

Hépatites Virales chroniques

Pr D.ABDELLOUCHE Chef de Service d'Anatomie Pathologique

I- INTRODUCTION : Une hépatite est une inflammation du foie causée soit par des substances toxiques, soit et c'est la majorité des cas par des virus.

A ce jour, un total de cinq virus provoquant une infection ciblée et une inflammation du foie ont été identifiés.

Ces virus, désignés par les lettres **A, B, C, D, et E**, diffèrent par leur mode de transmission et leur agressivité. Dès que les virus introduits dans le sang atteignent le foie, ils pénètrent dans ses cellules, les hépatocytes, et s'y multiplient.

Le système qui assure les défenses de l'organisme détruit alors les cellules infectées, ce qui provoque l'inflammation du foie. Les symptômes durent plusieurs semaines: jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), urines foncées, fatigue extrême, nausées, vomissements et douleurs abdominales.

Certains virus peuvent conduire à un état de porteur chronique signifiant que le sujet ne se débarrasse jamais du virus et peut développer de nombreuses années plus tard une cirrhose ou un cancer du foie.

Dans le cas des virus de l'hépatite B et de l'hépatite C, les porteurs chroniques risquent de développer une cirrhose hépatique avec un risque ultérieur de 3 à 5% par an de cancer du foie.

Il est nécessaire de faire la différence entre une hépatite aiguë et une hépatite chronique. Celle-ci se fait essentiellement à partir de critères chronologiques. Ainsi la persistance d'une fatigue, mais aussi d'examens biologiques du foie anormaux au-delà du VI e au XII e mois après les premiers signes de la maladie, signent une

hépatite virale chronique

Seront exclues de ce chapitre les hépatites dont les causes sont nombreuses: médicaments(paracétamol) intoxications aux champignons vénéneux, hépatites infectieuses TBC, brucellose, leptospirose, bilharziose, hépatites autoimmunes etc.....

II- Étiologies et Épidémiologie

Parmi toutes les hépatites, les plus fréquentes sont les hépatites dues aux virus . Parmi celles-ci, les hépatites A, B, C, sont plus nombreuses que les hépatites D et E. D'autres virus comme herpès virus, celui d'Epstein-Barr se manifestant au cours de la mononucléose infectieuse, et le cytomégalovirus, peuvent également être la cause d'une hépatite virale.

A- Virus de l'hépatite A

Le virus de l'hépatite A (VHA) est un virus à ARN appartenant à la famille des picornaviridae, ajoutée en décembre 2005 à la liste des Maladies à déclaration obligatoire en vigueur en France.

Virus de l'hépatite A: Il s'agit d'une hépatite provoquée par un virus transmis par les aliments et les boissons sur un mode de contamination oro-fécale. C'est la plus fréquente des hépatites. Au-delà de 50 ans la majorité de la population a fait cette hépatite, le plus souvent sans " jaunisse ". Elle n'est jamais chronique, mais peut être suraiguë et mortelle. Il existe un vaccin contre l'hépatite A.

Durée d'incubation
15 à 45 jours (moyenne : 28-30 jours).

B- Virus de l'hépatite B

L' **hépatite B** est l'une des principales maladies humaines

2 milliards le nombre de personnes ayant été infectées par le virus, dont plus de 370 millions sont des porteurs chroniques et peuvent transmettre le virus pendant des années.

Les porteurs chroniques sont exposés à un risque élevé de décès par cirrhose du foie ou cancer du foie, maladies qui font environ un million de morts chaque année.

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à ADN appartenant à la famille des hepadnaviridae. Les principaux symptômes sont un ictère (jaunisse), une fièvre et une fatigue prolongée.

Durée d'incubation

50 à 150 jours (en moyenne 3 mois).

Mode de contamination: transmission par transfusions de sang ou de produits sanguins : rare depuis l'exclusion des donneurs AgHBs + et Ac anti-HBc +.

- transmission iatrogène par matériel non stérilisé (chirurgie, exploration invasive, acupuncture, mésothérapie, soins dentaires) :

- piqûre accidentelle

- transmission par toxicomanie intraveineuse, tatouage, piercing.

- transmission par contact interindividuel hétérosexuel, homosexuel ou non sexuel : intérêt de l'utilisation de préservatifs.

- transmission verticale lors de la période néonatale : le dépistage de l'AgHBs durant la grossesse permet la sérovaccination du nouveau-né (dans les premières 48 heures).

Évolution: **Le virus de l'hépatite B** guérit spontanément dans 90 % des cas. Dans 1 % des cas se produit une hépatite fulminante. 10 % des patients voient leur hépatite B évoluer en forme chronique. Ces formes chroniques peuvent provoquer des lésions de cirrhose, conduisant au cancer hépatocellulaire. Le taux de guérison est de 30 % (grâce à des traitements très lourds (interféron). Certains patients porteurs du virus ne présentent pas d'atteinte hépatique ; ils sont appelés porteurs sains.

Vaccin: Premier vaccin humain obtenu par génie génétique à partir de cellules animales. Ce vaccin a été mis au point par l'équipe de Pierre Tiollais en 1985.

C- Virus de l'hépatite C

L'hépatite C est une maladie relativement fréquente.

- On estime que le VHC infecte environ 170 millions de personnes dans le monde.
- et que 3 à 4 millions de personnes sont nouvellement infectées chaque année
- En France, selon une étude rendue publique en 2004, 780 000 personnes seraient infectées par le virus de l'hépatite C.

- La coinfection avec le virus VIH est très fréquente. Il existe maintenant des tests fiables pour détecter le virus dans le sang. En complément, une PCR peut être utilisée pour détailler le génotype du virus. On subdivise le virus en groupes et en localisation. Par exemple, le génotype 1a est le plus répandu en Amérique du Nord tandis que le 1b l'est en Europe.

- On considère que le VHC est responsable d'environ 20 % des cas d'hépatites aiguës et de 70 % des cas d'hépatites chroniques.

- L'hépatite chronique C est une cause majeure de cirrhose et de cancer primitif du foie (carcinome hépato-cellulaire).

- Contrairement aux virus des hépatites A et B, il n'existe pas de vaccin contre le VHC

- L'évolution silencieuse de la maladie et la fréquence élevée de passage à la chronicité expliquent l'existence d'un grand réservoir de sujets infectés.

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus à ARN de la famille des flaviviridae. Avant sa découverte en 1989, il était appelé hépatite « non-A-non-B ».

Symptômes: Dans la plupart des cas, les personnes infectées de manière récente par le VHC n'ont aucun symptôme.

L'incubation du virus prend en moyenne **deux mois**,

la phase aigüe de la maladie dure quant à elle de deux à **douze semaines**. La guérison spontanée ne survient dans moins de 50% des cas environ.

Cependant, dans la plupart des cas, la maladie devient chronique : le virus, hautement mutagène, parvient à échapper à la réponse immunitaire. Lorsque la phase aigüe de l'infection est symptomatique (ictère), le passage à la chronicité est moins fréquent. Les cellules saines du foie sont capables de se renouveler mais la destruction des cellules infectées laisse des cicatrices qui aboutissent à une "fibrose" du foie.

Ces dommages au foie peuvent se développer au bout de dix à quarante ans d'infection. Il peut alors causer à long terme des dommages au foie, allant dans certains cas jusqu'à la cirrhose ou le cancer.

Les symptômes les plus courants sont la fatigue, la perte d'appétit, des nausées, de la fièvre, une faiblesse générale et des douleurs abdominales.

Contrairement à l'hépatite B la Transmission de HVC se fait par le sang (transfusions, toxicomanie). Le passage à la chronicité est très fréquent . Il peut dans certains cas survenir une cirrhose voire un cancer du foie. Il n'existe pas de vaccin contre l'hépatite C.

- **Quels sont les traitements les plus courants ?**

Les traitements contre le VHC sont basés sur **l'interféron alpha (IFNa)**, associé à d'autres anti-viraux.

- À l'heure actuelle, le traitement le plus prescrit est l'interféron pegylé accompagné de ribavirine.
- Les résultats varient suivant le génotype du virus avec jusqu'à 75% de chance de disparition du virus de l'organisme.
- Il existe 4 génotypes principaux, 1 2 3 4, les génotypes 2 et 3 sont donc ceux qui résistent le moins au traitement.

L'alcool est fortement déconseillé en cas de VHC en raison d'une accentuation des dommages au foie et une diminution de l'efficacité de l'interféron.

D- Facteur delta : agent de l'hépatite D

L'agent de l'hépatite D est un virus défectif à ARN c'est-à-dire dépendant du virus B pour sa réplication et son expression.

- L'agent delta survient par coinfection avec le VHB ou alors par surinfection d'un porteur du VHB.
- Dans les pays occidentaux, l'agent delta s'acquiert par usage de drogues. Il existe des régions endémiques notamment en Afrique.
- L'agent delta tout en diminuant la réplication du VHB, aggrave considérablement la maladie hépatique avec des formes fulminantes et de manière beaucoup plus fréquente une accélération de la fibrose hépatique et la survenue de cirrhoses et de carcinome hépato-cellulaire.
- La détection de l'ARN delta permet de dépister les infections active
L'hépatite D est en quelque sorte une surinfection de l'hépatite B.

E- Virus de l'hépatite E

L'hépatite E est un virus ARN (comme l'hépatite C et A) mais n'est présente que dans les pays en voie de développement. Comme pour l'hépatite A, le mode de contamination se fait par voie oro-fécale

F- Les différentes hépatites

Virus de l'hépatite A: Il s'agit d'une hépatite provoquée par un virus transmis par les aliments et les boissons. C'est la plus fréquente des hépatites. Au-delà de 50 ans la majorité de la population a fait cette hépatite, le plus souvent sans " jaunisse ". Elle n'est jamais chronique, mais peut être suraiguë et mortelle. Il existe un vaccin contre l'hépatite A.

Virus de l'hépatite B: Il s'agit d'une hépatite provoquée par un virus transmis par le sang (transfusions, toxicomanie) et par les sécrétions sexuelles. C'est une maladie sexuellement transmissible. L'hépatite B peut passer à la chronicité et provoquer dans certains cas une cirrhose voire un cancer du foie ; enfin elle peut être aussi suraiguë et mortelle. Il existe un vaccin contre l'hépatite B.

Virus de l'hépatite C: Il s'agit d'une hépatite provoquée par un virus transmis par le sang (transfusions, toxicomanie). Le passage à la chronicité est très fréquent . Il peut dans certains cas survenir une cirrhose voire un cancer du foie. Il n'existe pas de vaccin contre l'hépatite C.

Virus de l'hépatite D: Il s'agit d'une hépatite provoquée par un virus transmis par le sang (transfusions, toxicomanie). Ce virus est incomplet et ne peut fabriquer son enveloppe : une infection par le virus de l'hépatite D ne peut se voir que si l'organisme est infecté par le virus de l'hépatite B. L' hépatite D peut passer à la chronicité et provoquer dans certains cas une cirrhose voire un cancer du foie. Enfin elle peut être aussi suraiguë et mortelle. Le vaccin contre l'hépatite B protège contre l'hépatite D.

Virus de l'hépatite E: Il s'agit d'une hépatite provoquée par un virus transmis par les aliments et les boissons. Il est particulièrement grave chez les femmes enceintes en fin de grossesse. Il n'existe pas de vaccin contre l'hépatite E.

Virus de l'hépatite F: Il s'agit d'une hépatite provoquée par un virus transmis par les aliments et les boissons. Il n'existe pas de vaccin contre l'hépatite F.

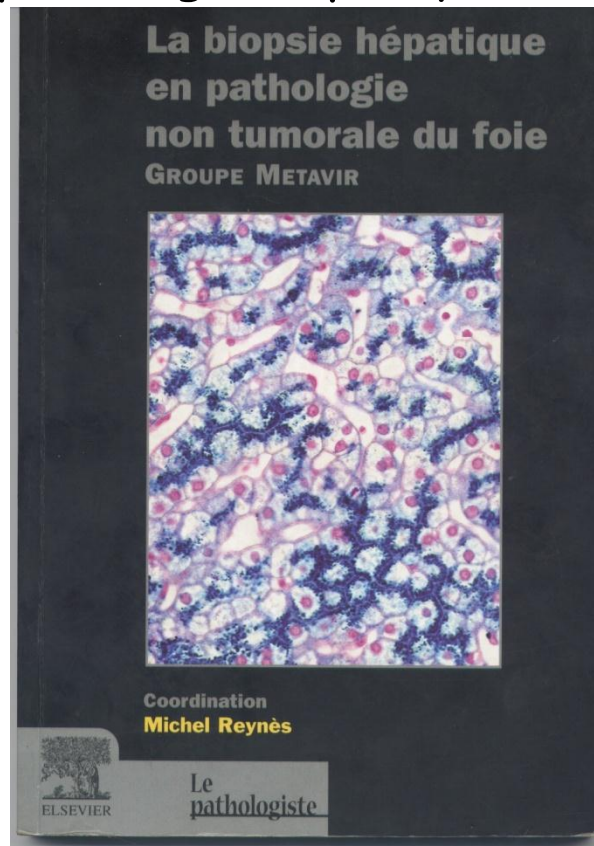
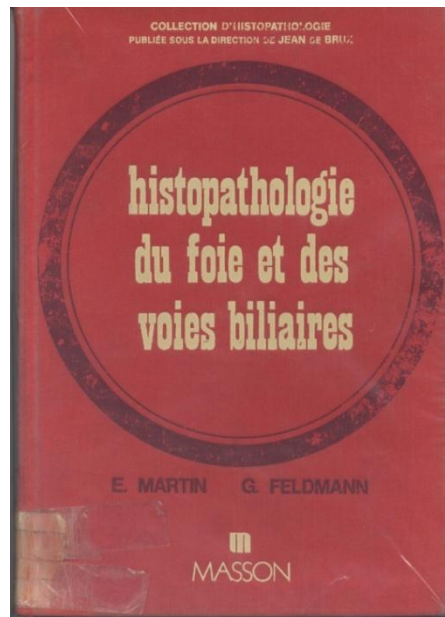
III- Quelle classification pour les HVC?

- Définition: Groupe et grille métavir est le résultat d'un travail du groupe métavir
- Créé en 1993
- Dix pathologistes français spécialisés dans l'étude de la pathologie hépatique
- But : 1- mettre au point un système d'évaluation simple et reproductible des lésions d'hépatite chronique.
2- promouvoir le développement de la pathologie hépatique et les échanges entre pathologistes et hépatologues

Historique:

- Le travail du groupe métavir  succède à celui d'Etienne Martin (hôpital Bicêtre) et de Gérard Feldmann (hôpital Bichat) (Éditions Masson 1983)

Instrument essentiel pour l'acquisition et la mise au point de nos connaissances en pathologie hépatique.



- **1968** : un groupe européen de pathologistes et de cliniciens a proposé une classification simple des hépatites chroniques en 2 groupes (fondée sur l'aspect histologique et corrélée à l'évolution de la maladie).

→ différencier HCP de HCA → Inadaptée

1981, Knodell et collaborateurs proposent la 1er estimation semi-quantitative des lésions hépatiques:

04 lésions:

- Nécrose périportale et la nécrose en ponts (0 à 10)
- Nécrose Lobulaire (0 à 4)
- Infiltrat inflammatoire portal (0 à 4)
- & fibrose (0 à 4)

Tableau II. Score de Knodell

Nécrose périportale et nécrose en pont	Nécrose et dégénérescence focales intra-lobulaires	Inflammation portale	Fibrose
Absence 0	Absence 0	Absence 0	Absence 0
Nécrose parcellaire discrète 1	Légère 1 (corps acidophiles, clarification et foyers de nécrose focale, atteinte < 1/3 des lobules ou nodules)	Légère 1 (< 1/3 des EP)	Fibrose portale 1
Nécrose parcellaire modérée 3 (atteinte < 50 % de la circonférence des EP)	Modérée 3 (atteinte de 1/3 à 2/3 des lobules ou nodules)	Modérée 3 (1/3-2/3 des EP)	Fibrose en pont 3 (septa porto-portes ou porto-centro- lobulaires)
Nécrose parcellaire sévère 4 (atteinte > 50 % de la circonférence des EP)	Sévère 4 (atteinte > 2/3 des lobules ou nodules)	Sévère 4 (> 2/3 des EP)	Cirrhose 4
Nécrose parcellaire modérée 5 et nécrose en pont			
Nécrose parcellaire sévère et 6 nécrose en pont			
Nécrose multilobulaire 10			

But: permet la comparaison de biopsies successives chez un même patient et la comparaison de groupes de malades.

Abandonné, la reproductibilité de l'interprétation n'a fait l'objet d'aucune validation.

1991, Scheuer propose un score qui ne sera utilisé qu'en 1996.

03 lésions:

- l'activité portale et péri portale (nécrose péri portale infiltrat inflammatoire): 0 à 4

- l'activité lobulaire (infiltrat inflammatoire & nécrose): 0 à 4 & fibrose : 0 à 4

Largage du Score de Scheuer : non reproductible

3.3. Le score de Scheuer

Celui-ci (tableau III), proposé en 1991, n'a été validé qu'en 1996. Il s'appuie sur trois lésions : l'activité portale et périportale (nécrose périportale et

Tableau III. Classification des hépatites chroniques et commentaires (Scheuer 1991).

Grade* : Activité nécrotico-inflammatoire			
Activité portale ou périportale	Activité lobulaire	Stade** : Fibrose	
0 Absente ou exceptionnelle	Absente	Absente	0
1 Inflammation portale (HCP)	Inflammation sans nécrose	Espaces portes fibreux élargis	1
2 Nécrose périportale minime (HCA minime)	Nécrose focale ou corps acidophiles	Septa périportaux et porto-portes, mais architecture intacte	2
3 Nécrose périportale modérée (HCA modérée)	Lésions cellulaires importantes focales	Fibrose avec altération architecturale mais sans cirrhose	3
4 Nécrose périportale sévère (HCA sévère)	Lésions incluant la nécrose « en pont »	Cirrhose probable ou prouvée	4

*Un score de 0 pour l'activité portale et de 2, 3 ou 4 pour l'activité lobulaire correspondent à la catégorie courante d'hépatite chronique lobulaire ; HCP : hépatite chronique persistante ; HCA : hépatite chronique active. **La cirrhose peut être évaluée séparément selon les catégories suivantes : probablement absente, en développement, suspectée, présente, ne peut être affirmée.

1994, dix pathologistes français mettent au point le score métavir, simple, valide et reproductible

- 02 lésions:
- - activité (A) : 0 à 3
- - fibrose (F): 0 à 4
- Le tableau ci-après représente la grille métavir contenant les principaux items.



18 | Le Pathologiste | La biopsie hépatique en pathologie non tumorale du foie

Tableau IV. Grille Metavir destinée à l'analyse des lésions histologiques des biopsies d'hépatites chroniques.

Lorsque les lésions sont d'intensité différente sur l'ensemble de la biopsie, on en fait une estimation « moyenne ».

I – Identification
N° identification

II – Interprétabilité
0 : non ; 1 : oui

III – Longueur du fragment
Longueur en millimètres

IV – Fibrose espace porte (EP), septa, cirrhose
0 : EP normaux ; 1 : EP élargis sans septa ; 2 : EP élargis avec quelques septa ; 3 : septa sans cirrhose ; 4 : cirrhose

V – Inflammation portale et / ou septale
Quantification générale
0 : absente ; 1 : minime ; 2 : modérée ; 3 : sévère
(La quantification générale est l'intensité moyenne de l'infiltrat inflammatoire appréciée au faible grossissement sur l'ensemble des espaces portes et des septa.)
Nodules lymphoïdes
0 : aucun ; 1 : présents dans < 1/3 des EP ; 2 : présents dans 1/3 à 2/3 des EP ; 3 : présents dans > 2/3 des EP (nodules lymphoïdes avec ou sans centre germinatif.)

VI – Nécrose
Nécrose parcellaire périportale et / ou périséptale
0 : absente ; 1 : minime ; 2 : modérée ; 3 : sévère
(Cet item inclut aussi bien la nécrose acidophile isolée périportale, la lésion associant lymphocytes et nécrose acidophile que l'infiltrat lymphoïde isolé dissociant la lame bordante.)
Nécrose acidophile intralobulaire
0 : absente ; 1 : minime ; 2 : modérée ; 3 : sévère
(Cette lésion exclut les nécroses situées à proximité immédiate des espaces portes. Elle inclut les corps acidophiles, les amas lympho-histiocytaires isolés ou l'association d'amas lympho-histiocytaires et de cellules nécrosées. La présence d'un corps acidophile sur l'ensemble de la biopsie n'est pas pathologique ; la présence d'un corps acidophile par lobule est classée 1 ; la présence de plusieurs corps acidophiles par lobule correspond à une lésion classée 2.)

VII – Stéatose
0 : absente ; 1 : minime : < 10 % des hépatocytes ; 2 : modérée : 10 à 30 % des hépatocytes ; 3 : sévère : > 30 % des hépatocytes.

VIII – Classification de l'hépatite chronique
0 : Hépatite chronique sans activité histologique
1 : Hépatite chronique avec activité minime
2 : Hépatite chronique avec activité modérée
3 : Hépatite chronique avec activité sévère
4 : Hépatite chronique lobulaire

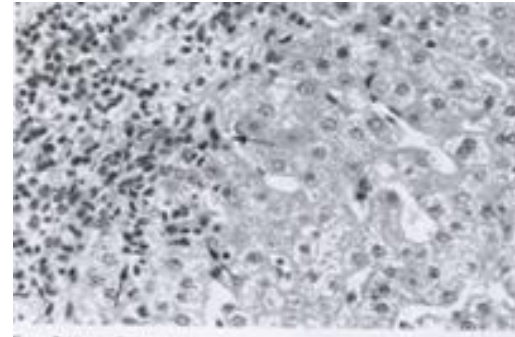
IX – Cirrhose
0 : non ; 1 : cirrhose possible ; 2 : cirrhose certaine

X – Conclusion
La conclusion reprend les items VIII et IV. Entourer l'item approprié.

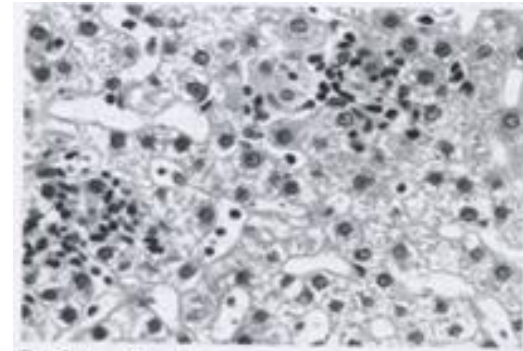
	sans activité (A0)	sans fibrose (F0)
	avec activité minime (A1)	avec fibrose portale sans septa (F1)
	avec activité modérée (A2)	avec fibrose portale et quelques septa (F2)
Hépatite chronique	avec activité sévère (A3)	avec fibrose septale sans cirrhose (F3)
		avec cirrhose (F4)

- Pour définir l'activité de la maladie, métavir a montré que 02 lésions sont prépondérantes :

- Nécrose péri portale →



& le nécrose lobulaire →



- Un algorithme a permis de définir l'activité en fonction de ces deux lésions (npp, nl)

Tableau V. Grille Metavir. Algorithme permettant l'évaluation de l'activité d'une hépatite chronique

NP = 0	NL = 0	A = 0
	NL = 1	A = 1
	NL = 2	A = 2
NP = 1	NL = 0, NL = 1	A = 1
	NL = 2	A = 2
NP = 2	NL = 0, NL = 1	A = 2
	NL = 2	A = 2
NP = 3	NL = 0, NL = 1, NL = 2	A = 3

NP = nécrose parcellaire : 0 = absente, 1 = minime, 2 = modérée, 3 = sévère ;

NL = nécrose lobulaire : 0 = absente ou minime, 1 = modérée, 2 = sévère ;

A = activité : 0 = sans activité, 1 = minime, 2 = modérée, 3 = sévère.

1995, Ishak & collaborateurs proposent un score principalement diffusé dans les pays anglosaxons pour évaluer l'effet des traitements.

Avantages: grande précision (nécrose lobulaire & fibrose)

inconvénients: Pb de reproductibilité entre observateurs et de la variation dans la distribution des lésions.

abandonné: sa complexité & sa non reproductibilité

Tableau VI. Score d'Ishak

Grade : scores des lésions nécrotico-inflammatoires	
A. Nécrose parcellaire periportale ou périséptale	
Absente	0
Légère (focale, quelques espaces portes)	1
Légère / modérée (focale, la plupart des espaces portes)	2
Modérée (continue, atteignant < 50 % des espaces portes ou des septa)	3
Sévère (continue atteignant > 50 % des espaces portes ou des septa)	4
B. Nécrose confluyente	
Absente	0
Nécrose confluyente focale	1
Nécrose de zone 3, atteinte de quelques secteurs	2
Nécrose de zone 3, atteinte de la plupart des secteurs	3
Nécrose de zone 3 + quelques ponts porto-centrolobulaires	4
Nécrose de zone 3 + multiples ponts porto-centrolobulaires	5
Nécrose multiacineuse ou panacineuse	6
C. Nécrose focale, apoptose et inflammation focale	
Absente	0
1 foyer au grossissement x 10	1
2 à 4 foyers au grossissement x 10	2
5 à 10 foyers au grossissement x 10	3
Plus de 10 foyers au grossissement x 10	4
D. Inflammation portale	
Absente	0
Légère dans quelques-uns ou dans tous les espaces portes	1
Modérée dans quelques-uns ou dans tous les espaces portes	2
Modérée ou marquée dans tous les espaces portes	3
Marquée dans tous les espaces portes	4
Stade : modification architecturale, fibrose et cirrhose	
Pas de fibrose	0
Expansion fibreuse de quelques espaces portes avec ou sans septa fibreux étroits	1
Expansion fibreuse de la plupart des espaces portes avec ou sans septa fibreux étroits	2
Expansion fibreuse de la plupart des espaces portes avec quelques septa fibreux porto-portes	3
Expansion fibreuse des espaces portes avec septa fibreux porto-portes ou porto-centrolobulaires	4
Nombreux septa avec quelques nodules (cirrhose incomplète)	5
Cirrhose probable ou certaine	6

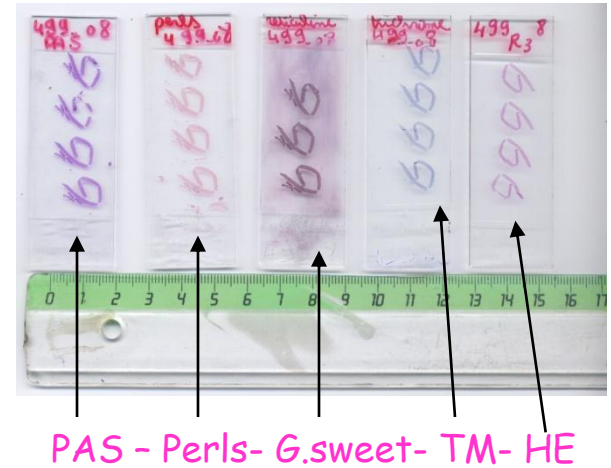
Quel score choisir?

le système métavir a fait l'objet:
d'une validation intra & interobservateurs.

- Suffisant pour la pratique quotidienne , facile à appréhender par les cliniciens et utile pour la décision thérapeutique.
- Le score d'Ishak plus complexe pose le Pb de sa reproductibilité
- En pratique: quelque soit le score utilisé, il est indispensable que les prélèvements antérieurs soient systématiquement comparés au prélèvement actuel

Étude de la PBH

- **Critères d'interprétabilité de la PBH :**
 - Pas de réponse univoque
 - dépend du type de lésion auquel on est confronté
 - la BH n'examine que 1/500 000 du foie
- **Performances de la PBH:** en cas de maladie diffuse du foie ex: hépatite alcoolique , nécrose systématisée.
- **Être exigeant :** Qd les lésions sont hétérogènes : exp granulomes hépatiques.
- **Usage :** Lg de la carotte : 1 cm ou 6 espaces portes de Kienan (critères d'interprétabilité selon métavir pour l'usage) pour donner une réponse fiable



Conditions de lecture d'une PBH:

Prélèvement bien fixé (condition siné qua none) :

- formol à 10 %, tamponné, salé
- AFA (alcool-formol- acide acétique)
- Lg carotte 1 cm ou 06 espaces portes

Bon de renseignements:

nom, prénom, age, signes cliniques , tests sérologiques, taux des transaminases, renseignements sur les biopsies antérieures (références cr an-path) etc.....

Bonne technique d'histologie

colorations standards HE ou HES et spéciales, Trichrome de Masson (fibrose) , Réticuline selon Gordon Sweet, Perls (surcharge en fer) & PAS parasites et champignons).

Bonne connaissance de l'histologie normale du foie : càd évaluer un état pathologique d'un tissu c'est déjà par rapport à un tissu normal (éviter les pièges)

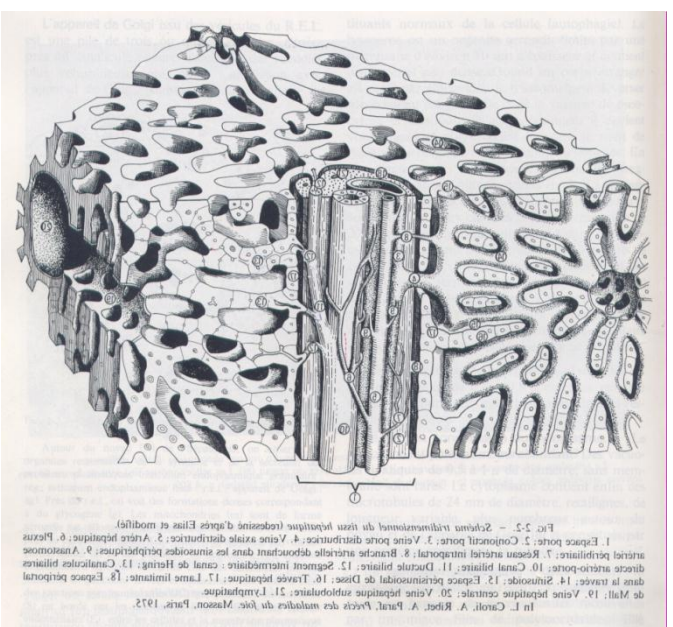
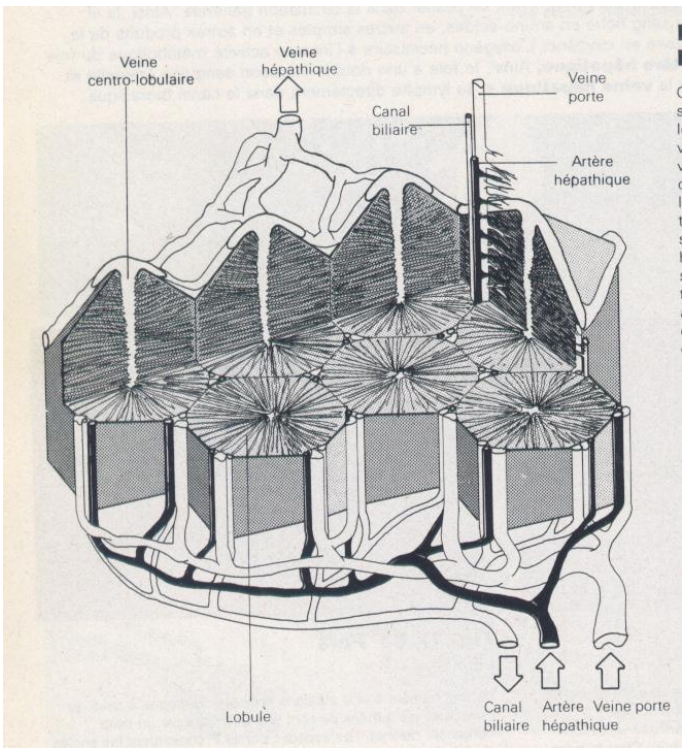


FIG. 5.2 - Schéma tridimensionnel du tissu hépatique (adapté des travaux de E. J. Scriver et M. J. Freese, 1972).
 1. Espace porte; 2. Conjonctif porte; 3. Veine porte; 4. Veine porte distributrice; 5. Artère hépatique; 6. Pancréas; 7. Réseau artériel intra-portaire; 8. Branches artérielles débouchant dans les sinusoides péri-portaux; 9. Anastomose directe artère-veine; 10. Canal biliaire; 11. Ductule biliaire; 12. Secteur intermédiaire; 13. Canalicules biliaires dans la travée; 14. Sinusoïde; 15. Espace périsinusoïdal de Disse; 16. Travée pédonculaire; 17. Lambe laminaire; 18. Espace pédonculaire de Mall; 19. Veine hépatique centrale; 20. Veine hépatique intra-portaire; 21. L'architecture; 22. L'artère hépatique; 23. L'artère porte; 24. L'artère porte; 25. L'artère porte; 26. L'artère porte; 27. L'artère porte; 28. L'artère porte; 29. L'artère porte; 30. L'artère porte; 31. L'artère porte; 32. L'artère porte; 33. L'artère porte; 34. L'artère porte; 35. L'artère porte; 36. L'artère porte; 37. L'artère porte; 38. L'artère porte; 39. L'artère porte; 40. L'artère porte; 41. L'artère porte; 42. L'artère porte; 43. L'artère porte; 44. L'artère porte; 45. L'artère porte; 46. L'artère porte; 47. L'artère porte; 48. L'artère porte; 49. L'artère porte; 50. L'artère porte; 51. L'artère porte; 52. L'artère porte; 53. L'artère porte; 54. L'artère porte; 55. L'artère porte; 56. L'artère porte; 57. L'artère porte; 58. L'artère porte; 59. L'artère porte; 60. L'artère porte; 61. L'artère porte; 62. L'artère porte; 63. L'artère porte; 64. L'artère porte; 65. L'artère porte; 66. L'artère porte; 67. L'artère porte; 68. L'artère porte; 69. L'artère porte; 70. L'artère porte; 71. L'artère porte; 72. L'artère porte; 73. L'artère porte; 74. L'artère porte; 75. L'artère porte; 76. L'artère porte; 77. L'artère porte; 78. L'artère porte; 79. L'artère porte; 80. L'artère porte; 81. L'artère porte; 82. L'artère porte; 83. L'artère porte; 84. L'artère porte; 85. L'artère porte; 86. L'artère porte; 87. L'artère porte; 88. L'artère porte; 89. L'artère porte; 90. L'artère porte; 91. L'artère porte; 92. L'artère porte; 93. L'artère porte; 94. L'artère porte; 95. L'artère porte; 96. L'artère porte; 97. L'artère porte; 98. L'artère porte; 99. L'artère porte; 100. L'artère porte.



10. HISTOLOGIE TOPOGRAPHIQUE

10.1. La lobulation anatomique
 Les cellules du parenchyme hépatique se réunissent en massifs cellulaires, les lobules, petites unités prismatiques à base polygonale de 1 à 2 mm de longueur (fig. 5.2). Vers une veine centrolobulaire

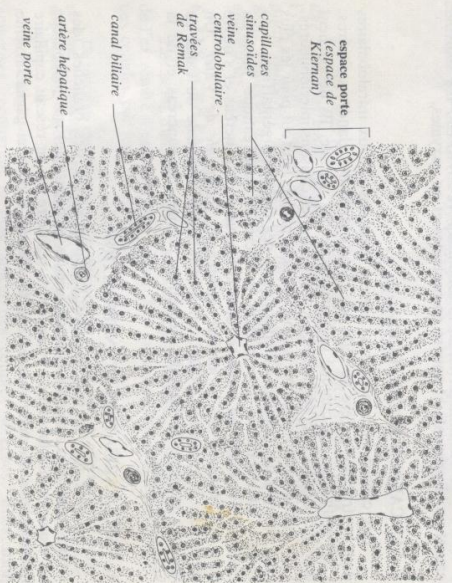
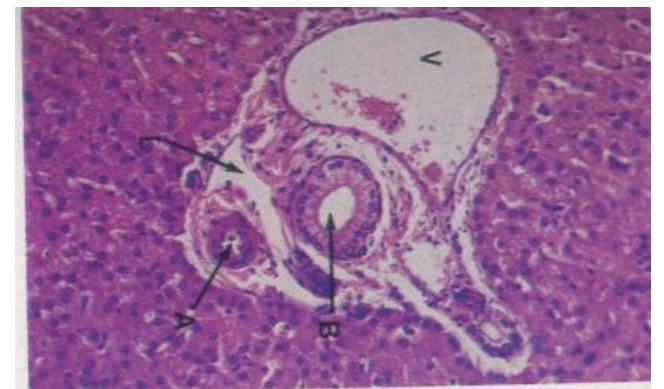
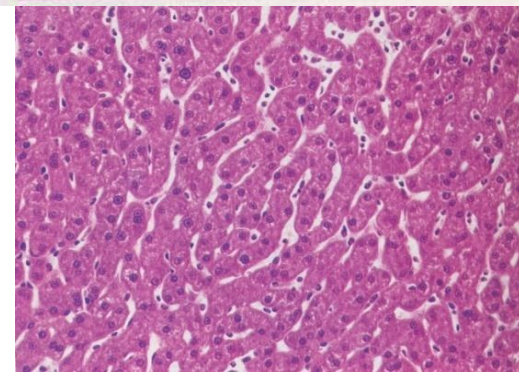
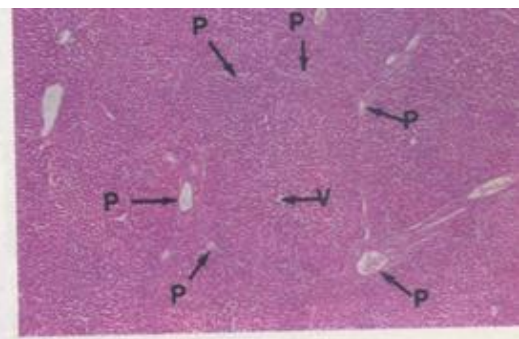
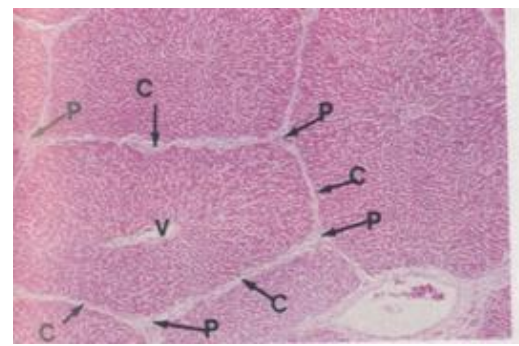
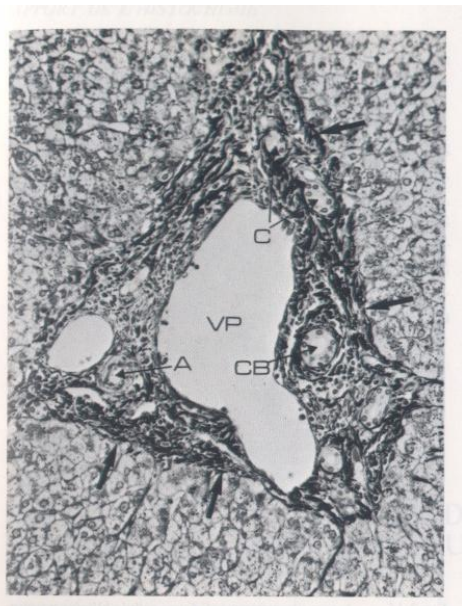
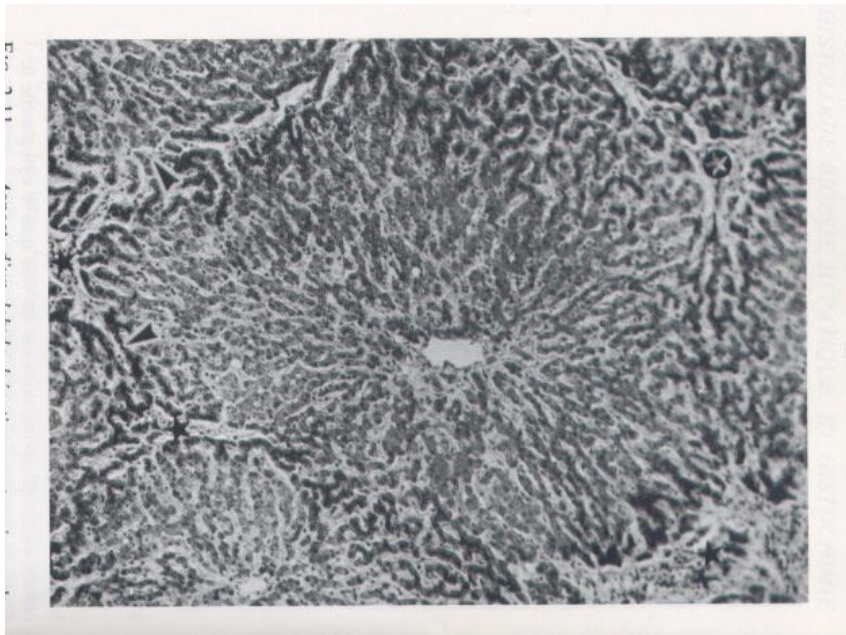


FIG. 5.2 HISTOLOGIE TOPOGRAPHIQUE DU FOIE.



Fig. 5.3 HEPAT



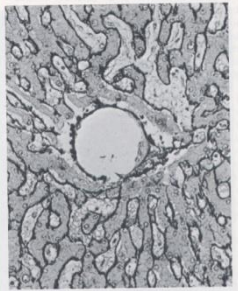
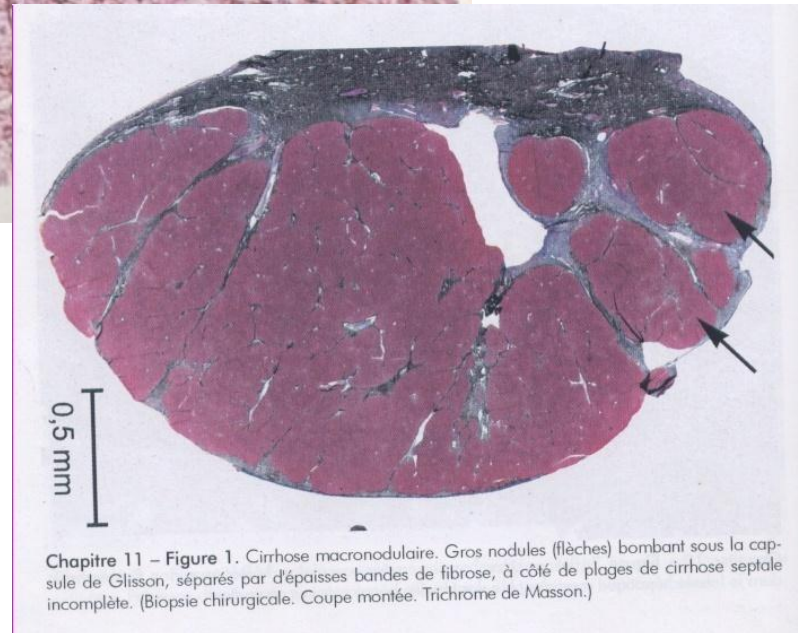
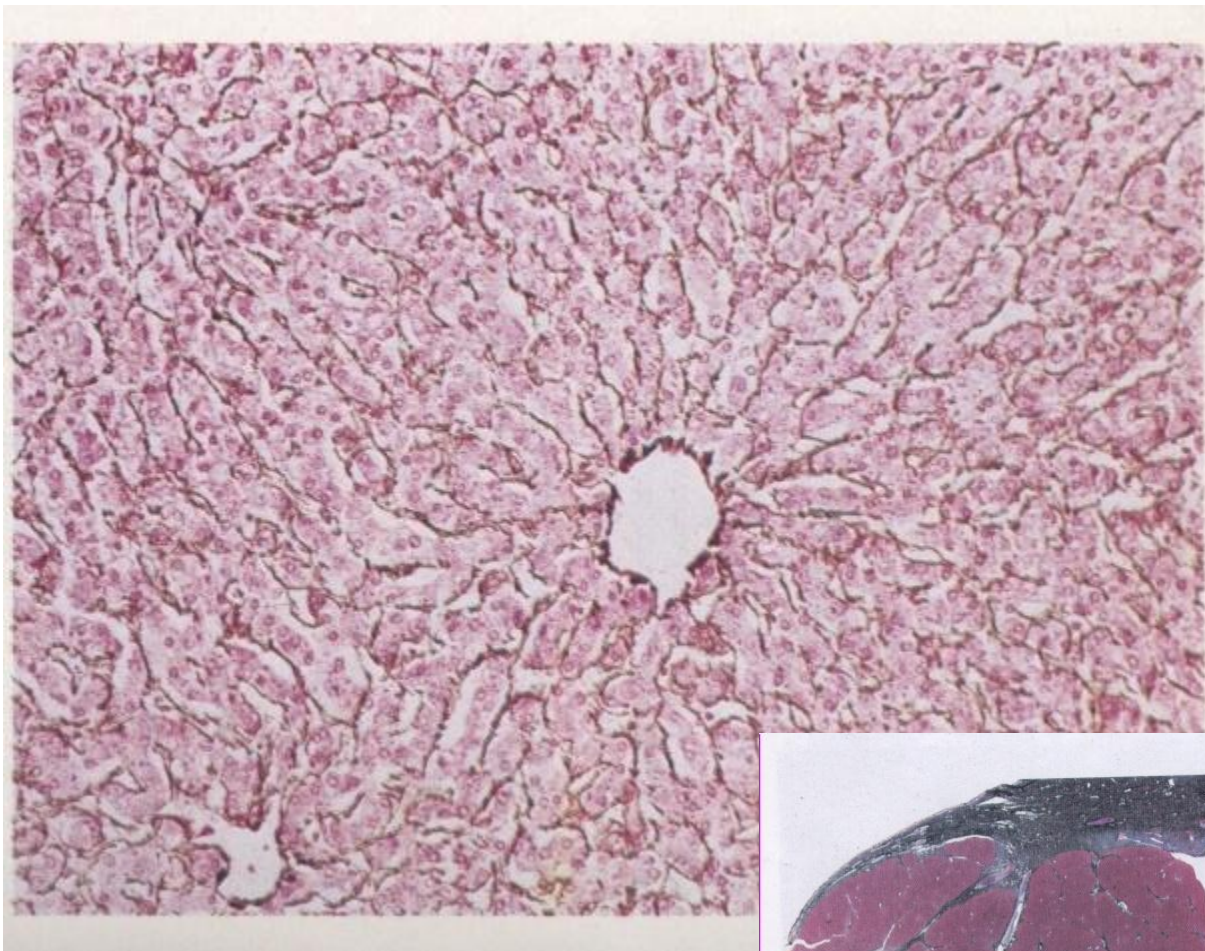


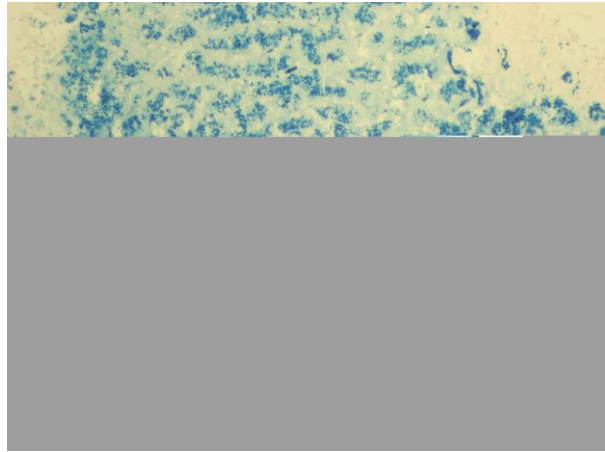
Fig. 2-6. - Les lames hépatiques sont séparées par les sinusoides qui sont limités par une trame réticulinique « grillagée »; elles convergent vers la veine centro-lobulaire qui a une paroi mince. Gordon Sweet (G.S.) x 210.



Chapitre 11 - Figure 1. Cirrhose macronodulaire. Gros nodules (flèches) bombant sous la capsule de Glisson, séparés par d'épaisses bandes de fibrose, à côté de plages de cirrhose septale incomplète. (Biopsie chirurgicale. Coupe montée. Trichrome de Masson.)



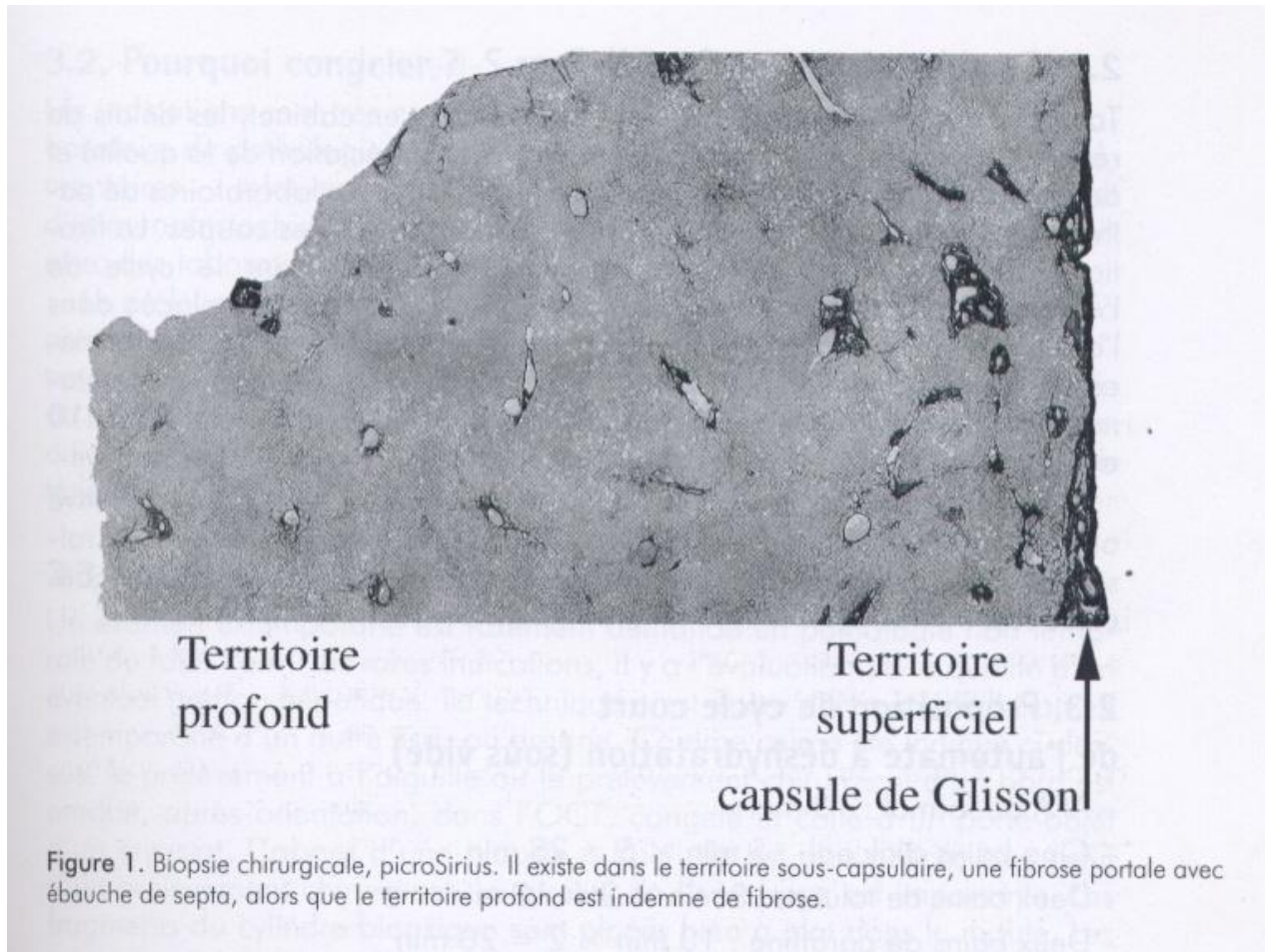
- Figure 4. Hépatite aiguë. Fibrose jeune et fibrose ancienne.
ancienne est présente au centre de l'espace porte. Elle est colorée intensément par le
La fibrose jeune est périportale, plus claire, œdémateuse et inflammatoire
(Trichrome de Masson).



Attention :

Un cr ana-path portant Dc HCV « c » métavir A1 F2 mais ne comportant pas les colorations spéciales dans le contenu du texte histologique est un **cr non valide**.

Le piège à éviter



Quand appliquer le score métavir?

- HCA & HCP sont à proscrire
- Uniquement pour les HCV de type « C » et de type « B »

- Suspicion HCV ? —————> PBH
- Interprétée à laide de renseignements cliniques :
sérologie virale
- Notion de traitement antérieur
- Intensité et nature des signes cliniques & biologiques

Rôle du pathologiste

- Évaluer la sévérité des lésions histologiques. (// anatomoclinique est mauvais càd:
 - lésions histo évoluées mais signes clini, & biolo st discrets ou absents
 - élévation des transaminases & signes necroti-infla marqués
- Participer à la décision thérapeutique(nécessité d'une preuve histologique) *Du point de vue histologique, on admet comme critère de traitement, au moins une activité nécrotico-inflammatoire A1 et un score de fibrose F1 selon la classification Métavir. Ainsi, une hépatite chronique minime n'est habituellement pas une indication thérapeutique.*
- Surveiller l'évolution de la maladie spontanément ou sous traitement(qd les lésion sont minimales , refaire la PBH à qlq années d'intervalle)
- Dépister une hépatopathie associée à HCV (ex: maladie alcoolique, hémochromatose, stéatohépatite non alcoolique → aggravent la vitesse de progression de la maladie avec résistance au TRT antiviral)

Quelles sont les lésions histologiques observées dans HCV de type « C » ?

1- Activité, lésions nécrotico-inflammatoires (Np & NI):

a - inflammation porte

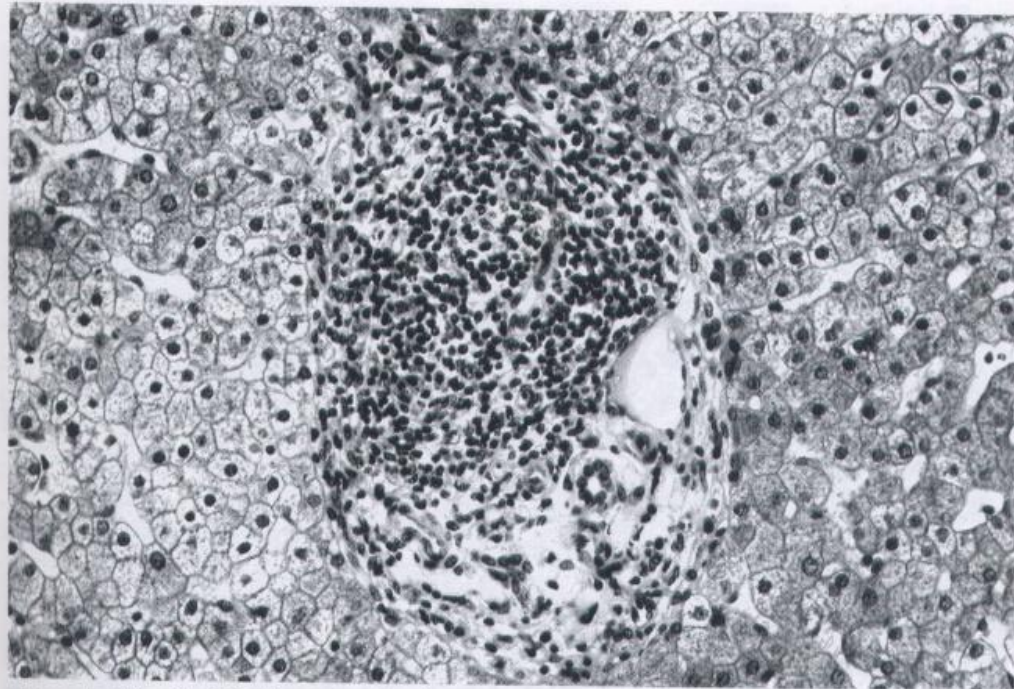


Figure 1. Hépatite C. Follicule lymphoïde.

L'espace porte est occupé par un amas nodulaire de cellules lymphocytaires. Absence de nécrose périportale.

b - nécrose péri-portale

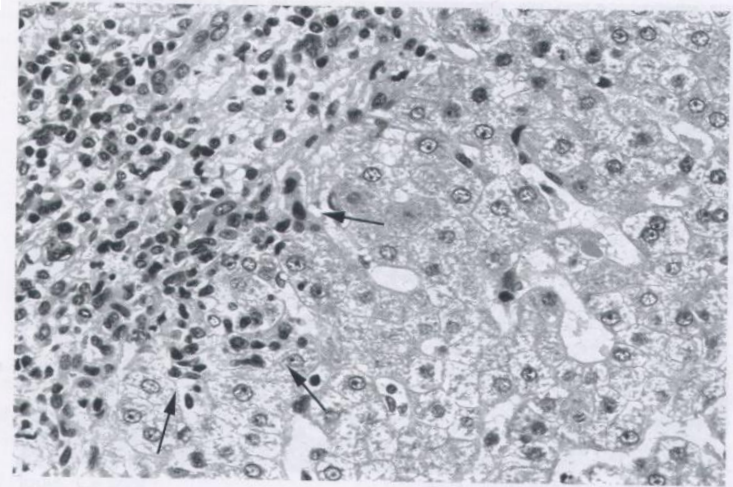


Figure 2. Hépatite C. Nécrose périportale.
Des cellules inflammatoires mononucléées principalement lymphocytaires dissocient localement la lame bordante en s'infiltrant entre les hépatocytes (flèche).

c - nécrose lobulaire

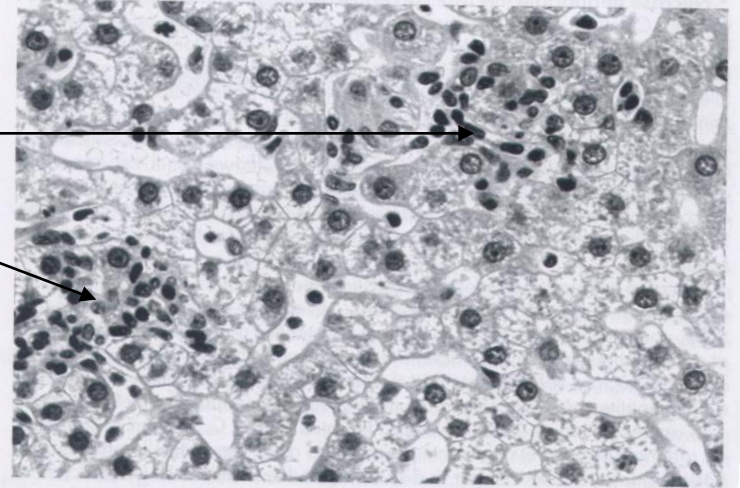
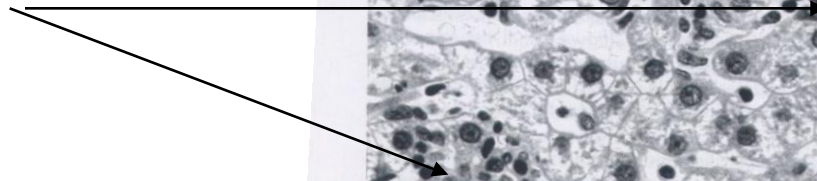


Figure 3. Hépatite C. Nécrose lobulaire.
Il existe, dans le lobule hépatique, deux amas de cellules inflammatoires constitués par des lymphocytes et quelques macrophages au contact d'hépatocytes nécrosés.

d - nécrose en ponts
(bridging necrosis)

- e- infiltrat sinusoidal:

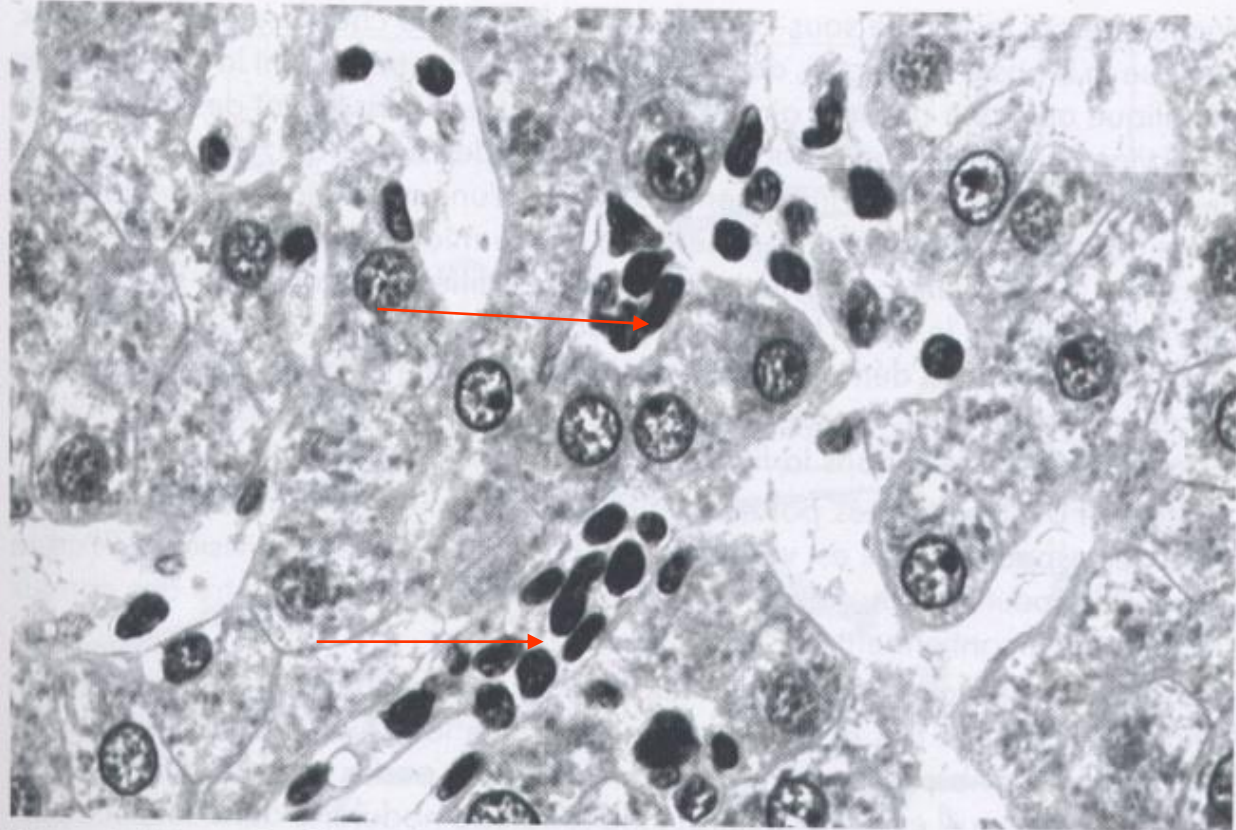


Figure 4. Hépatite C. Infiltrat inflammatoire sinusoidal.
Dans certains secteurs, les cellules inflammatoires occupent la lumière des sinusoides sans destruction des hépatocytes.

2 -lésions hépatocytaires

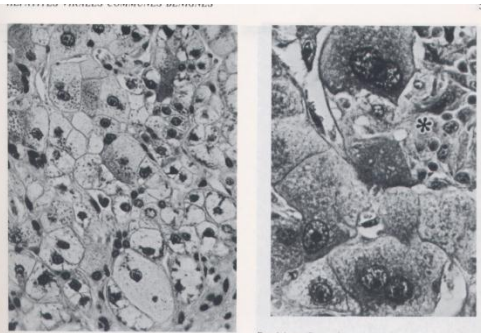


FIG 4-3. - Hépatite virale au 20^e jour.
Trois grandes variations de taille et de forme des cellules.
Persistence d'hépatocytes clarifiés et ballonnés. H.E.S. × 430.

FIG 4-4. - Signes de régénération au cours d'une hépatite virale.
Cellules basophiles de tailles inégales souvent binucléées.
Amas de cellules de Kupffer (*) mêlés à quelques lymphocytes.
Tol. × 730.

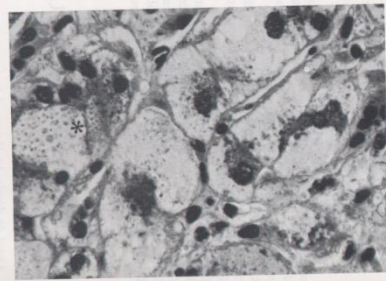


FIG 3-2. - Hépatite virale au 10^e jour.
Ballonnement avec condensation des noyaux.
Aspects granulo-vacuolaires (*). H.E.S. × 540.

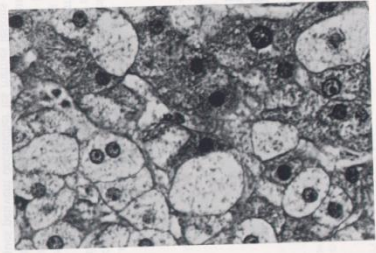


FIG 3-1. - Aspect de clarification: cellules arrondies à anguilles.
H.E.S. × 150.

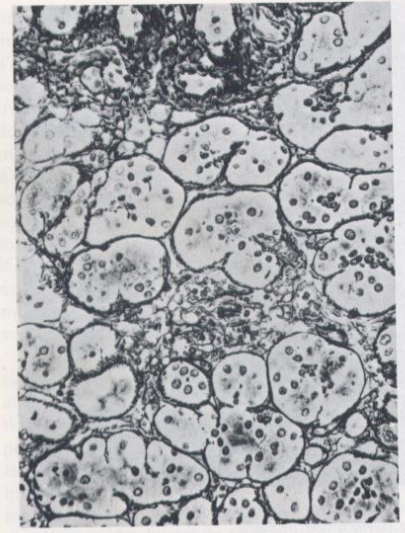


FIG 5-8. - Même cas que fig. 5-7. Régénération nodulaire et pseudo-acineuse, soulignée par des anneaux réticuliniques continus. G.S. × 200.

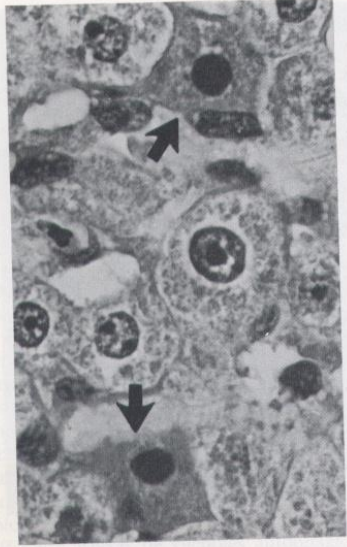


FIG 3-8. - Hépatite virale a minima (« transaminite »).
Deux hépatocytes en nécrose acidophile (→), avec noyaux condensés. H.E.S. × 960.

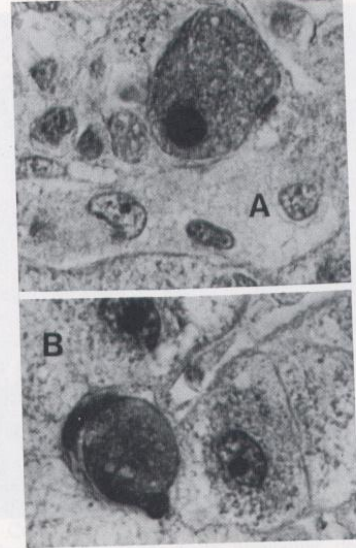


FIG 3-9. - Hépatite virale : corps de Councilman.
a) Cellule en voie d'exclusion avec persistance d'un noyau.
b) Cellule dans le sinusode et entourée par deux macrophages. H.E.S. × 120.

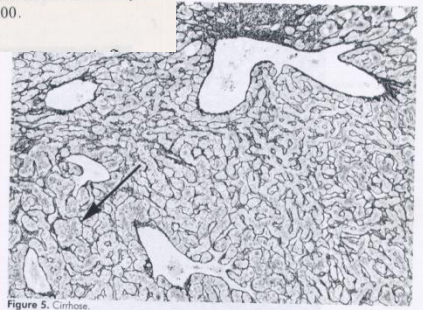


Figure 5. Cirrhose.
Plusieurs veines rapprochées les unes des autres sont visibles. Le réseau réticulinique est irrégulier, épais, limitant des travées hépatocytaires focalement épaissies (flèche). (Biopsie chirurgicale, Gordon et Sweets.)

Comment évaluer l'activité ?

- A0: sans activité
- A1: avec activité minimale
- A2: avec activité modérée
- A3: avec activité sévère

Tableau V. Grille Metavir. Algorithme permettant l'évaluation de l'activité d'une hépatite chronique

NP = 0	NL = 0	A = 0
	NL = 1	A = 1
	NL = 2	A = 2
NP = 1	NL = 0, NL = 1	A = 1
	NL = 2	A = 2
NP = 2	NL = 0, NL = 1	A = 2
	NL = 2	A = 3
NP = 3	NL = 0, NL = 1, NL = 2	A = 3

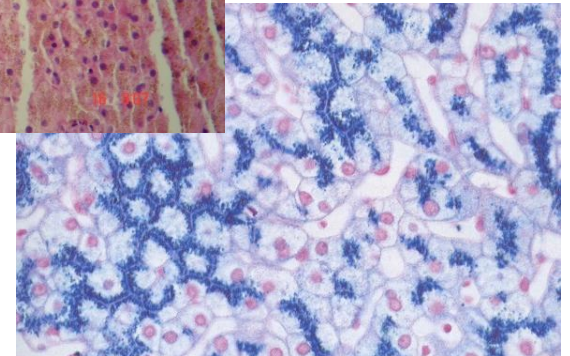
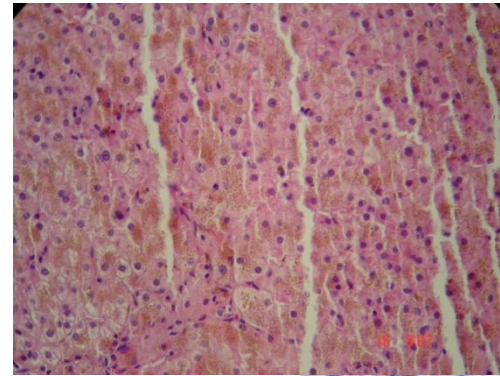
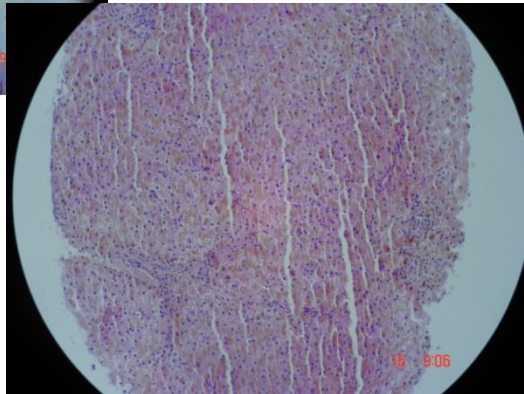
NP = nécrose parcellaire : 0 = absente, 1 = minimale, 2 = modérée, 3 = sévère ;

NL = nécrose lobulaire : 0 = absente ou minimale, 1 = modérée, 2 = sévère ;

A = activité : 0 = sans activité, 1 = minimale, 2 = modérée, 3 = sévère.

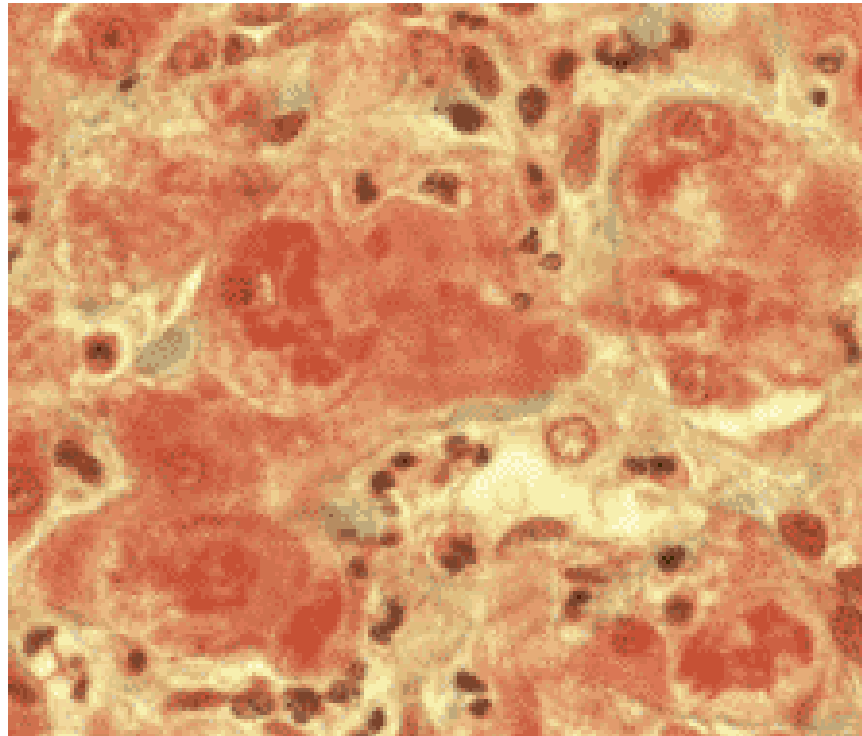
Surcharge en fer:

- Dans HCV C: intrakupfferienne
- Constituerait un facteur de résistance au TRT antiviral
- Qd elle est de topographie hépatocyttaire & péri portal: rechercher une hémochromatose génétique associée.



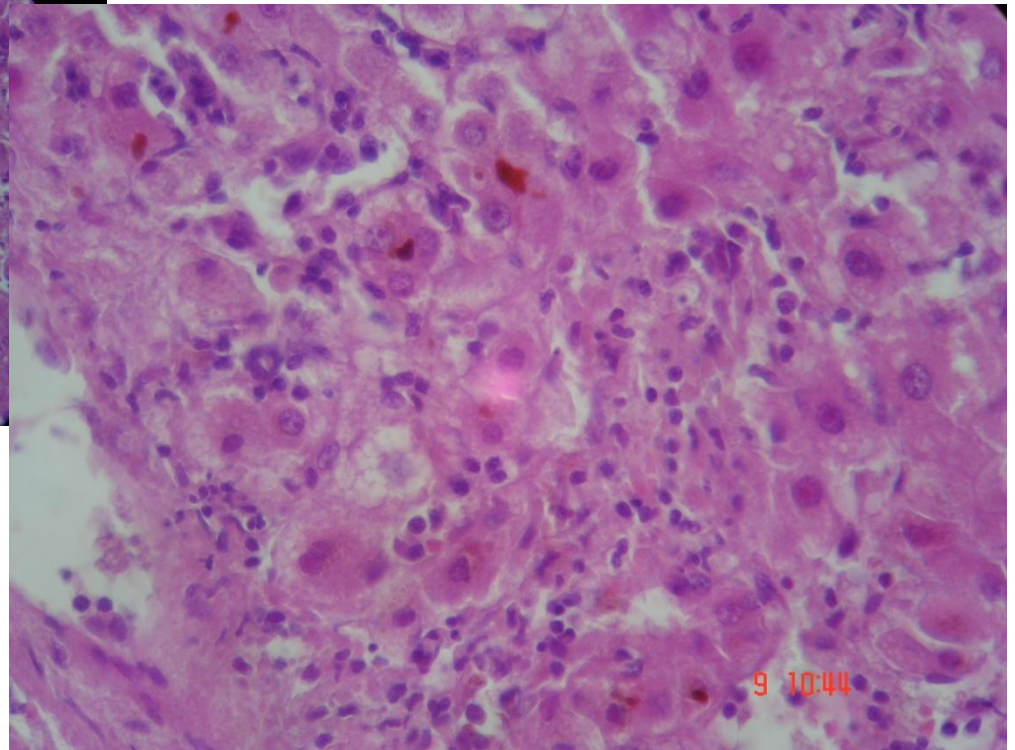
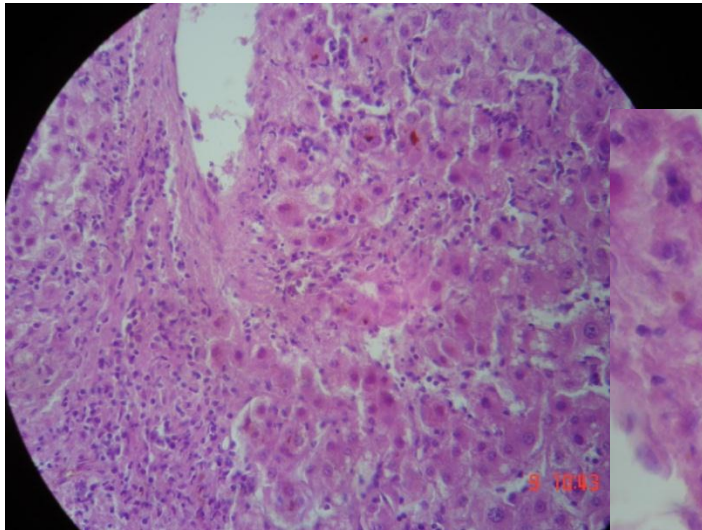
Corps de Mallory:

- +++ : rechercher une intoxication alcoolique, prise de certains médicaments, maladie cholestatique associée.
- + : dans un % faible HCV C selon certaines études



Cholestase :

- Rare dans l'hépatite virale « C »
- Quand elle existe : doit faire rechercher une maladie des voies biliaires intra hépatiques



Stéatose:

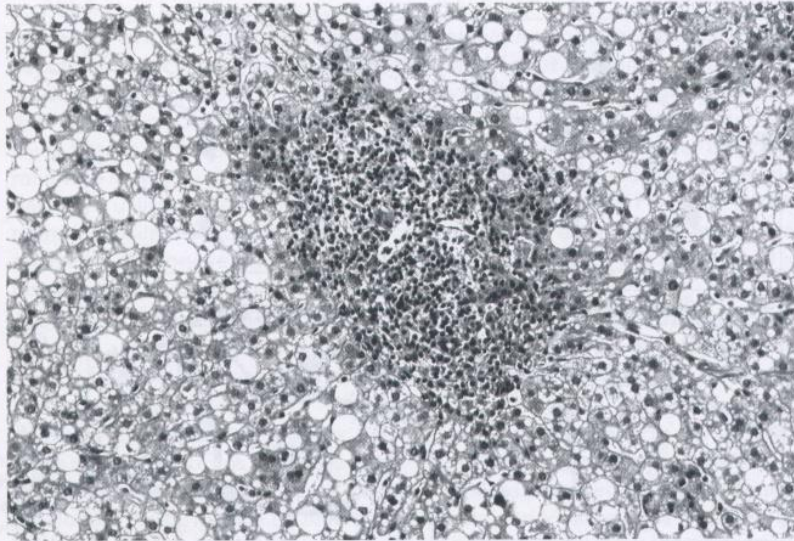
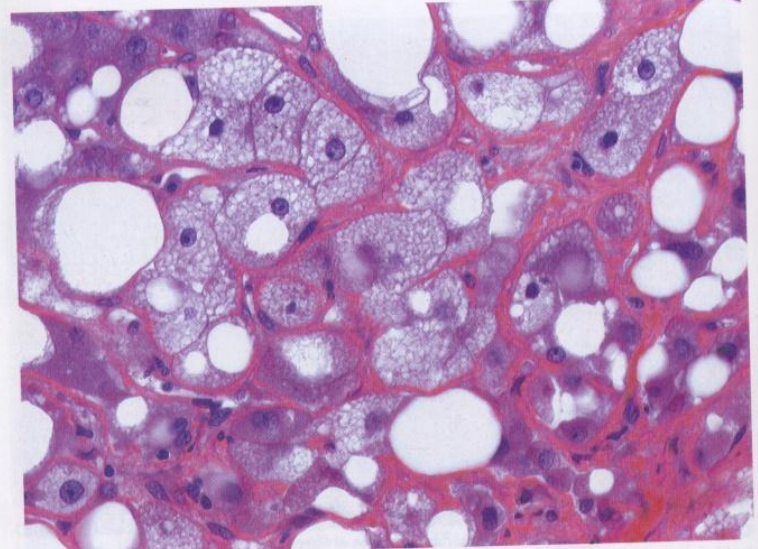


Figure 6. Hépatite C. Stéatose.

Il existe, dans le lobule hépatique en périphérie d'un espace porte inflammatoire, une stéatose macrovésiculaire importante.



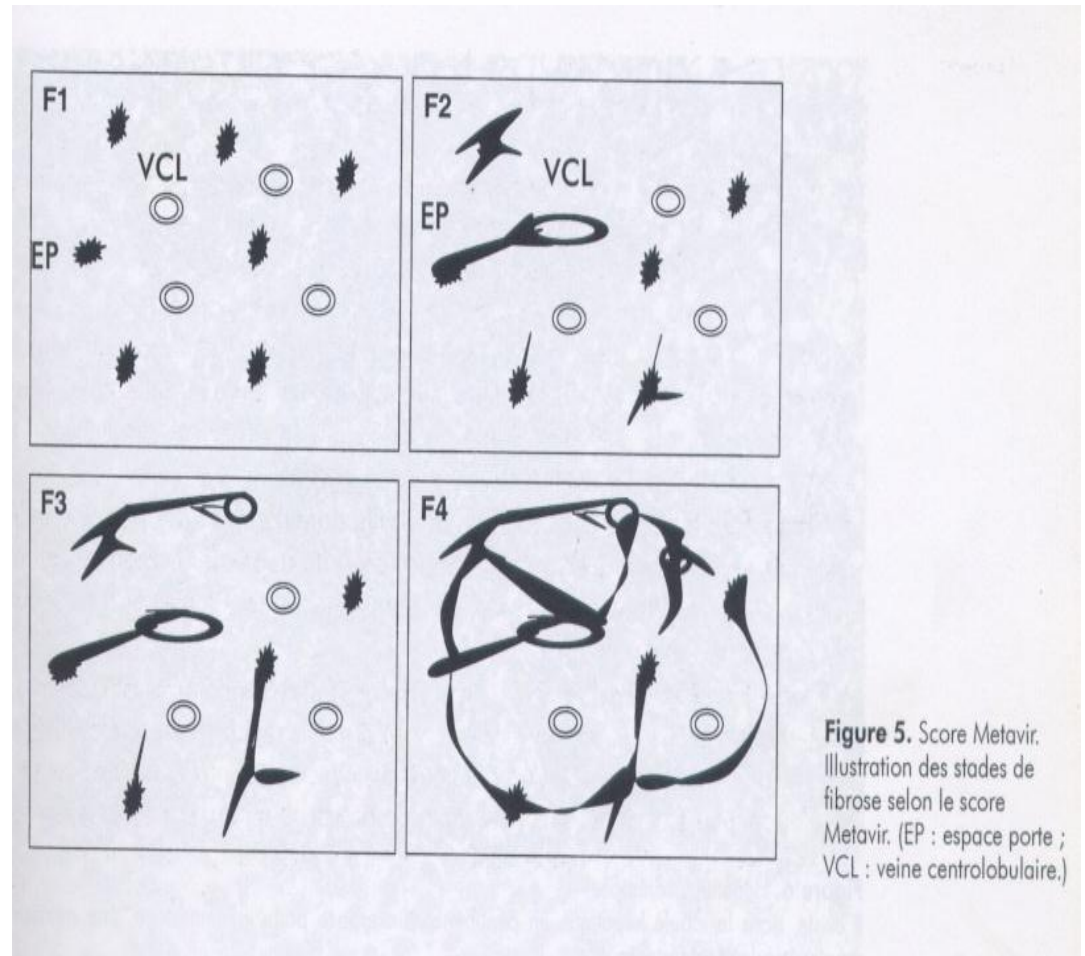
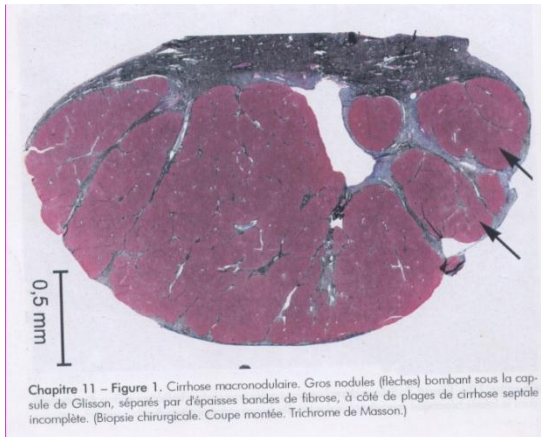
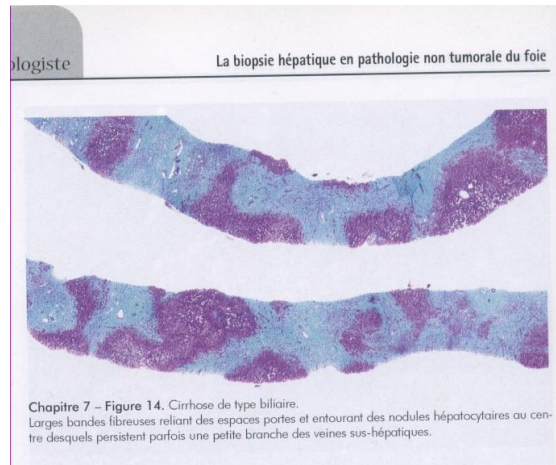
Chapitre 6 – Figure 3. Stéatose microvésiculaire.

Nombreuses petites vacuoles dans le cytoplasme des hépatocytes (étoile) laissant le noyau en position centrale. Noter l'association d'une stéatose macrovésiculaire avec de grandes vacuoles refoulant le noyau en périphérie de l'hépatocyte.

Stéatose: gl macrov, 10 à 30% des hépatocytes, svt diffuse, peut être : massive, rechercher une maladie associée, alcool, médicaments, obésité, diabète

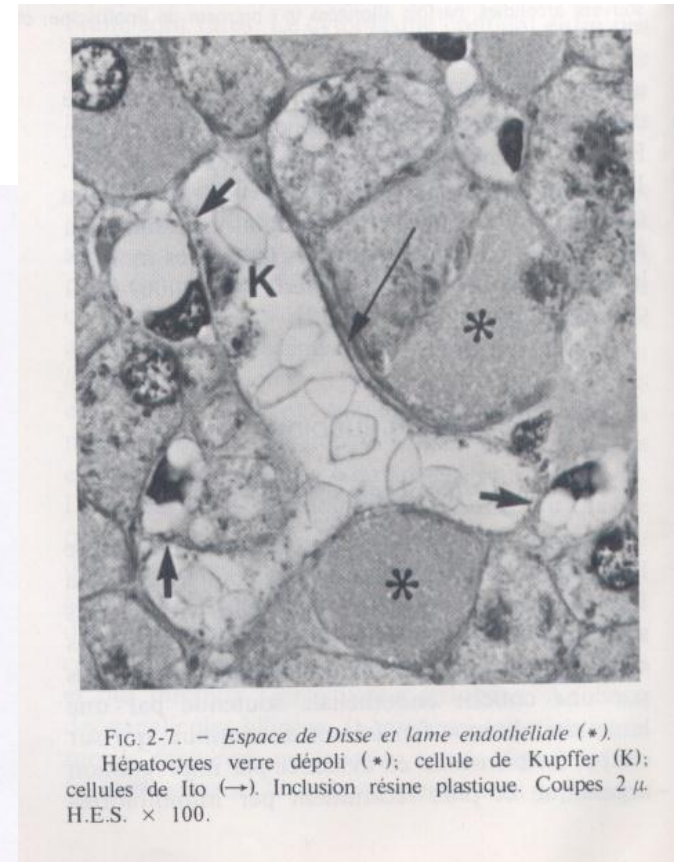
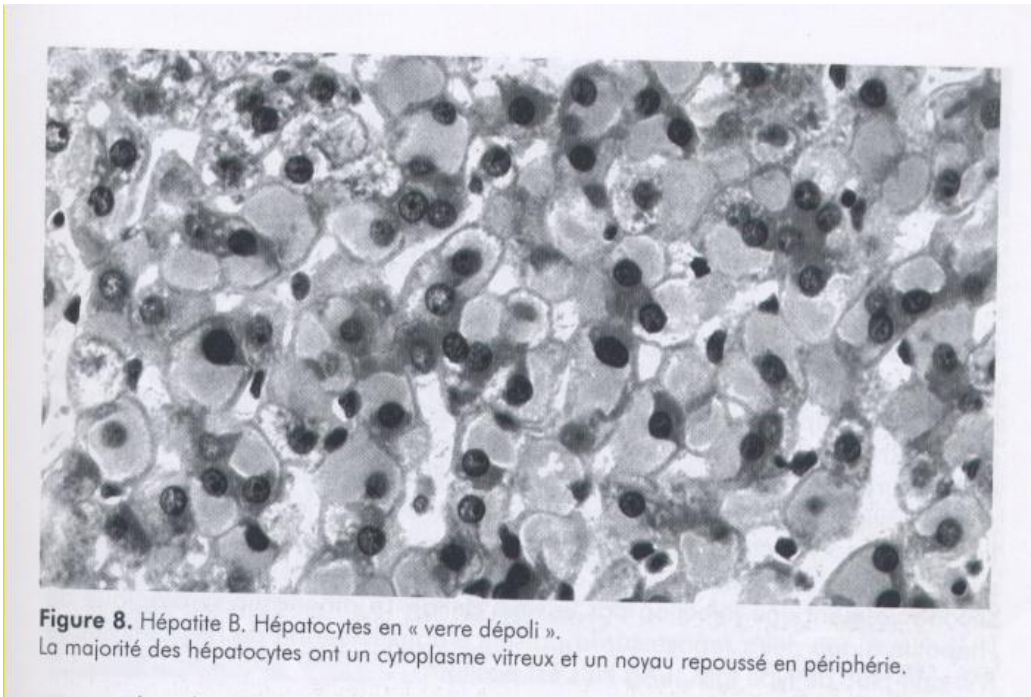
3 - fibrose: 0 à 4 (f0 à f4)

f0: EPK taille nle. Les EPK tailles variables c apprécier en f(n)de la division de l'arbre biliaire.



Particularités des lésions histologiques liées au virus « B »

1- hépatocytes en verre dépoli:

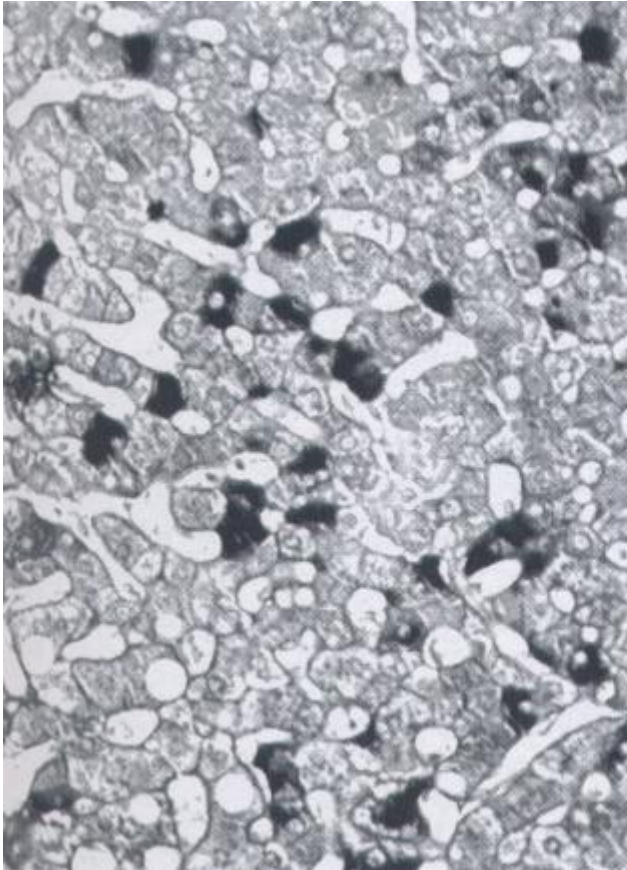


NB: En dehors de l'aspect en VD, il n'existe pas de lésions permettent de rapprocher histologiquement & avec certitude une hépatite chronique au virus B

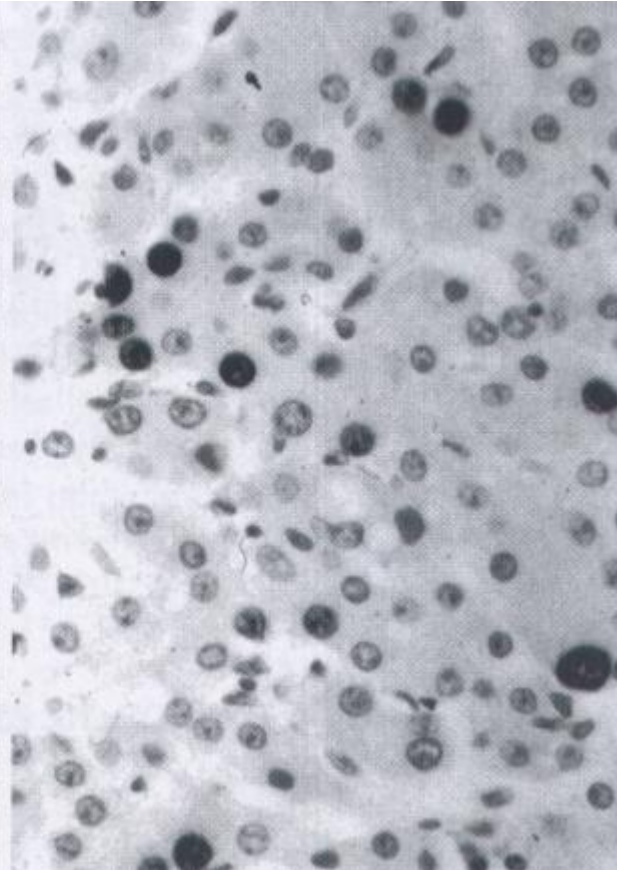
Différences histologiques entre HCV «B» & HCV «C»

	Infit. infla . portal	Nécrose périportale	Nécrose lobulaire	Au stade de fibrose
HCV (B)	Intense, diffuse que nodulaire	Plus étendue que dans la « C »	Plus étendues que dans la « C »	Présence hépatocytes dysplasiques
HCV(C)	nodulaire	localisée	localisée	Hépatocytes dysplasiques absents

DC immunohistochimique entre la « B » et le « C »



HCV « B » +
cytoplasmique



HCV « C » +
nucléaire

Validité du CR ant-path portant Dc histologique D'une HCV:

- La conclusion du CR doit obligatoirement mentionner:
- L'étiologie de l'hépatite chronique (virus B ou C)
- La description des lésions de fibrose et d'activité
- Le score métavir

- L'existence d'une lésion nécessitant la recherche d'une étiologie particulière associée au virus C. (nodules lymphoïdes).

- On rédige par ex:
 - HCV de type C d'activité minimale , avec fibrose portale sans septa. Score Métavir A1 F1
 - Cirrhose virale C sans signes d'activité . Score Métavir A0 F4

Co-infections virales:

- L'association de plusieurs virus hépatotropes n'est pas rare, en particulier dans les groupes à risques, compte tenu des voies de dissémination communes:
- Hépatite B + virus A: évolution fulminante
- Hépatite B & C : fréquente, mais non pas plus pathogène que l'infection par un seul virus.
- Possibilité que la réplication d'un des virus est susceptible d'inhiber celle de l'autre.
- Le VIH peut réactiver une infection latente par le virus B
→ accélération de l'évolution cirrhogène sans accroître les lésions inflammatoires. Idem pour le VIH & virus C

Après un contage avec le virus C

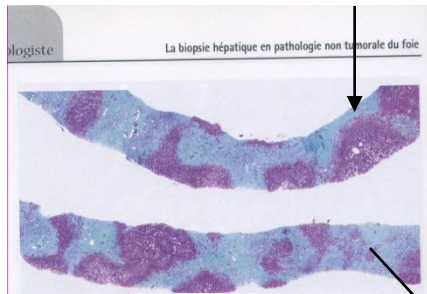
- 70 % des sujets évoluent vers la chronicité
- 30 % environ guérissent.
- En cas d'évolution vers la chronicité, des lésions d'hépatite chronique, puis de cirrhose se constituent à bas bruit, en 20 à 30 ans après la contamination virale.
- risque de CHC 5 à 10 ans après la constitution de la cirrhose.
- L'importance de ces risques est encore mal connue. On estime que le risque de cirrhose est de l'ordre de 20 %.
- L'incidence du carcinome hépato-cellulaire sur foie cirrhotique est de 3 à 5% par an.

Après un contage avec le virus B

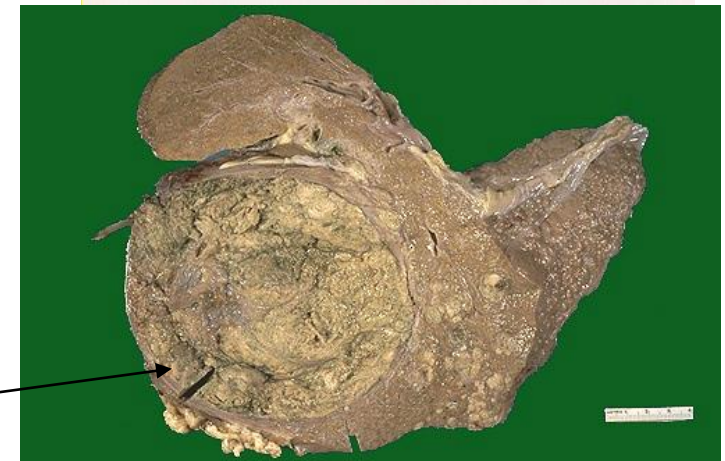
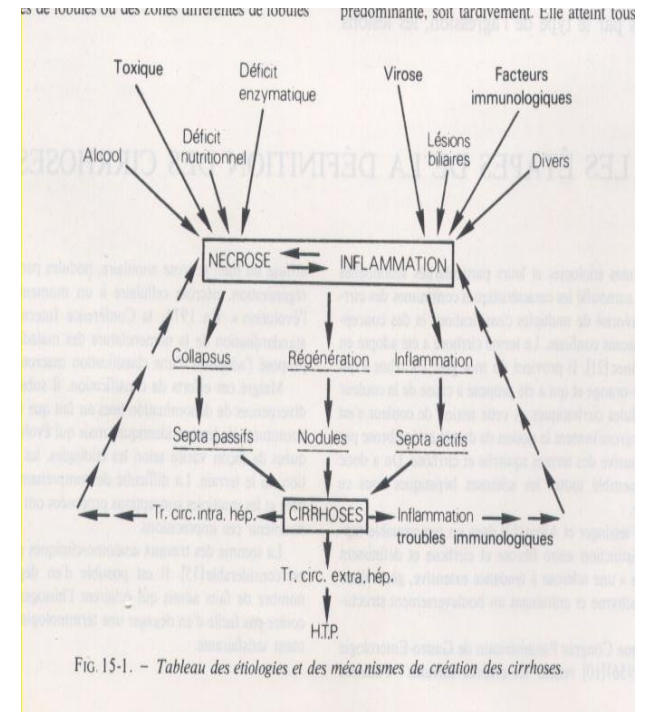
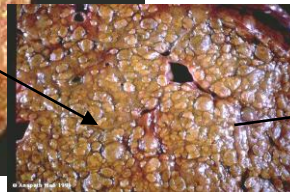
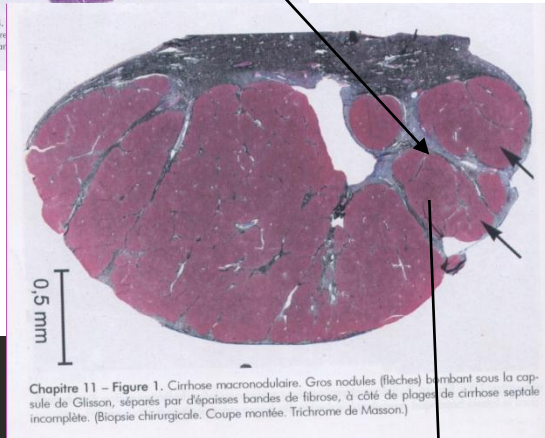
- HVC B évolue en 3 phases:
 - 1- Forte multiplication virale avec activité biolo & histo modérée.
 - 2- Survient après des années d'évolution: diminution de la multipl virale & augmentation de activité clinique, biol, histo avec constitution de fibrose & de cirrhose
 - 3- multiplication virale & activité absentes, important risque de CHC (cancer)

NB: A tout moment peut y avoir : réactivation de l'hépatite, réapparition de la multiplication virale, élévation des transaminases & signes histologiques d'activité

Séquence hépatite -cirrhose- carcinome hépatocellulaire



Chapitre 7 - Figure 14. Larges bandes fibreuses entre desquels persistent port



Dc différentiel:

- Hépatite auto-immune : mise en évidence des anticorps dans le sérum(profil :ac antimuscles lisse, antinoyaux, anti mitochondrie)
- Hépatites médicamenteuses : interrogatoire
- Maladie de Wilson: corps de mallory, noyaux glycogéniques et cuivre (coloration par la rhodanine)

Conclusion:

- La mise en route d'une codification histopathologique a permis une meilleure communication entre pathologistes et cliniciens.
- Élément utile pour le suivi d'un patient.
- Faudrait-il que la conclusion de la PBH comprenne , le grade & le stade de l'hépatite chronique, l'étiologie probable, et éventuellement les lésions associées.