

UE3 : Appareil digestif
Professeur Guedj
Vendredi 12 Octobre à 13h30
Ronéotypeur : Eloïse LASNE - Hortense DERVIEUX
Ronéoficheur : Eloïse LASNE - Hortense DERVIEUX

Cours 22 : Anapath - Pathologie Hépatique

*La prof a accepté de relire la ronéo. Nous vous transmettrons les éventuels erratas.
Ce cours contient beaucoup de photos de coupes, je vous conseille d'aller jeter un oeil à la ronéo en couleur ou au diapo pour mieux comprendre les images.*

I . Architecture normale hépatique

- A . Organisation : apports et drainage
- B. Lobule hépatique
- C . Principales fonctions hépatiques

II . Les cellules du foie, Les voies biliaires

- A . Hépatocytes
- B . Sinusoïde et espace perisinusoïdal
- C. Voies biliaires

III . Principales lésions dans les maladies du foie

- A . Biopsie
- B . Lésions du foie
 - 1. Hépatites Aiguës
 - 2. Hépatites Chroniques
 - 3. Cirrhose
 - 4. Les autres maladies du foie
- C. Tumeurs hépatiques

I . Architecture normale hépatique

A . Organisation : apports et drainage

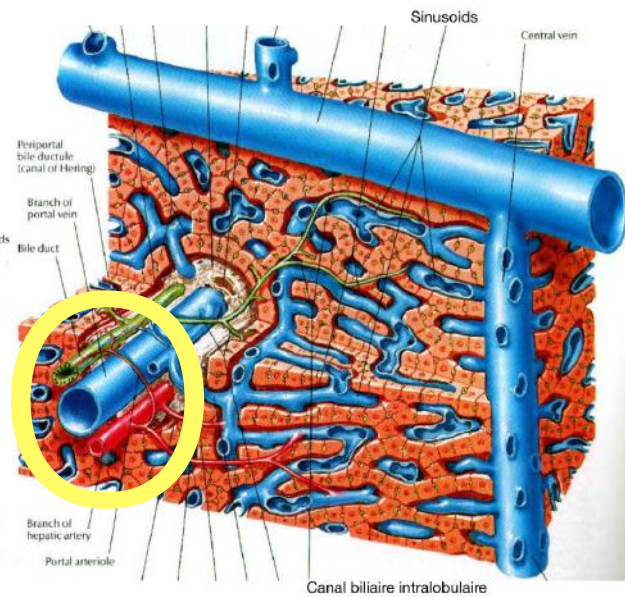
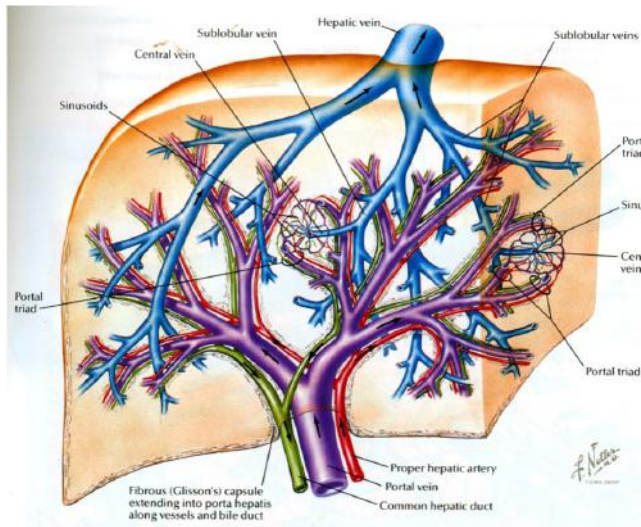


Schéma 1 : *Division par dichotomie depuis le pédicule hépatique vers la périphérie*

Schéma 2 : *Structure à l'échelle microscopique*

• SCHÉMA 1

Apports vasculaires : au niveau du hile hépatique on retrouve :

- La veine porte (se divise en veines portes droite et gauche) : draine du sang veineux d'origine digestive : riche en nutriments, pauvre en oxygène.
- L'artère hépatique : transporte le sang artériel, riche en oxygène
- Le foie est principalement oxygéné par la veine porte. Le rôle de l'artère hépatique est et de vasculariser les canaux biliaires.

Drainage vasculaire (*ne passe pas par le hile*) : se fait via

- La veine hépatique, qui permet un drainage vers le système cave inférieur.

On dit alors qu'il y a une double vascularisation (porte + hépatique).

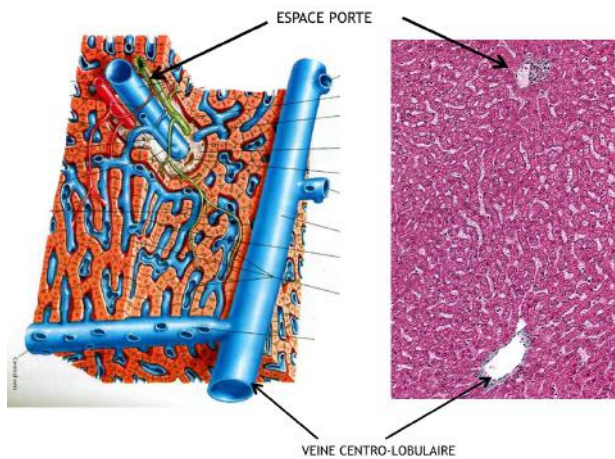
Drainage biliaire : au niveau du hile hépatique :

- La bile est synthétisée par le foie, drainée dans canal biliaire intralobulaire, puis les canaux hépatiques, et enfin le canal cholédoque.

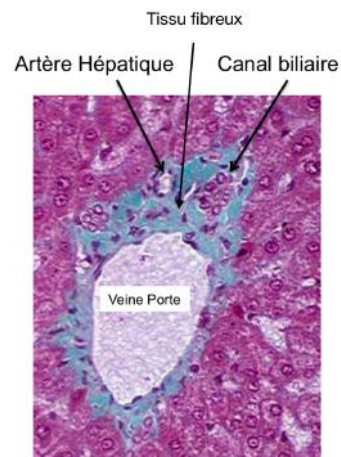
• SCHÉMA 2 :

- La triade hépatique (=espace porte) comporte : un canal hépatique, une veine porte et une artère hépatique.
- La vascularisation se fait dans le parenchyme hépatique, par l'intermédiaire des sinusoides, qui vont se jeter dans les veines centro-lobulaire, qui se jetteront dans les veines sus-hépatiques.

Espace porte : dans le cercle sur le schéma 2.



Coupe histologique colorée à l'HES, observée en microscopie optique



Espace porte coloré au trichrome de Masson (tissus fibreux en vert)

On observe :

- L'espace porte : veine porte + artère hépatique + canal biliaire intra lobulaire (triade)
- Des travées d'hépatocytes entre lesquelles on trouve les sinusoides.
- Une veine centro lobulaire

Les espaces portes **sont autour de la veine centro-lobulaire** où se jettent les sinusoides. Cette veine est seule dans le parenchyme.

La structure formée de plusieurs espaces portes et d'une veine centro-lobulaire est appelé un **lobule hépatique**.

B. Lobule hépatique

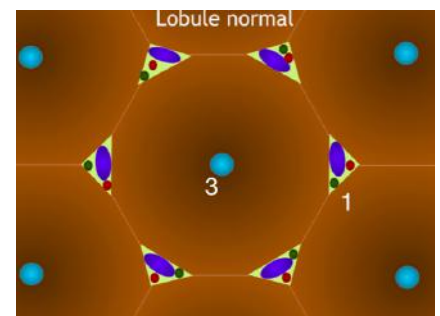
Définition : Structure hexagonale, dont chaque pointe correspond à un espace porte, et qui est centrée par une veine centro-lobulaire (veine de drainage).

On définit des zones fonctionnelles (*1 et 3 sur le schéma*) :

Zone 1 = Zone d'hépatocytes périportales

Zone 3 = Zone d'hépatocytes centrolobulaires (autour des centrolobules)

Il n'y a pas de zone 2, je ne saurais pas vous dire pourquoi...



C. Principales fonctions hépatiques

- Synthèse de protéines (albumine, facteurs de coagulation, lipoprotéines, protéines de l'inflammation...)
- Synthèse du cholestérol et métabolisme des acides gras
- Rôle dans le métabolisme des glucides (néoglucogenèse, glycogenèse, stockage de glycogène)
- Epuration d'agents bactériens et toxiques
- Beaucoup de médicaments passent au niveau hépatique : donc rôle très important dans la biotransformation des xenobiotiques (substance présente dans un organisme vivant mais qui lui est étrangère : médicaments).
- Synthèse et élimination de la bile

II Les cellules du foie, Les voies biliaires

A. Hépatocytes

Les hépatocytes sont les cellules constitutives du parenchyme hépatique (90% des cellules du foie). Elles forment des travées hépatocytaires.

Elles ont un noyau le plus souvent central.

Elles ont une capacité de synthèse mais aussi une capacité de **régénération** (si on enlève un bout de foie, il va régénérer).

Ce sont des cellules polarisées avec :

-Un pôle vasculaire : vers les sinusoides

-Un pôle biliaire : vers les canalicules biliaires (pour la sortie de la bile).

B. Sinusoïde et espace perisinusoïdal

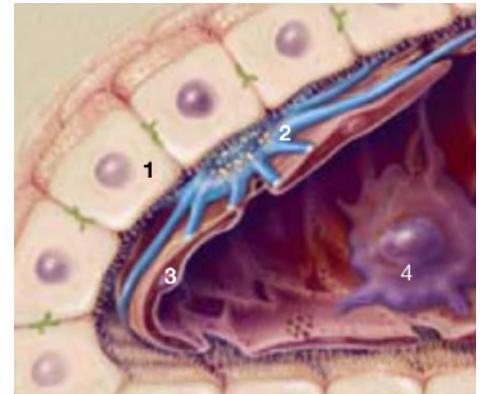
Les **cellules sinusoidales** (épithéliales) forment les capillaires hépatiques appelés sinusoides. Ces capillaires sont fenestrés (meilleure communication entre le flux sanguin et le foie).

Les **cellules de Kupffer** sont des macrophages résidents qui servent à l'élimination des déchets.

Dans l'espace périsinusoïdal on trouve les **cellules étoilées du foie** (ou cellules périsinusoïdales), qui stockent la vitamine A.

Elles sont très impliquées dans l'évolution vers les hépatopathies chroniques (= cirrhose), car quand elles sont activées elle produisent des facteurs de croissance favorisant la synthèse de collagène.

Au cours des hépatopathies chroniques elles ont un phénotype de myofibroblaste.



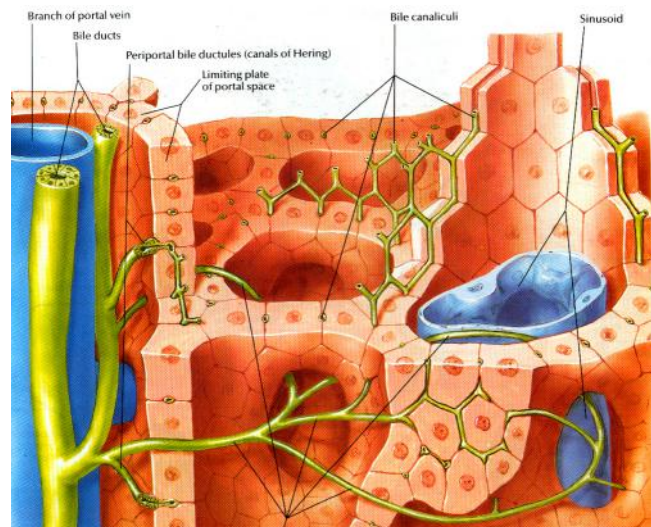
1 : hépatocyte
2 : cellule étoilée du foie
3 : cellules endothéliales fenestrées : sinusoidales
4 : cellules de Kupffer

C. Voies biliaires

Les voies biliaires débutent par le canalicule biliaire entre deux hépatocytes, ensuite elles suivent une arborisation jusqu'au canal hépatique.

Synthèse et drainage de la bile :

1. L'hépatocyte synthétise la bile et la sécrète au niveau du canal biliaire
2. Le cholangiote (= canalicule biliaire) est l'arborisation débutant, il débute le drainage qui se poursuit dans les différents canaux suivant ;
3. Canal de Hering
4. Canal biliaire interlobulaire (**dans l'espace porte**)
5. Canal segmentaire
6. Canal hépatique



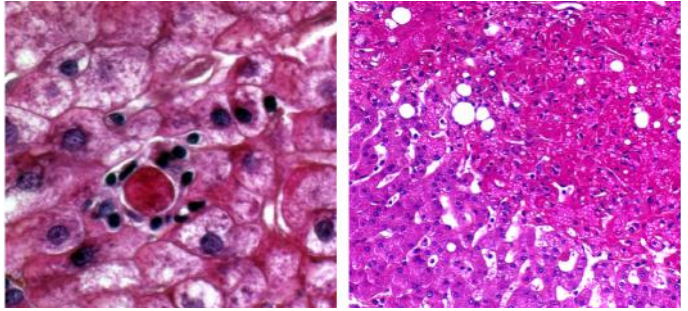
III Principales lésions dans les maladies du foie

A. Biopsie

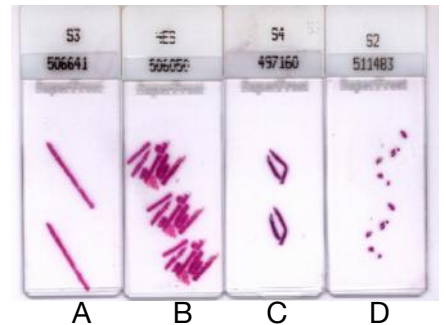
Pour analyser le foie d'un patient qui présente un défaut de bilan, on réalise une biopsie hépatique.

On peut la faire par trois voies :

- Voie intercostale
- Voie transjugulaire : quand les patients ont des défauts de coagulation ou une grosse insuffisance hépatocellulaire
- Voie laparoscopique : voie chirurgicale abdominale



Le prélèvement est fixé au formol, inclus en paraffine, puis coupé en lamelle (4 microns d'épaisseur), et enfin coloré en HES. On obtient des carottes biopsiques sur lames de verre que l'on peut visualiser au microscope.



A : belle carotes biopsique

C et D : biospie par voie transjugulaire : micro fragments (souvent chez les patients qui ont une cirrhose)

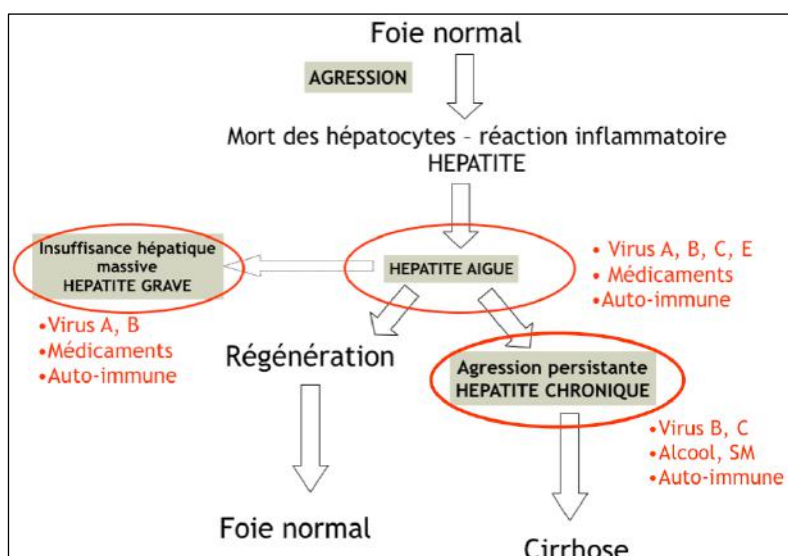
B. Lésions du foie

La présence d'un agent agresseur au niveau du foie entraîne la mort des hépatocytes et induit une réaction inflammatoire = HÉPATITE.

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 par l'organisme ou par un traitement, il y aura régénération hépatique et restitution intégrale du parenchyme hépatique.



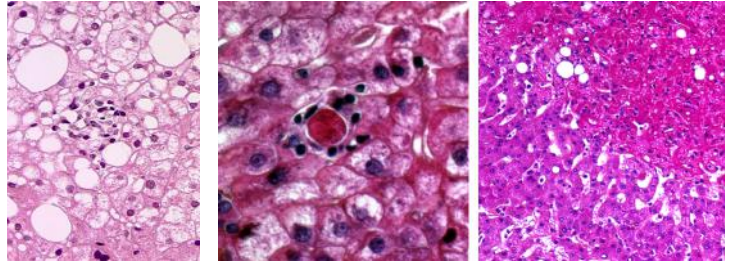
Les agents agresseurs peuvent être :

- Des virus : A, B, C, E (pour les hépatites fulminantes on a seulement A et B)
- Des médicaments
- Des maladies autoimmunes

Au cours d'une hépatite aiguë :

- La mort cellulaire se fait selon deux mécanismes : apoptose (une seule cellule meurt) ou nécrose (plusieurs cellules proches les unes des autres meurent).
- L'extension inflammatoire peut être focale, confluente ou extensive (ex : hépatite fulminante).
- La réaction inflammatoire est non spécifique (action de lymphocytes et macrophages) et elle est diffuse.

Inflammation : en noir on a les noyaux des lymphocytes (chaque point noir correspond à un lymphocyte) et autour on observe de la stéatose (vacuoles de lipides optiquement vides).



Inflammation

Apoptose

Nécrose

2. Hépatites Chroniques

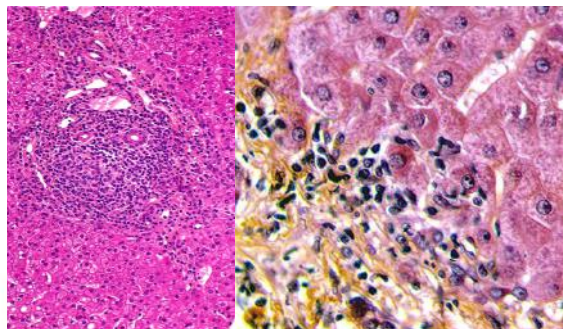
Agents agresseurs :

- Virus B et C (*aujourd'hui on guérit mieux l'hépatite C*)
- Alcool, syndrome métabolique (l'obésité favorise l'hépatite chronique)
- Maladies auto-immunes

La réaction inflammatoire chronique recrute également des lymphocytes et des macrophages. Elle se situe au niveau des espaces portes, de la région périportale et du lobule.

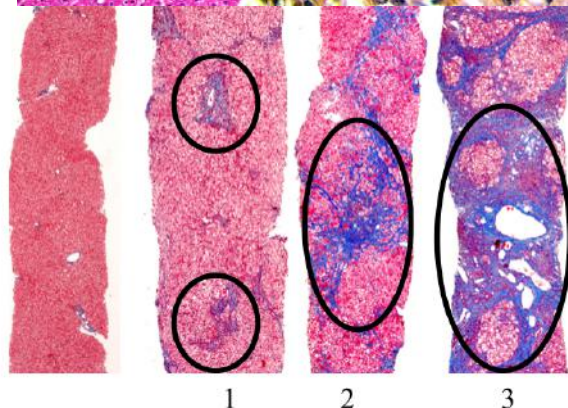
On observe de la fibrose (résultant de l'inflammation chronique). C'est là où interviennent les cellules étoilées du foie en sécrétant des cytokines et des facteurs de croissance.

La fibrose s'installe de manière évolutive et plutôt lente : commence par une fibrose portale, puis des ponts fibreux apparaissent pour aboutir à une cirrhose.



En noir on voit toujours les lymphocytes (à gauche)

Et à droite, en plus fort grossissement on voit les cellules inflammatoires qui agressent les hépatocytes. C'est ce qu'on appelle la **nécrose parcellaire** (hépatocyte qui bordent l'espace porte).



4 carottes bioptiques : la fibrose est colorée en bleu et entourée en noir (présente surtout sur les 2 lames de droite).

À gauche : normale

1 : fibrose portale

2 : ponts fibreux

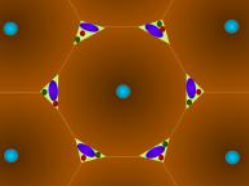
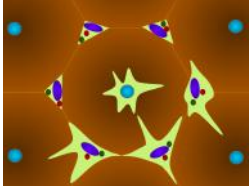
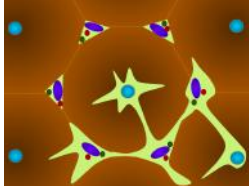
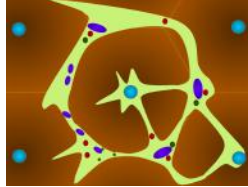
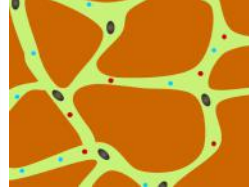
3 : cirrhose (la fibrose délimite les nodules d'hépatocytes), *en blanc ce sont des vaisseaux.*

3. Cirrhose

Cirrhose (selon l'OMS) :

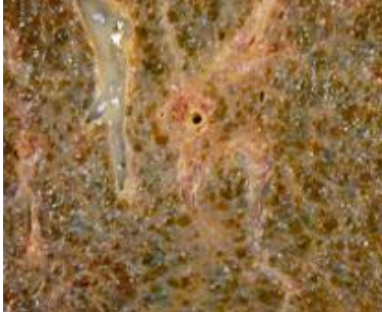
- Fibrose annulaire avec une organisation nodulaire des hépatocytes.
- **Conséquences** : hypertension portale, insuffisance hépatique, et risque très élevé de développer un carcinome hépatocellulaire.
- **Causes** : toutes les affections chroniques du foie (virus, alcool, anomalies vasculaires, maladies biliaires, maladies chronique)

Formation de la cirrhose :

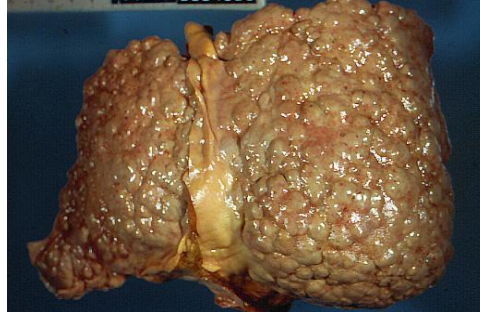
				
1. Lobule normal	2. Fibrose septale débutante portale et centrolobulaire	3. Fibrose septale	4. Cirrhose débutante	5. Cirrhose avancée

1. Lobule normal avec la veine centrolobulaire et les espaces portes
2. Une fibrose se crée en pericentrolobulaire et periportale
3. Il y a formation de ponts entre le veine centrolobulaire et les espaces portes ou entre deux espaces portes
4. La nodulation se met en place
5. Cirrhose avancée

D'un point de vue macroscopique :



1. Cirrhose alcoolique



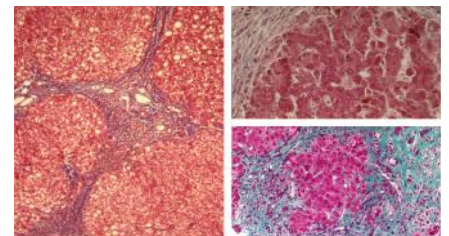
2. Cirrhose virale



3. Cirrhose biliaire

2. Foie d'aspect nodulaire. En coupe on retrouve ces nodules hépatiques délimités par la fibrose (images ci-contre).

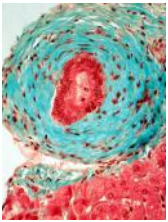
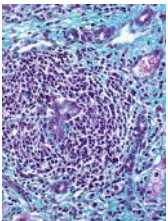
3. Foie vert (coloré par la bile)



Carcinome Hépatocellulaire (CHC) : la cirrhose provoque 80 à 90% des CHC, suite à une cancérogenèse séquentielle.

4. Les autres maladies du foie

- Maladies métaboliques : Obésité, Diabète : Stéatose et stéatohépatites (*détaillé par la suite*).
 - Surcharges : en Fer : hémochromatose (aboutit à une cirrhose si non traitée), ou en Cuivre (= Maladie de Wilson)
 - Maladies génétiques
 - Maladies biliaires : cirrhose biliaire primitive (CBP) et cholangite sclérosante primitive (CSP)
 - Maladies vasculaires : veinopathie portale occlusive (VPO), BCS (*la prof a seulement dit «des maladies vasculaires», et je n'ai pas trouvé ce que voulait dire BCS*)
 - Tumeurs bénignes et malignes
- **La Cholestase** = accumulation intra-hépatique de bile qui ne peut plus être évacuée. A terme la bile devient toxique (entraîne des lésions hépatocytaires, une inflammation qui cause de la fibrose).
 - La cholestase entraîne des **prurits** et des **ictères**.
 - Sur le plan biologique on a une élévation de la bilirubine, des phosphatases alcalines, Gamma glutamyl transpeptidase (GGT).
 - Causes :
 - Obstacle à l'évacuation de la bile (obstacle dans la tête du pancréas),
 - Maladies des voies biliaires : cirrhose biliaire primitive (CBP) et cholangite sclérosante primitive (CSP),
 - Toxique (médicaments).

Maladies des voies biliaires	
	Cholangite Sclérosante (CS) : fibrose importante concentrique qui se forme autour des voies biliaires et qui les détruit.
	Cirrhose Biliaire Primitive (CBP) : inflammation qui détruit les canaux biliaires, à terme entraîne une cirrhose

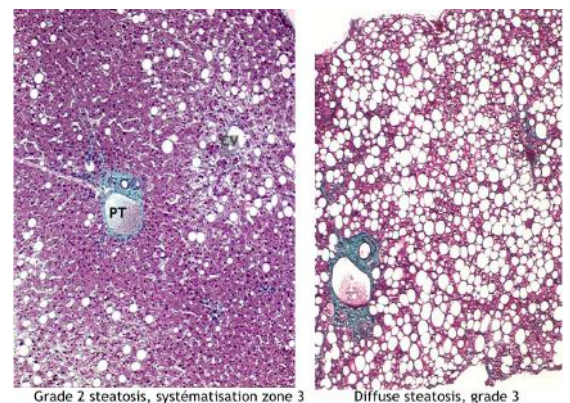
- **La stéatose** = accumulation de triglycérides formant des vacuoles de gras optiquement vides dans le cytoplasme des hépatocytes. La stéatose est très fréquente, 20% de la population générale.

Elle peut avoir un aspect :

- Macrovacuolaire (très grosses vacuoles cytoplasmiques)
- Microvacuolaire (beaucoup de petites vacuoles dans le cytoplasme).

Elle peut être :

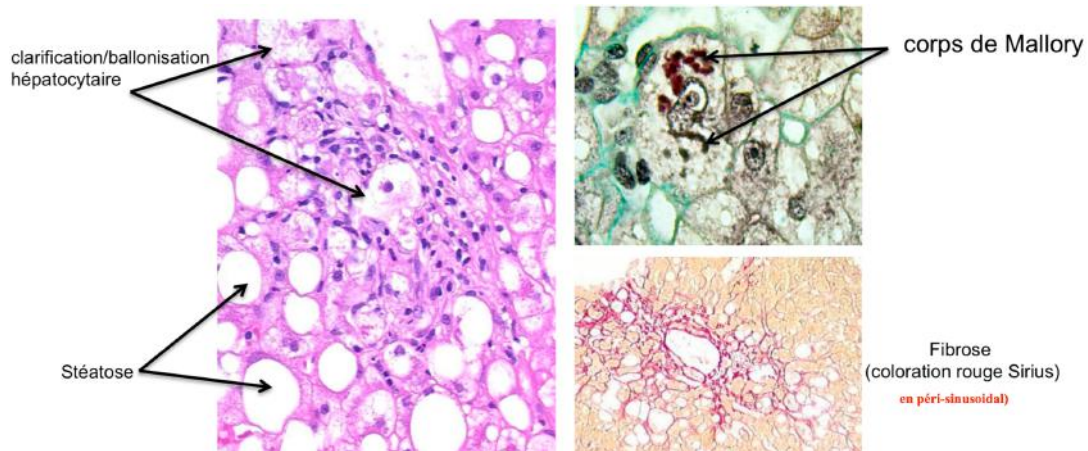
- soit au niveau de la veine centro-lobulaire : grade 2 stéatosis, autour de la zone 3 (*cf définition du lobule hépatique en début de cours*),
- soit diffuse dans tout le parenchyme hépatique : diffuse steatosis, grade 3



Les stéatoses entraînent des **stéato-hépatite**, c'est à dire une inflammation qui se développe autour des hépatocytes stéatosiques.

Aspect histologique d'une stéato-hépatite : stéatose, inflammation, clarification / ballonisation hépatocytaire et parfois corps de Mallory (= éléments du cytosquelette condensés dans le cytoplasme), causés principalement par l'alcool ou un syndrome métabolique.

Il y a un fort risque d'évolution vers la fibrose/cirrhose.



C. Tumeurs hépatiques

Tumeurs hépatiques primitives :

- Tumeurs bénignes
 - Non hépatocytaires : angiome (malformation vasculaire), adénome biliaire (tumeur bénigne qui se développe au dépend des voies biliaires).
 - Hépatocytaires : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatocellulaire
- Tumeurs malignes
 - Hépatocytaires : carcinome hépatocellulaire (dérivé de l'hépatocyte)
 - Biliaires : cholangiocarcinome (dérivé de la cellule biliaire)

Le foie est un organe fréquent de métastases (les tumeurs les plus fréquemment observées dans le foie sont des métastases).

Ce tableau figurait à la fin du diapo de la prof, mais elle n'en a pas parlé.

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 mésoenchymateux Tumeurs rhabdoïdes malignes
Lésions précancéreuses	
Dysplasie à grandes cellules Dysplasie à petites cellules Nodules dysplasiques de bas/haut grades	
Malignes	Tumeurs mésoenchymateuses
Carcinome hépatocellulaire Carcinome hépatocellulaire, variant fibrolamellaire Hépatoblastome, variant épithélial Carcinome indifférencié	Bénignes
	Angiomyolipome (PEComa) Hémangiome caverneux Hémangiome infantile Lymphangiome Hamartome mésoenchymateux Tumeur solitaire fibreuse
Tumeurs épithéliales : biliaires	Malignes
Bénignes	Angiosarcome Sarcome embryonnaire (sarcome indifférencié) Hémangioendothéliome épithélioïde Sarcome de Kaposi Leïomyosarcome Rhabdomyosarcome Synoviosarcome
Adénome des canaux biliaire (hamartome péribiliaire et autres) Adénome microkystique Adénofibrome biliaire	
Lésions précancéreuses	Tumeurs à cellules germinales
Néoplasies biliaires IE de grade 3 Néoplasies papillaires intracanalaires avec néoplasie IE de bas ou moyen grade Néoplasies papillaires intracanalaires avec néoplasie IE de haut grade Kystes mucineux avec néoplasie IE de bas ou moyen grade Kystes mucineux avec néoplasie IE de haut grade	Tératome Tumeurs vitellines (tumeurs du sinus endodermique)
Malignes	Lymphomes
Cholangiocarcinome intrahépatique Carcinome invasif associé à une néoplasie papillaire intra-canalair Carcinome invasif associé à un kyste mucineux	Tumeurs secondaires

