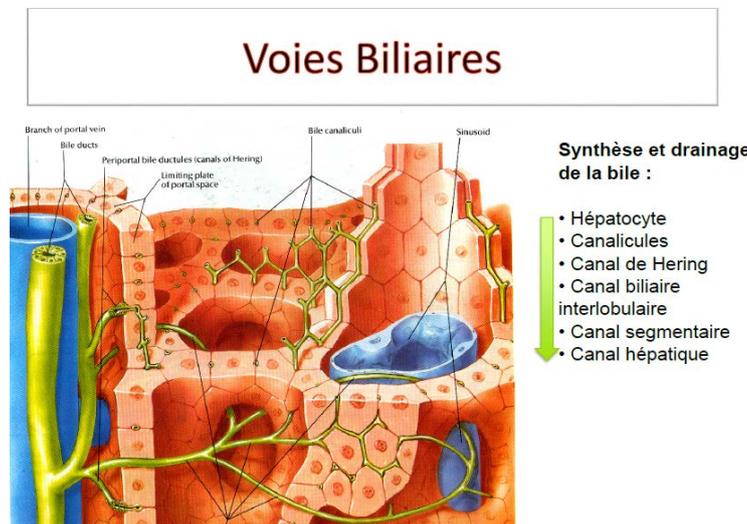


C. Endotheliales



C. de Kupffer (macrophages)

C. Voies biliaires

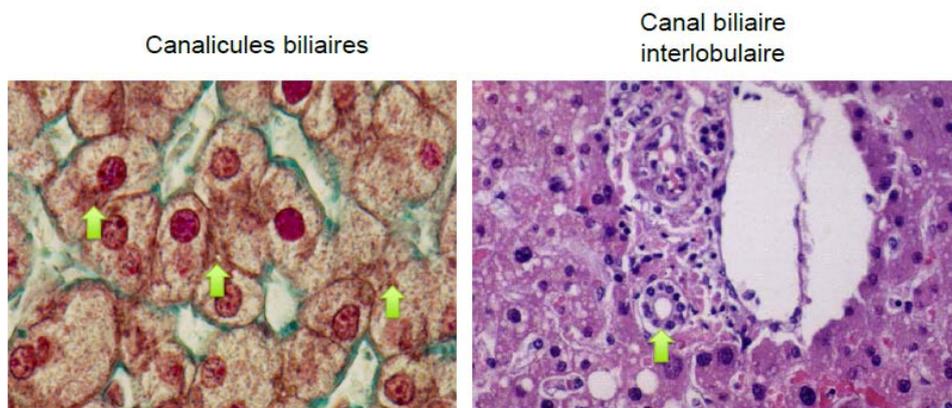


La systématisation des voies biliaires se présente telle que nous le montre ce schéma mais on peut y ajouter quelques précisions cependant.

Tout d'abord, les **canalicules** forment **un maillage** entre les travées hépatocytaires avant de rejoindre **un canal de Hering** qui se trouve à proximité d'un espace porte et abrite **des cellules souches hépatiques**.

On rappelle que les hépatocytes sont responsables de la production de bile alors que les canaux en assurent le transport et produisent des électrolytes la fluidifiant.

En microscopie électronique, le canalicule biliaire est encadré entre deux hépatocytes, il n'a pas de paroi propre.



En microscopie optique, il n'est observable qu'en situation de cholestase (non physiologique) contrairement aux canaux biliaires interlobulaires au niveau des espaces portes.

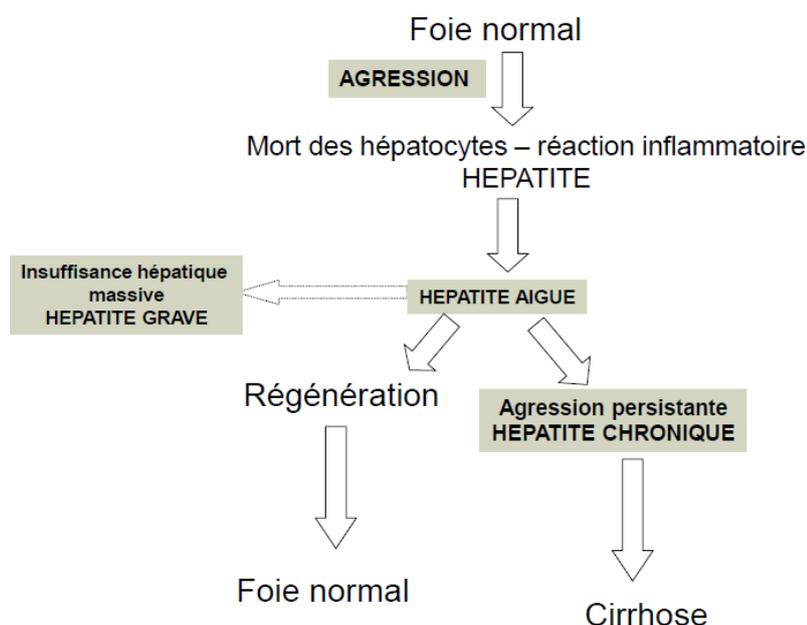
Les canaux biliaires interlobulaires ont leur propre paroi, qui est composée de cholangiocytes.

III. Principales lésions dans les maladies du foie

Afin d'étudier les diverses agressions au niveau du foie, **la biopsie hépatique** est un outil très utile. Elle est réalisée par un hépatologue ou bien un radiologue lorsqu'un guidage (qui peut se faire en échographie ou en radiographie) est nécessaire. La nécessité d'un guidage sera évaluée en fonction de la présence ou non de nodules à ponctionner, c'est-à-dire d'une zone précise à atteindre.

Le fragment prélevé à l'aiguille est petit, 15 à 20 mm de longueur pour 1 mm de largeur en moyenne. Il est ensuite fixé, inclus en paraffine, des coupes sont réalisées, colorées pour permettre l'analyse antomo-cyto-pathologique.

Genèse des pathologies inflammatoires hépatiques



Exposé à divers agents, que nous développerons plus tard, le foie connaît des dommages conduisant à une nécrose hépatique responsable d'une inflammation du foie : l'hépatite.

A. Hépatite aiguë

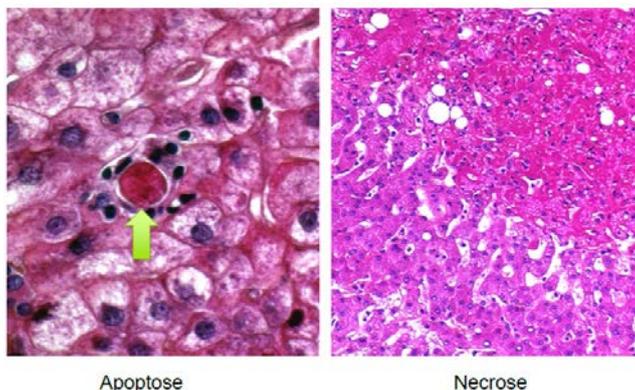
1) Les facteurs en cause

Les infections virales par les **virus A, B, C et E**, **des médicaments**, l'alcool ou encore **des pathologies auto-immunes** peuvent conduire à une hépatite aiguë. A noter que les facteurs en gras peuvent être responsables d'une forme plus importante dite massive ou grave qui s'installe rapidement (ce n'est pas une forme chronique). Parmi les médicaments par exemple, le paracétamol est une des causes d'hépatite fulminante les plus en vue *notamment dans le cadre de tentatives de suicide au paracétamol*.

2) Mort cellulaire

Tout d'abord, il faut dire que la gravité du tableau clinique de l'hépatite est bien souvent liée à l'importance des lésions histologiques.

Dans l'hépatite aiguë, la mort cellulaire intervient soit par **apoptose** soit par **nécrose**.



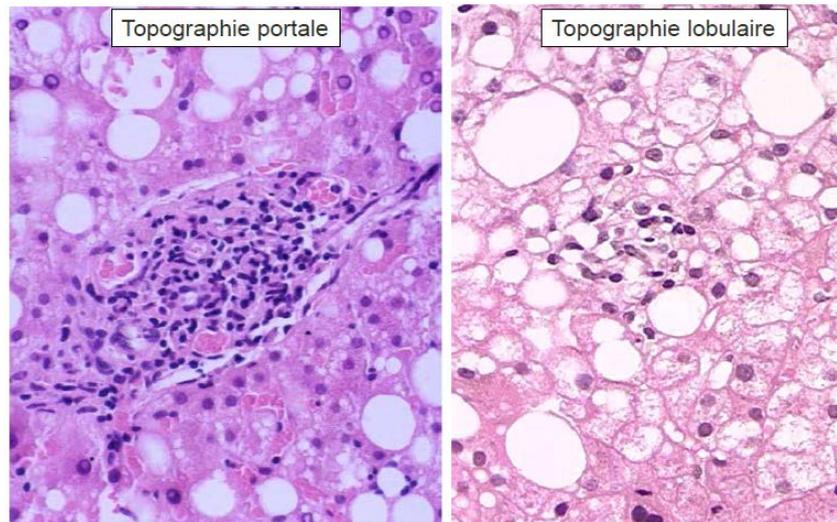
Sur le schéma de gauche, on voit un hépatocyte qui se rétracte et qui est entouré de cellules inflammatoires. Il est en apoptose et prend la dénomination de corps de Councilman.

Sur le schéma de droite en revanche, on peut observer une lyse cellulaire qui conduit à la libération du contenu hépatocyttaire. La partie en rose plus foncé, que l'on voit sur la droite du schéma, représente ce magma cellulaire de cellules nécrosées.

De plus, l'extension de la nécrose peut soit être **focale**, et intéresser un petit groupe d'hépatocytes, soit être **confluente**, et s'étendre à des régions entières d'un lobule voire même à un lobule entier.

3) Inflammation

La mort des hépatocytes entraîne une inflammation souvent **non spécifique** (*lymphocytes, macrophages, PNN, PNE plasmocytes*) au sein du tissu. L'inflammation est caractérisée de différentes façons sur les lames, au niveau de sa topographie et des cellules mises en jeu.



D'une part, on observe une inflammation de **topographie portale** avec la présence de nombreux « points plus foncés » au centre de l'image. Ces éléments sont en fait des **lymphocytes** présents ici en très grande quantité et souvent témoins d'une hépatite virale.

D'autre part, on observe une inflammation lobulaire illustrée par **un granulome épithélioïde inflammatoire**.

(Sur les coupes, les structures circulaires blanches sont des vacuoles de triglycérides optiquement vides retrouvées dans la stéatose hépatique).

Enfin, comme dit plus haut, il existe des hépatites dites graves qui se caractérisent par une extension importante des lésions histologiques

B. L'hépatite chronique

A la suite d'une agression portée sur le foie, deux conséquences majeures, dépendantes de la gestion de cette agression, sont possibles. Soit l'organisme réussit à maîtriser l'agresseur et le foie peut retrouver une architecture normale soit il échoue, l'hépatite devient chronique et nous allons voir ce que cela implique.

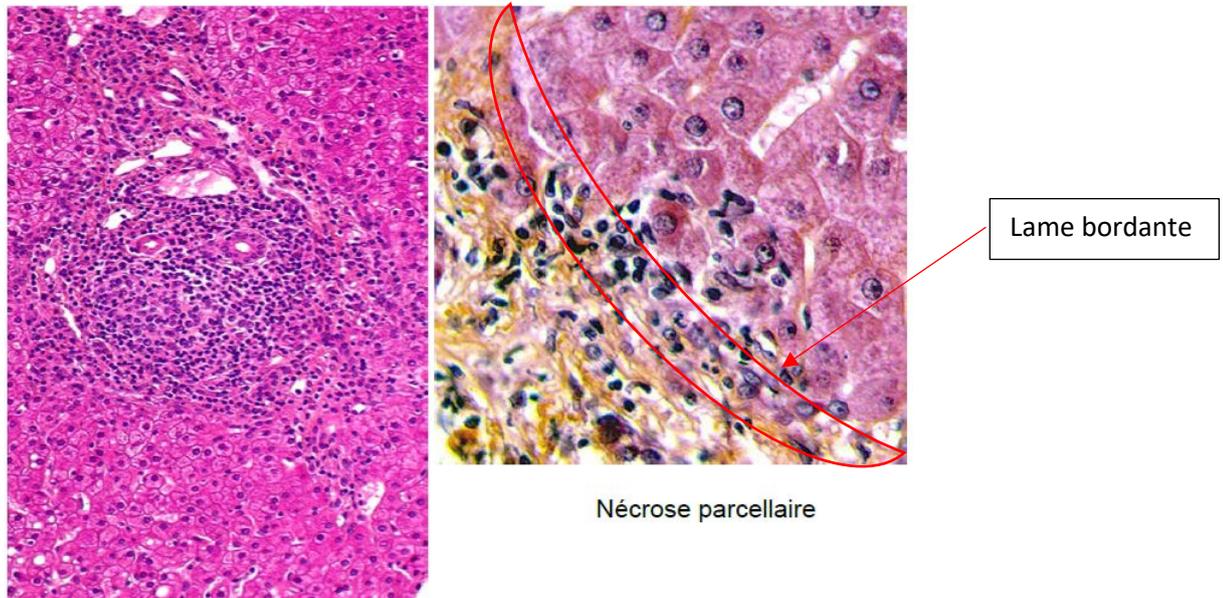
1) Les facteurs en cause

On retrouve des facteurs évoqués pour la maladie aiguë (alcool, auto-immunité) mais également une électivité pour certains virus (**B et C**) ou encore une cause propre à la pathologie chronique (le

syndrome métabolique). **Le syndrome métabolique** (qui, on le sait, se définit par l'association d'une surcharge pondérale, une insulino-résistance, une dyslipidémie, une HTA) a un rôle de plus en plus important dans l'apparition de l'hépatite chronique. Cette dernière peut, finalement, évoluer jusqu'à la cirrhose.

2) Inflammation

Les cellules inflammatoires que l'on rencontre sont toujours les mêmes, avec tout de même une part plus importante de **cellules mononuclées** (lymphocytes et macrophages) caractéristiques de la chronicité de l'inflammation.



L'inflammation peut être **portale, péri-portale** ou **lobulaire**.

Sur la coupe de gauche, on se trouve dans un cas d'**inflammation portale** avec une grosse affluence de lymphocytes qui agressent les hépatocytes d'une zone appelée **la lame bordante**. Cette lame bordante est normalement bien délimitée et est la première rangée située au contact de l'espace porte. Ici, sur la coupe de droite à plus fort grossissement, on a plus de mal à discerner la lame bordante du fait de la destruction des hépatocytes : il s'agit d'une **nécrose parcellaire péri-portale**.

3) Fibrose

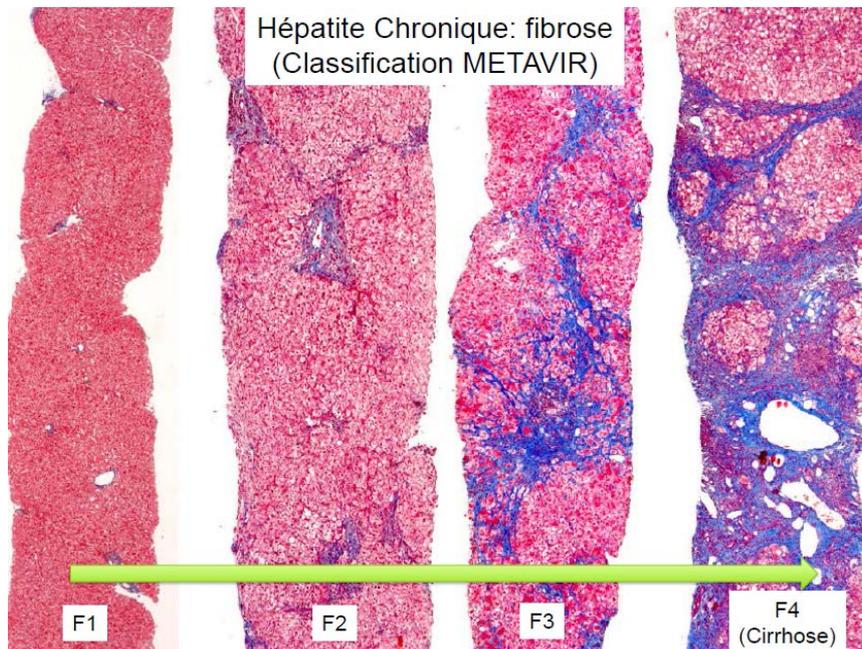
La fibrose est la conséquence de l'inflammation chronique et ainsi différencie l'hépatite chronique de l'hépatite aiguë.

Comme nous l'évoquions précédemment, **les cellules étoilées du foie** vont jouer un rôle majeur dans **la fibrogenèse** en se transformant en **myofibroblastes** sous l'impact des agressions. *Il existe également d'autres cellules fibroblastiques déjà présentes dans l'espace porte.*

De plus, **cytokines et facteurs de croissance** vont être présents d'une part suite à « l'ouverture » des cellules nécrotiques et d'autre part suite à leur sécrétion par les cellules de l'inflammation. La production de **matrice extracellulaire (MEC)**, avec **le collagène** en chef de file, est ainsi favorisée.

Ce processus de fibrose est **lentement évolutif** et passe par différents stades (que l'on décrira plus tard dans la physiopathologie de la cirrhose). La fibrose commence donc au niveau de l'espace porte puis évolue pour donner **des ponts fibreux** qui, une fois nombreux, créent des **nodulations du parenchyme**. L'état ultime est **la cirrhose**.

Une classification a été mise en place pour caractériser l'avancement de la fibrose dans l'hépatite chronique virale: la **classification METAVIR** (à retenir selon le professeur car elle sera sûrement évoquée dans d'autres cours du module).



Le stade F0/F1 qualifie un foie normal. Au **stade F2**, on observe la fibrose portale initiale ainsi que quelques ponts fibreux qui lient les différentes structures vasculaires entre elles. **Le stade F3** est un état évolué du stade 2 (logique) avec les mêmes éléments plus largement disséminés (à noter que le collagène est coloré en bleu sur la coupe en couleurs, plus foncé sur la coupe N et B). Enfin **le stade F4** décrit la cirrhose, qui se caractérise par la présence de bandes fibreuses annulaires délimitant des nodules parenchymateux. Le parenchyme hépatique est donc mutilé et son organisation est rompue.

C. La cirrhose

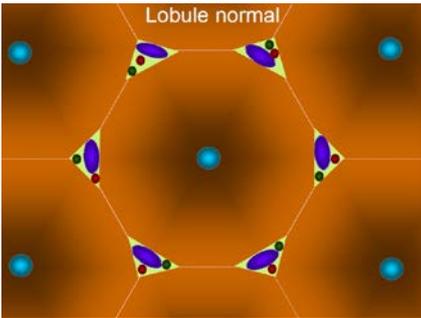
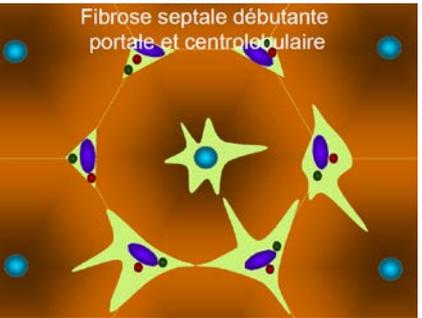
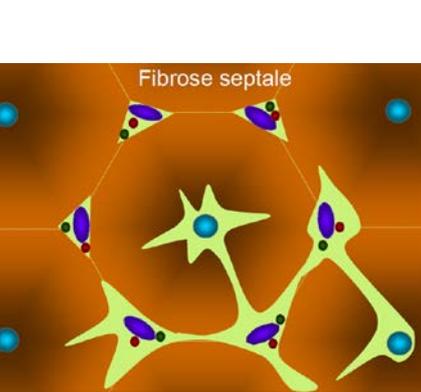
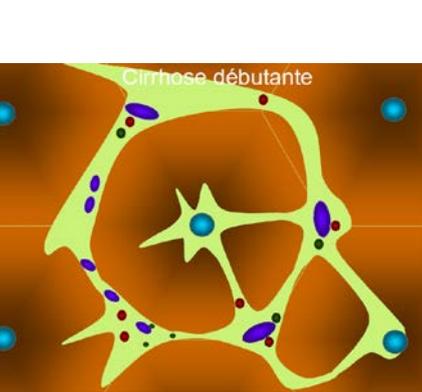
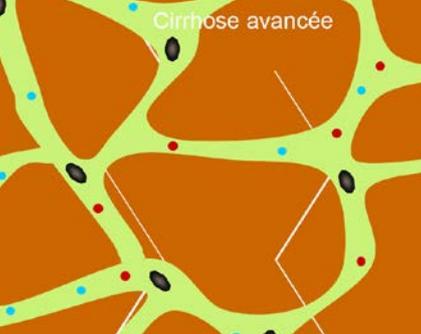
L'OMS définit la cirrhose comme étant une fibrose annulaire mutilante avec une organisation nodulaire des hépatocytes.

La cirrhose résulte des affections chroniques déjà citées, c'est-à-dire virus B et C, alcool, maladies vasculaires, biliaires et métaboliques.

Du fait de la destruction du parenchyme hépatique, la communication vasculaire entre la veine porte et la veine (sus-)hépatique ne se fait plus, on parle de **bloc portal**. Ce dernier est responsable de la production d'ascite (transsudat abdominal) ainsi que de varices oesophagiennes qui peuvent donner une hémorragie digestive.

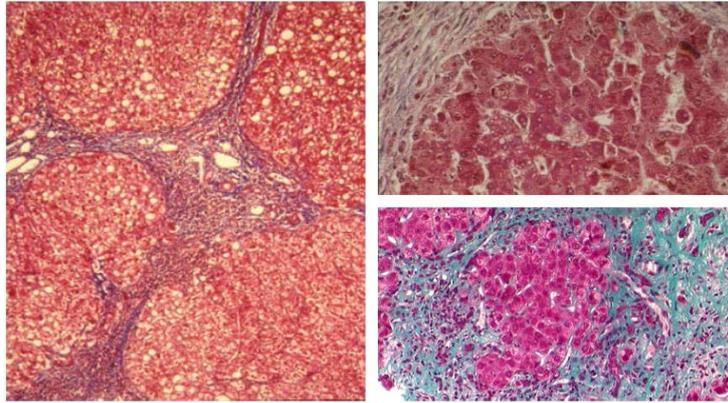
L'insuffisance hépatocellulaire est une autre conséquence de la cirrhose du fait de la nécrose largement diffusée qui rend le foie incapable d'assurer ses capacités de synthèse.

Enfin, on dit que la cirrhose est **un état précancéreux** car la régénération induite est source d'une accumulation de mutations au sein des hépatocytes qui à terme vont former **un carcinome hépatocellulaire** (CHC). 90% des CHC se développent sur une cirrhose.

1) Lobule normal	2) Fibrose septale débutante portale et CL
	
3) Fibrose septale	4) Cirrhose débutante
	
5) Cirrhose avancée	<p>Dans la cirrhose avancée, on peut observer des néovaisseaux</p> <p>CL : centrolobulaire</p>
	

Macroscopiquement, certaines lésions cirrhotiques permettent d'en déduire la cause.

- **La cirrhose alcoolique** : elle est d'aspect micronodulaire avec en blanc la fibrose et en beige les cellules hépatocytaires résiduelles.
- **La cirrhose virale** : surface pourvue de gros nodules.
- **La cirrhose biliaire** : le foie est vert en raison de la destruction des voies biliaires, qui laissent ainsi la bile se répandre au sein du foie et créer cet état cholestatique.

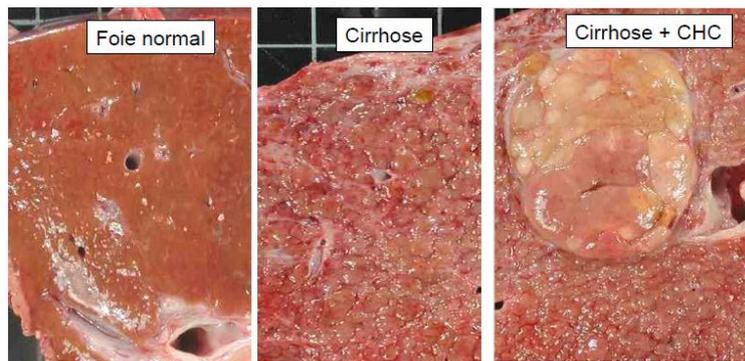


En histologie, on peut voir des nodules hépatiques, de la fibrose (en violet = plus foncée) qui mutile le parenchyme ainsi que de la néoangiogenèse et de l'inflammation.

D. Le carcinome hépatocellulaire (CHC)

Le CHC est la complication majeure de la cirrhose (que l'on a qualifiée d'état précancéreux).

80 à 90% des CHC se développent à partir d'une cirrhose. Avec ces trois observations macroscopiques, on voit un foie homogène lorsqu'il est normal (image 1), puis l'apparition d'un gros nodule sur un foie cirrhotique (entre les images 2 et 3).



E. Les autres maladies du foie

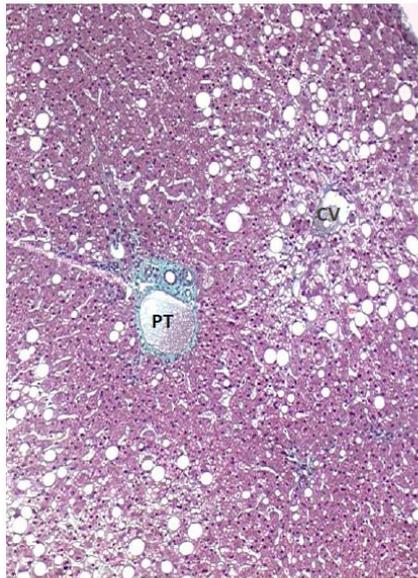
- **Le syndrome métabolique** : Obésité, diabète de type 2, hypertension artérielle, dyslipidémie. En histologie, on retrouve de la stéatose qui peut évoluer en stéato-hépatite (aussi appelée NASH pour Non-Alcoholic Steato-Hepatitis)
- **Les maladies de surcharge** : l'hémochromatose qui est une surcharge en fer et la maladie de Wilson qui est une surcharge en cuivre. Ce sont des maladies d'origine génétique.
- **Les maladies génétiques** : déficit en alpha-antitrypsine par exemple.
- **Les maladies biliaires** : la cholangite biliaire primitive (CBP) ou la cholangite sclérosante primitive (CSP) qui sont des maladies auto-immunes.
- **Les maladies vasculaires** : la maladie de Budd Chiari, qui est une maladie thrombo-embolique rare des veines sus-hépatiques.
- **Les tumeurs** bénignes et malignes primitives

Autres lésions histologiques élémentaires

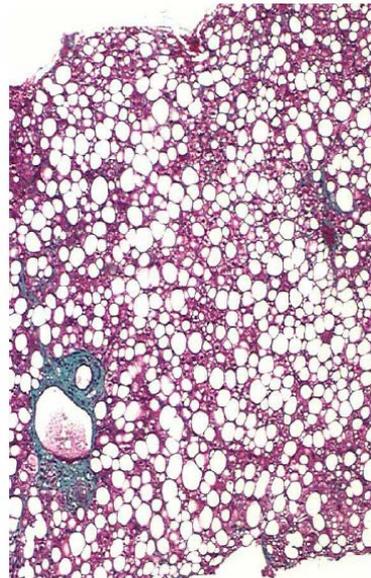
➤ La stéatose :

C'est une affection fréquente, on la retrouve dans un contexte de syndrome métabolique ou de foie alcoolique. C'est une accumulation de **triglycérides** dans les hépatocytes. De ce fait, au microscope, on diagnostique la stéatose par la présence de vacuoles optiquement vides dans le cytoplasme des hépatocytes (alors que le noyau est repoussé en périphérie).

Il existe **une gradation** de la stéatose qui repose sur la proportion d'hépatocytes remplis de triglycérides, plus elle est étendue et plus le grade est important.



Steatose Grade 2 (systematization zone 3)



Steatose Diffuse, grade 3

Grade 2 : systématisation autour de la veine centrolobulaire puis diffuse pour devenir Grade 3 dans lequel plus de 2/3 des hépatocytes sont touchés.

La stéatose peut être macro- ou micro-vésiculaire. Il s'agit d'une lésion bénigne.

➤ La stéato-hépatite :

Elle associe de la stéatose avec de l'inflammation, une clarification (ou ballonnisation) hépatocytaire (hépatocytes gonflés = signe de souffrance) avec des lymphocytes autour.

Elle peut évoluer vers une fibrose particulière (qui démarre de la veine centrolobulaire puis moule les sinusoides en formant un maillage) caractéristique puis une cirrhose. **Des corps de Mallory** sont plus ou moins présents. Ce sont des filaments de kératine, surtout vus dans une étiologie alcoolique. L'aspect histologique n'étant pas spécifique, la clinique est importante dans la pose du diagnostic

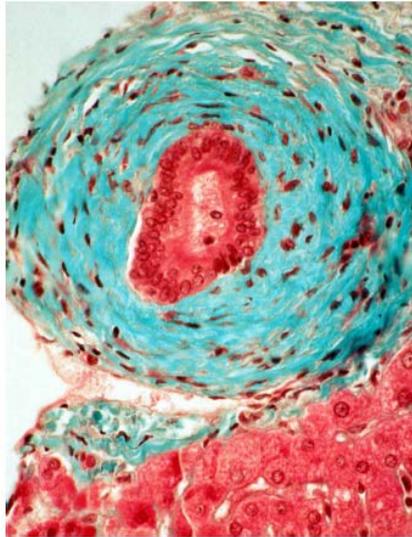
➤ La cholestase :

C'est une accumulation intra-hépatique de bile révélée **cliniquement** par un prurit et un ictère et **biologiquement** par une élévation de la bilirubine, de la phosphatase alcaline et des Gamma- GT.

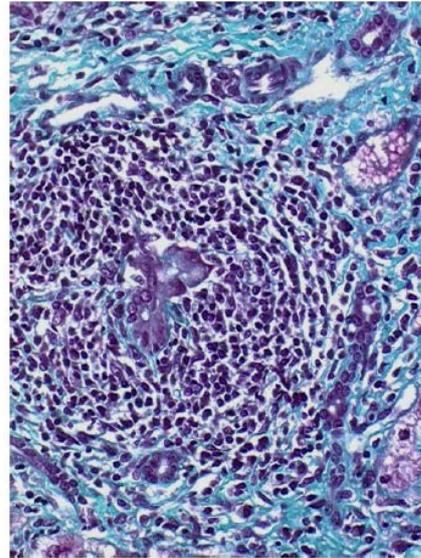
Histologiquement, on a des amas de bile dans les canalicules.

Cette cholestase peut être causée par un obstacle présent sur les voies biliaires (un cancer primitif de la tête du pancréas qui écrase le cholédoque) et que l'on recherche grâce à une échographie des voies

biliaires, une maladie primitive des voies biliaires (CBP, CSP), des toxiques ou médicaments s'attaquant à la paroi des voies biliaires.



Cholangite Sclérosante primitive



Cholangite Biliaire Primitive

Dans la CSP, la fibrose concentrique « en bulbe d'oignon » péricanalaire est caractéristique mais peut être absente. La CBP se définit par une destruction canaux biliaires interlobulaires

IV. Principales tumeurs hépatiques

Tumeurs épithéliales : hépatocellulaires	Tumeurs mixtes ou d'origine incertaine
Bénignes	Tumeur stromale calcifiante en nids Carcinosarcome
Adénome hépatocellulaire Hyperplasie nodulaire et focale	Tumeurs mixtes hépatobiliaires Hépatoblastome, variant mésenchymateux Tumeurs rhabdoïdes malignes
Lésions précancéreuses	Tumeurs mésenchymateuses
Dysplasie à grandes cellules Dysplasie à petites cellules Nodules dysplasiques de bas/haut grades	Bénignes
Malignes	Angiomyolipome (PEComa) Hémangiome caverneux Hémangiome infantile Lymphangiome Hamartome mésenchymateux Tumeur solitaire fibreuse
Carcinome hépatocellulaire Carcinome hépatocellulaire, variant fibrolamellaire Hépatoblastome, variant épithélial Carcinome indifférencié	Malignes
Tumeurs épithéliales : biliaires	Angiosarcome Sarcome embryonnaire (sarcome indifférencié) Hémangioendothéliome épithélioïde Sarcome de Kaposi Léiomyosarcome Rhabdomyosarcome Synoviosarcome
Bénignes	Tumeurs à cellules germinales
Adénome des canaux biliaire (hamartome péri-biliaire et autres) Adénome microkystique Adénofibrome biliaire	Tératome Tumeurs vitellines (tumeurs du sinus endodermique)
Lésions précancéreuses	Lymphomes
Néoplasies biliaires IE de grade 3 Néoplasies papillaires intracanales avec néoplasie IE de bas ou moyen grade Néoplasies papillaires intracanales avec néoplasie IE de haut grade Kystes muqueux avec néoplasie IE de bas ou moyen grade Kystes muqueux avec néoplasie IE de haut grade	Tumeurs secondaires
Malignes	
Cholangiocarcinome intra-hépatique Carcinome invasif associé à une néoplasie papillaire intra-canales Carcinome invasif associé à un kyste muqueux	

Ce tableau n'est bien entendu pas à apprendre et n'a pas été traité dans globalité. Il constitue cependant un panorama intéressant des tumeurs hépatiques (plus lisible à la diapo 47 du professeur).

➤ **Tumeurs bénignes**

- Non hépatocytaires : angiome, adénome biliaire
- Hépatocytaires : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatocellulaire

➤ **Tumeurs malignes**

- Hépatocytaires : Carcinome hépatocellulaire (CHC)
- Biliaires : cholangiocarcinome

Les tumeurs secondaires, qui sont les métastases hépatiques d'autres tumeurs (principalement digestives du fait du drainage de la veine porte), sont les plus fréquentes.