

Hépatites chroniques

Hépatites chroniques

Etiologie et physiopathologie

- Des étiologies variables
 - Infections virales
 - VHC (50 à 80 %)
 - VHB (20 à 30 %)
 - VHE
 - Autres: EBV, ...
 - Infections bactériennes
 - Syphilis
 - Pathologies auto-immunes et dysimmunitaires
 - Hépatites auto-immunes (6 %)
 - Atteintes hépatiques au cours de maladies auto-immunes et dysimmunitaires
 - Connectivites (hépatite lupique)
 - Polyarthrite rhumatoïde
 - Hépatites médicamenteuses
- Une base physiopathologique commune
 - Mise en jeu du système immunitaire

Hépatites chroniques

Lésions élémentaires communes

- 1 Lésions cellulaires
 - Hépatocytes ++
- Dans un contexte inflammatoire chronique
 - 2 Infiltrat inflammatoire
 - 3 Fibrose

Hépatites chroniques

Lésions cellulaires

- **Lésions hépatocytaires +++**

Nécrose acidophile = apoptose hépatocytaire

Nécrose lobulaire

Nécrose parcellaire

Nécrose focale ou confluyente, en pont (EP-VCL)

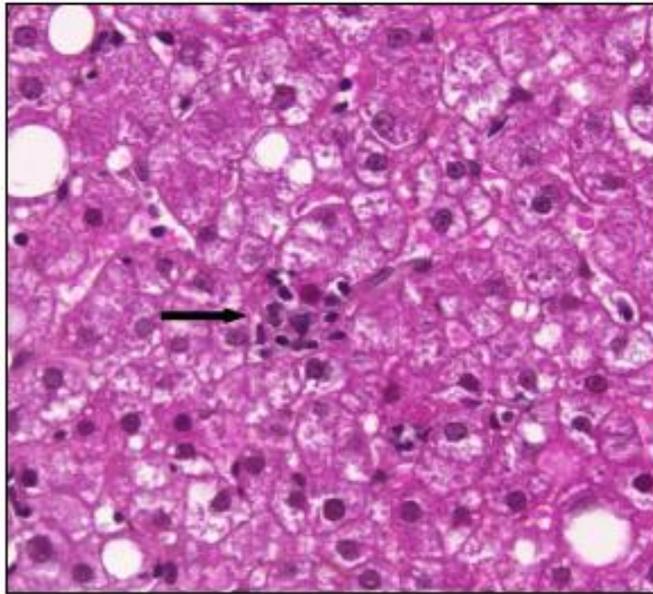
Comment la caractériser ?

- Localisation : lobule/lame bordante
- Intensité (« activité »): densité des lésions

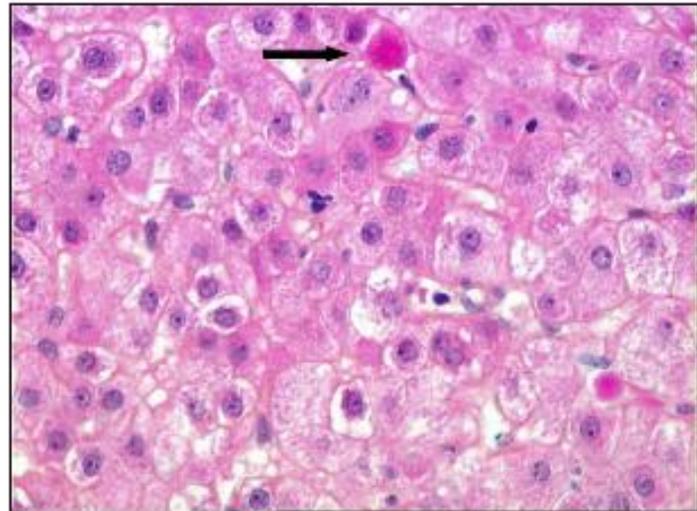
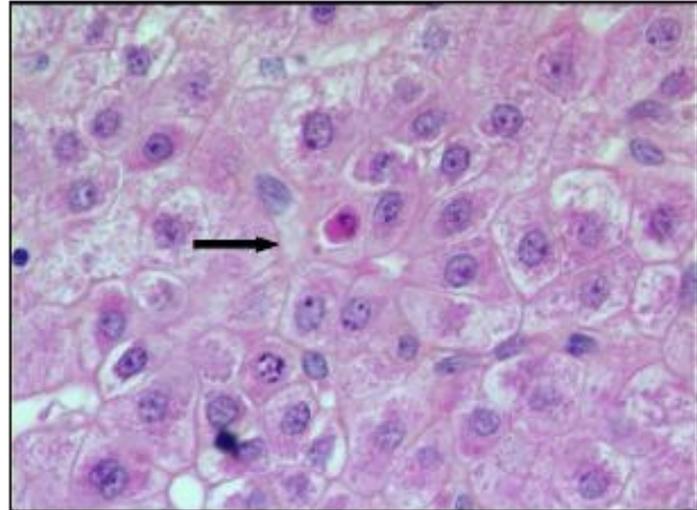
- **Lésions des autres cellules hépatiques**

- Cellules biliaires
- Lésions vasculaires

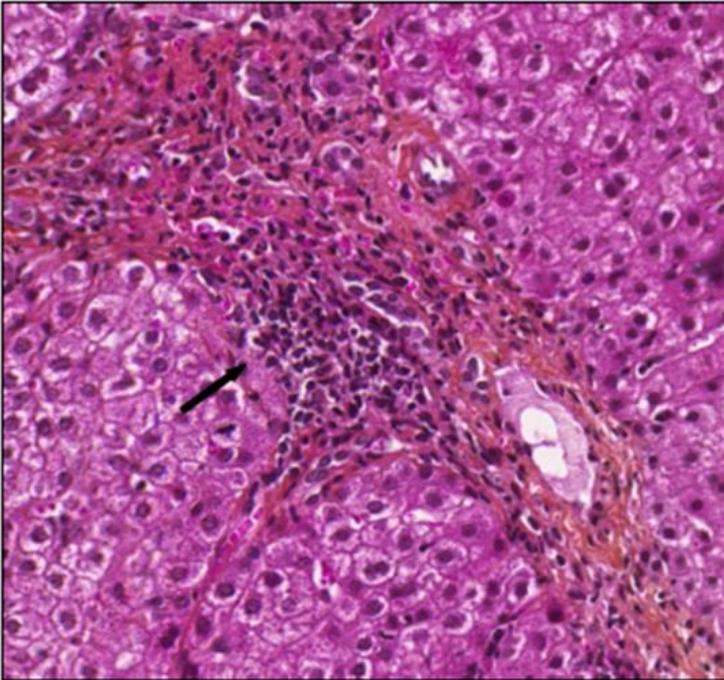
Nécrose lobulaire



Nécrose acidophile =
apoptose

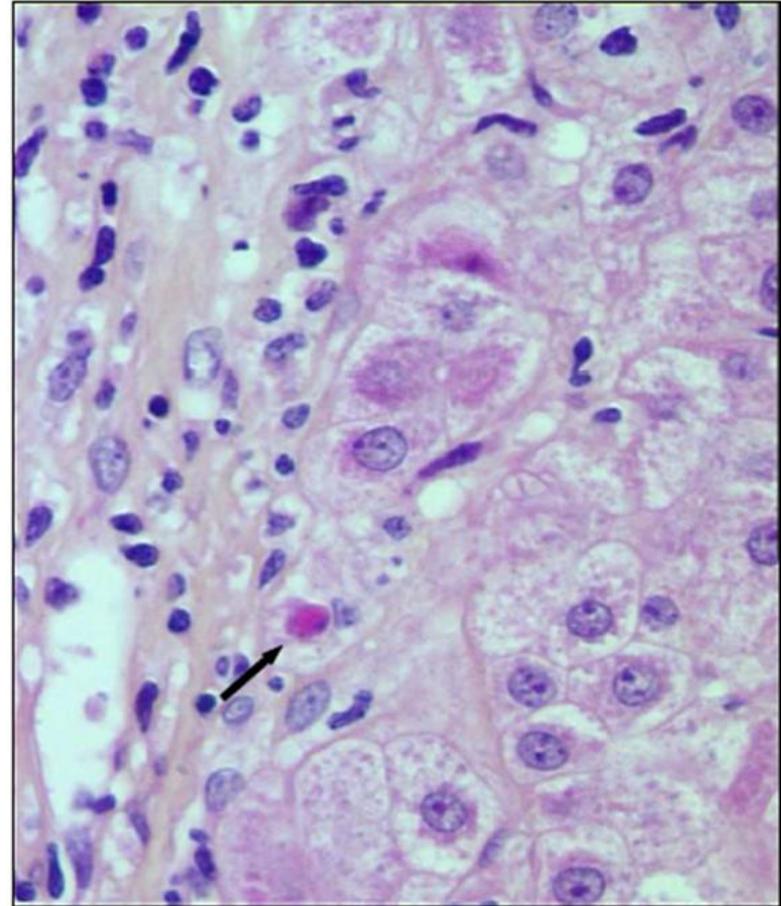


Nécrose parcellaire



Dissociation des hépatocytes de la lame bordante par les cellules inflammatoires

~ PMN ou F1



Hépatites chroniques

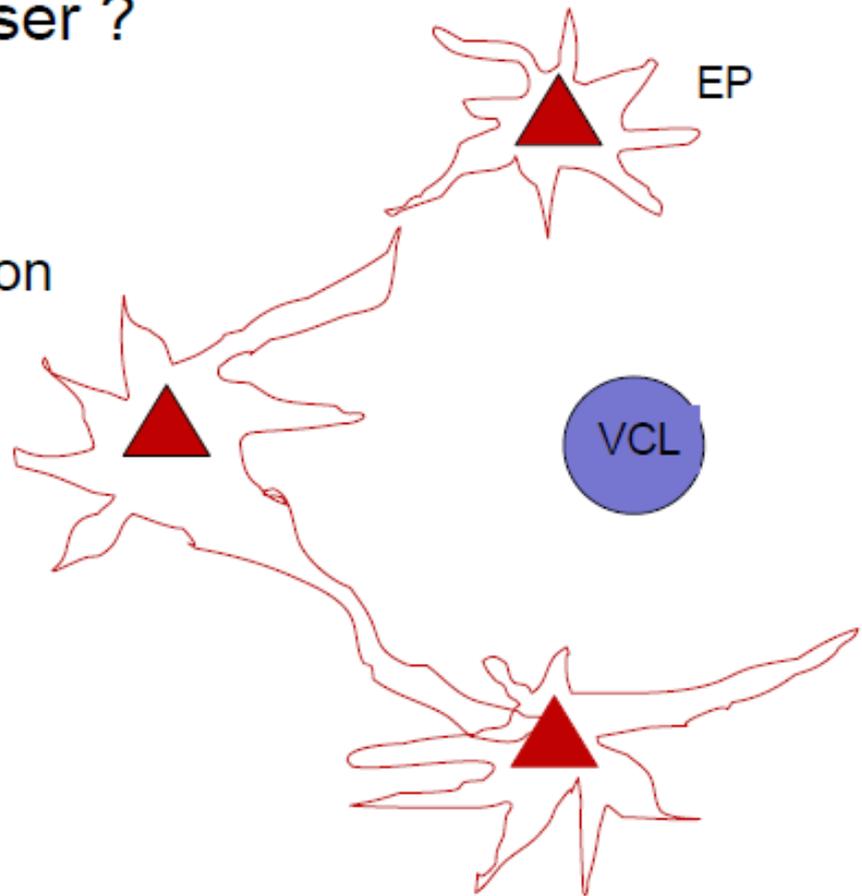
Infiltrat inflammatoire

- Comment le caractériser ?
 - Localisation
 - Intraportale
 - Intralobulaire
 - Composition
 - Lymphocytes : HVC/HVB
 - Plasmocytes : autoimmun
 - Eosinophiles : médicaments
 - Macrophages
 - Densité
 - Particularités
 - Nodules/follicules lymphoïdes / HVC
 - Granulomes

Hépatites chroniques

Fibrose

- Comment la caractériser ?
 - Degré d'organisation
 - Récente, oedémateuse
 - Ancienne, organisée
 - Localisation et extension
 - Systématisée
 - Périportale
 - Périsinusoïdale
 - Péricentrolobulaire
 - Extensive
 - Septale
 - Mutilante
 - Cirrhose



Hépatites chroniques

Evaluation synthétique des lésions

- Scores
 - Scores généralistes
 - Score de Scheuer
 - Score de Ishak
 - Scores spécifiques
 - Score de Knodell (inadapté)
 - hépatites chroniques virales B et C
 - Score METAVIR
 - hépatite chronique C: grade (activité) + stade (fibrose)

Hépatites chroniques

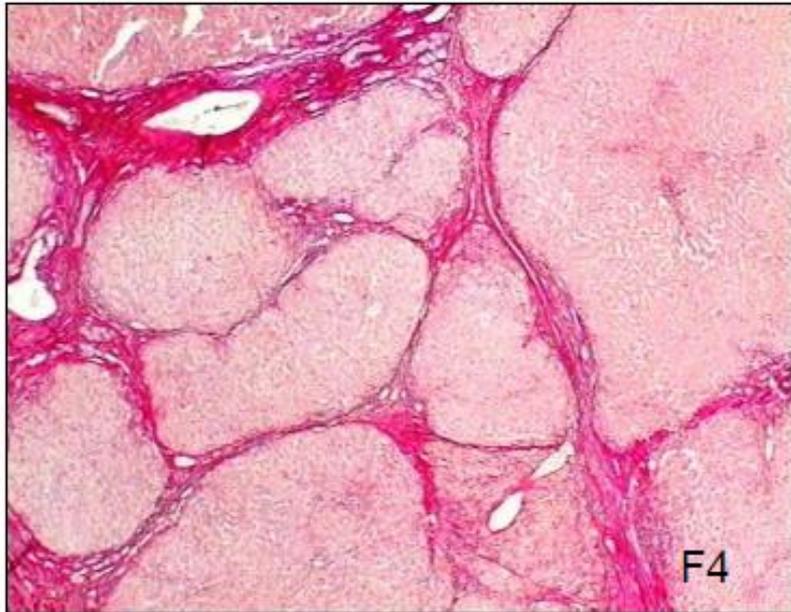
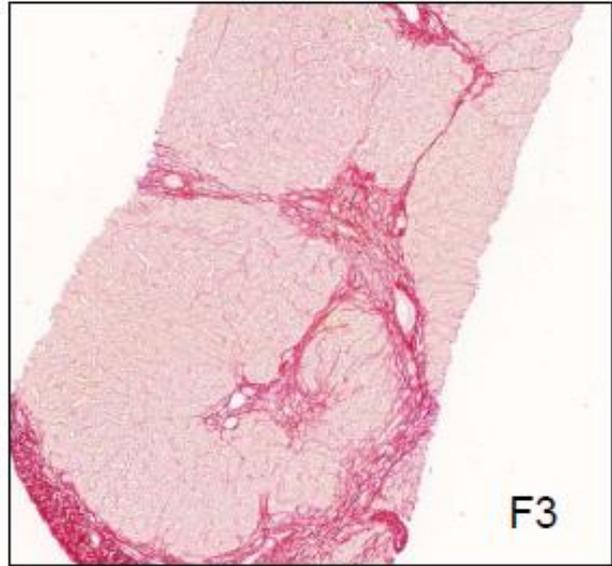
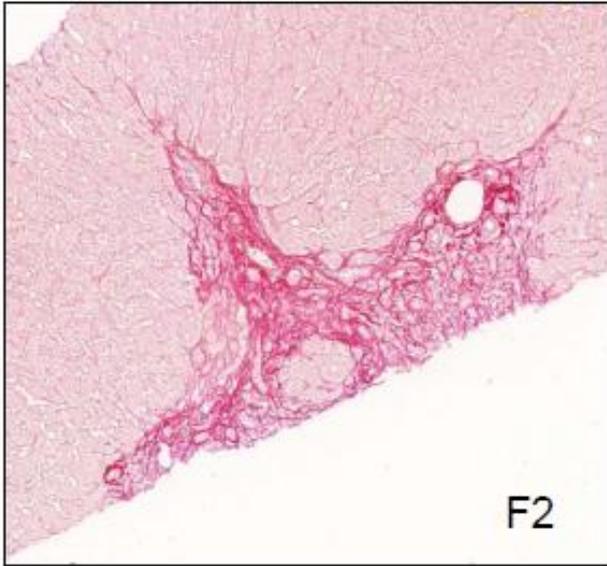
Evaluation synthétique des lésions

- Scores
 - Scores généralistes
 - Score de Scheuer
 - Score de Ishak
 - Scores spécifiques
 - Score de Knodell (inadapté)
 - hépatites chroniques virales B et C
 - Score METAVIR
 - hépatite chronique C: grade (activité) + stade (fibrose)

		LN		
		Absent	Moderate	Severe
PMN		0	1	2
	Absent	A1	A1	A2
	Minimal	A1	A1	A2
	Moderate	A2	A2	A3
	Severe	A3	A3	A3

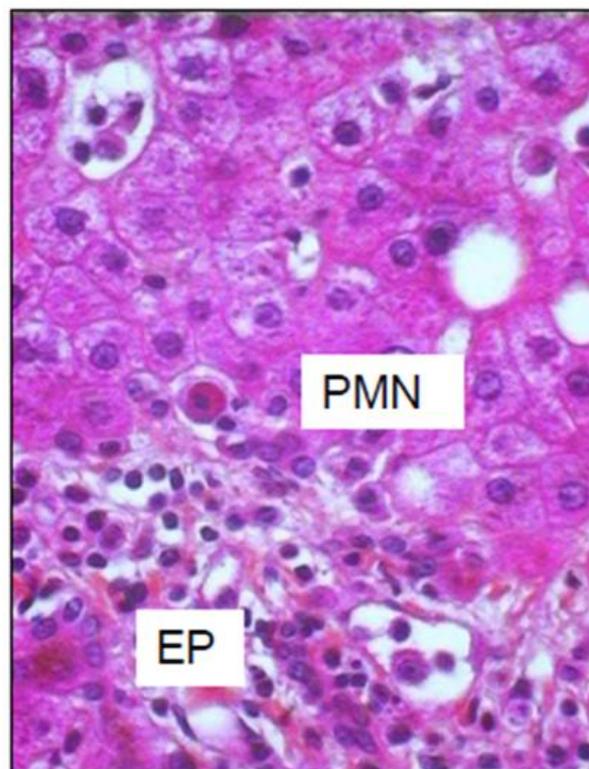
F0	No fibrosis
F1	Portal fibrosis without septa
F2	Portal fibrosis with rare septa
F3	Numerous septa without fibrosis
F4	Cirrhosis

Score
METAVIR



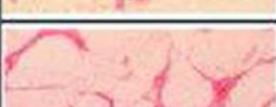
Score d'activité (Ishak) : Grade

	Score
A. Periportal or periseptal interface hepatitis (piecemeal necrosis)	
Absent	0
Mild (focal, few portal areas)	1
Mild/moderate (focal, most portal areas)	2
Moderate (continuous around <50% of tracts or septa)	3
Severe (continuous around >50% of tracts or septa)	4
B. Confluent necrosis	
Absent	0
Focal confluent necrosis	1
Zone 3 necrosis in some areas	2
Zone 3 necrosis in most areas	3
Zone 3 necrosis+occasional portal-central (P-C) bridging	4
Zone 3 necrosis+multiple P-C bridging	5
Panacinar or multiacinar necrosis	6
C. Focal (spotty) lytic necrosis, apoptosis and focal inflammation*	
Absent	0
One focus or less per 10×objective	1
Two to four foci per 10×objective	2
Five to ten foci per 10×objective	3
More than ten foci per 10×objective	4
D. Portal inflammation	
None	0
Mild, some or all portal areas	1
Moderate, some or all portal areas	2
Moderate/marked, all portal areas	3
Marked, all portal areas	4



Ishak J Hepatol 1995

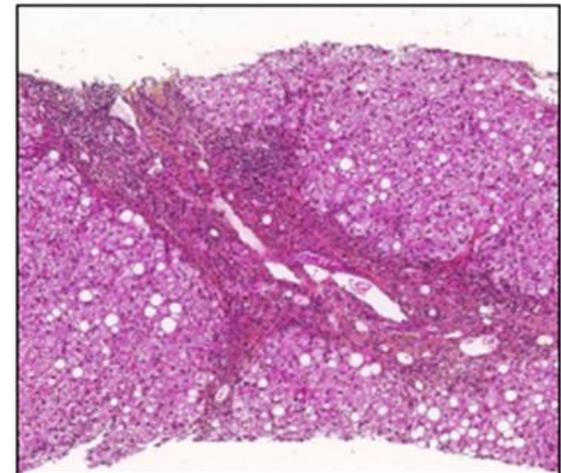
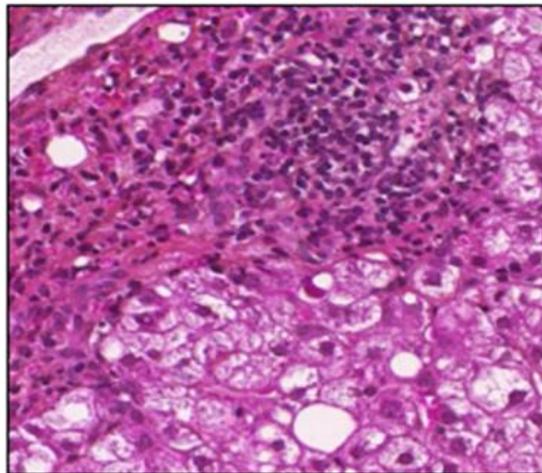
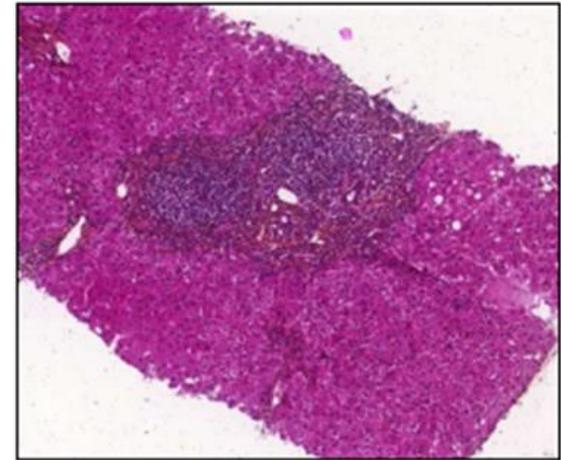
Stades de fibrose (Ishak)

Appearance	Ishak stage: Categorical description	Ishak stage: Categorical assignment	Fibrosis measurement*
	No fibrosis (normal)	0	1.9%
	Fibrous expansion of some portal areas ± short fibrous septa	1	3.0%
	Fibrous expansion of most portal areas ± short fibrous septa	2	3.6%
	Fibrous expansion of most portal areas with occasional portal to portal (P-P) bridging	3	6.5%
	Fibrous expansion of portal areas with marked bridging (portal to portal (P-P) as well as portal to central (P-C))	4	13.7%
	Marked bridging (PP and/or P-C), with occasional nodules (incomplete cirrhosis)	5	24.3%
	Cirrhosis, probable or definite	6	27.6%

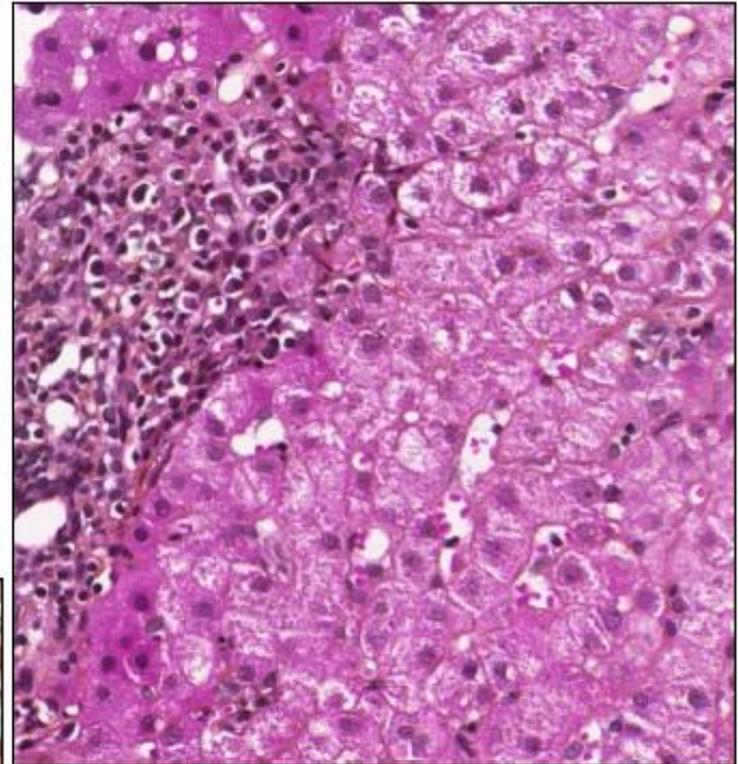
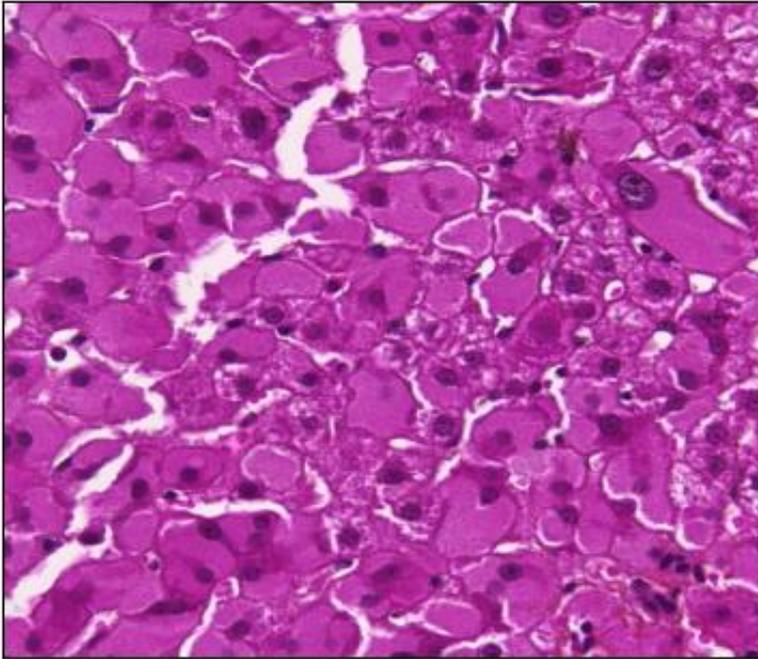
*Ishak J Hepatol 1995
Standish R Gut. 2006.*

Hépatite chronique C

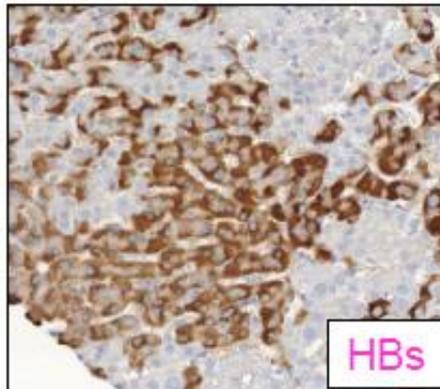
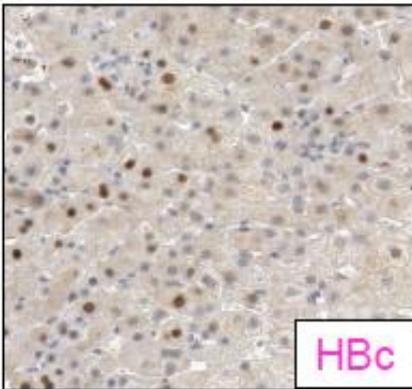
- Nodules
- Stéatose : génotype 3
- Lésions des canaux biliaires



Hépatite chronique B



Co infection B delta plasmocytes ++

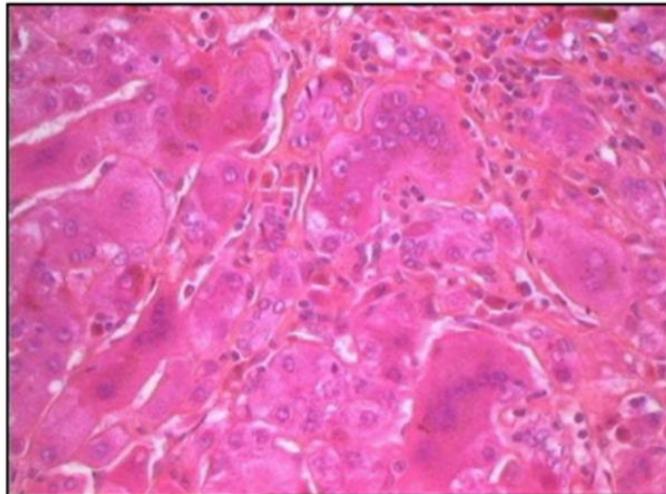
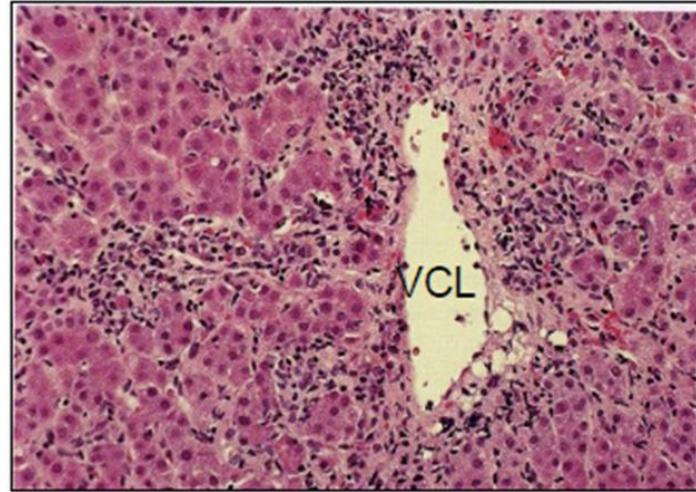
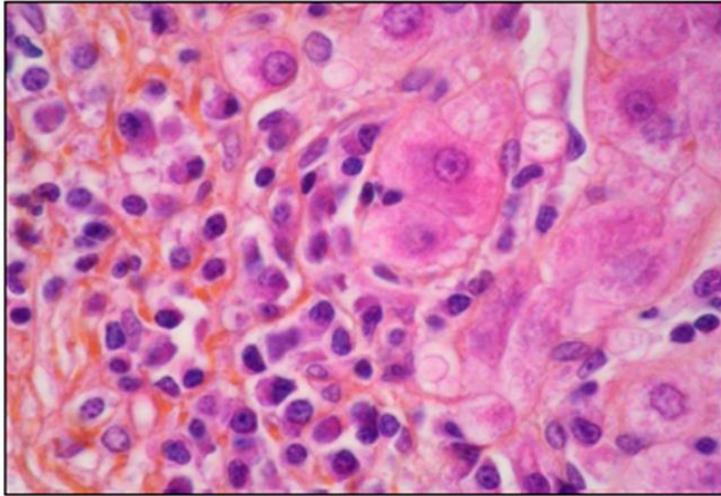


Hépatite autoimmune

- Infiltra portal riche en plasmocytes
- Nécrose peri portale intense
- Nécrose lobulaire marquée, en pont
- Renforcée dans la région centro lobulaire
- Fibrose d'évolution rapide
- Hépatocytes plurinucléés
- Réponse à la corticothérapie ++

- Bilan biologique d'auto immunité +++
- Pas de dg d'HAI sans corrélation anatomoclinique
« compatible »

Hépatite autoimmune



Hépatite autoimmune

	Auto AC spécifiques	Auto AC occasionnels
TYPE 1	SMA (Actine) 80%	pANCA 30 %
	ANA 40 à 60 %	SLA 10 à 15 % LKM 1 rare
TYPE 2	LKM1	
	LC1	
TYPE 3 ?	SLA/LP	

Hépatite autoimmune

- *Typical histology for AIH*: each of the following three features was required to be present:
 - Interface hepatitis, with lymphocytic/lymphoplasmacytic inflammation in portal tracts and extending into the lobule
 - Emperipolesis
 - Hepatocyte rosette formation
- *Histology compatible with AIH*: chronic hepatitis pattern of injury with lymphocytic infiltration but lacking some of the features considered 'typical'
- *Atypical histology for AIH*: features suggestive of other diagnoses (e.g., steatohepatitis) are present.

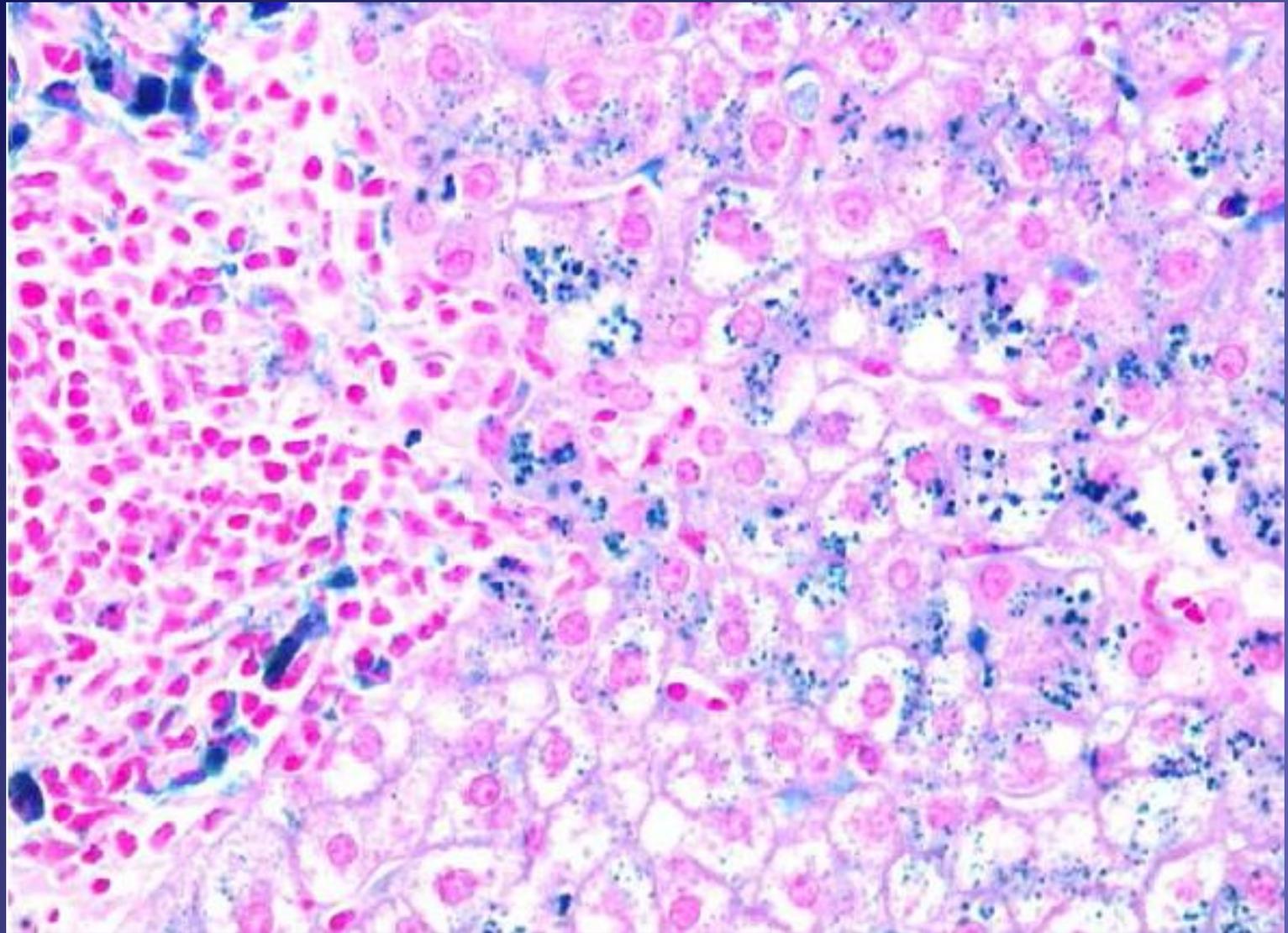
Table 9.4 Simplified diagnostic criteria for AIH³²

Feature	Cutoff	Points
ANA or SMA +	≥1:40	1
ANA or SMA + OR LKM OR SLA/LP	≥1:80 ≥1:40 Positive	2*
IgG	>Upper limit of normal	1
	>1.10 times upper limit of normal	2
Liver histology	Compatible with AIH	1
	Typical AIH	2
Absence of viral hepatitis	Yes	2
Interpretation of aggregated scores		
Probable AIH		≥6
Definite AIH		≥7
*Addition of points achieved for all antibodies (maximum, 2 points). AIH, autoimmune hepatitis; ANA, antinuclear antibody; SMA, smooth muscle antibody; LKM, liver kidney microsomal antibody; SLA/LP, soluble liver antigen/liver pancreas antibody.		

Hépatites chroniques : rôles du pathologiste

Questions posées

- Diagnostic positif
 - Prouver l'existence d'une hépatite chronique
- Diagnostic étiologique
 - Faire le diagnostic différentiel entre plusieurs étiologies possibles +++
 - Evaluer le rôle respectif de pathologies associées en cas d'atteinte multifactorielle
- Recherche de pathologies associées et notamment de facteurs susceptibles d'aggraver et d'accélérer l'évolution de la fibrose
 - Maladie alcoolique du foie
 - Stéatopathie dysmétabolique
 - Surcharge en fer
- Décision thérapeutique
- Réponse au traitement
- Pronostic
 - Evaluer le stade, l'évolutivité et la gravité des lésions hépatiques
 - Trancher en cas de discordance entre les tests non invasifs de fibrose (tests sanguins versus élastométrie)



Hépatites chroniques : rôles du pathologiste

Discordances

- Discordances avec les résultats des examens biologiques
 - Bilan hépatique très perturbé mais lésions histologiques minimales
 - Bilan hépatique peu perturbé mais lésions histologiques sévères
- Discordances avec les résultats des tests non invasifs de fibrose
 - Tests sanguins
 - A savoir: validation par l'HAS uniquement dans des indications précises (hépatite C de l'adulte non traitée sans comorbidité)
 - Elastométrie (Fibroscan®)
 - Facteurs confondants: inflammation très active, stéatose, congestion vasculaire

MEMO

Association lésionnelle:

Hépatite chronique C/Stéatopathie dysmétabolique

Hépatite chronique chez un patient transplanté:

penser au virus E

Activité lobulaire++ et plasmocytes au cours d'une hépatite B:

penser au virus delta

Inflammation plasmocytaire, activité périportale++, nécrose centrolobulaire avec collapsus, rosettes, hépatocytes plurinucléés, empériplèse:

hépatite autoimmune

Cholangiopathies autoimmunes de l'adulte

Place du diagnostic anatomopathologique

Circonstances : exploration d'une cholestase

Syndrome clinique et biologique

Cholestase : ↑ PAL 2N

Anictérique

Etiologies variées :

Cholangiopathies chroniques : CBP / CSP / Cholangite à IgG4

Stéatose

Lésions vasculaires

Hyperplasie nodulaire régénérative

Anomalies des transporteurs biliaires

Ductopénies

Place de la biopsie devant une cholestase anictérique

Bilan Dg

AC anti-mitochondries, p-ANCA, Ig
Imagerie des voies biliaires : Bili-IRM +++



Indications de la PBH

AC anti-mitochondries –
Bili-IRM -
Transaminases > 5N



☞ **Éliminer autres causes :**
stéatose
maladie vasculaire (HNR)
néoplasie

Bilan Dg

Indications de la PBH

Evaluation du stade de la maladie
Activité
Fibrose
Ductopénie

Qu'attendre de la PBH ?

Signes en faveur d'une maladie des voies biliaires

❑ Signes directs de cholangite :

- Inflammation des canaux

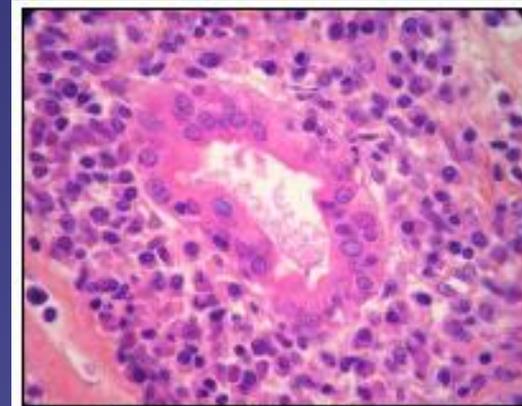
❑ Signes indirects

- Ductopénie
- Réaction ductulaire
- Signes de cholestase tissulaire chronique

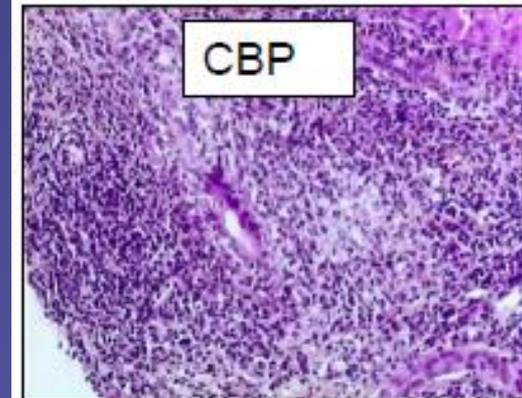
**Une PBH normale n'élimine pas le diagnostic de
CBP ni de CSP +++ ➡ contrainte technique**

Lésions histologiques directes : cholangite

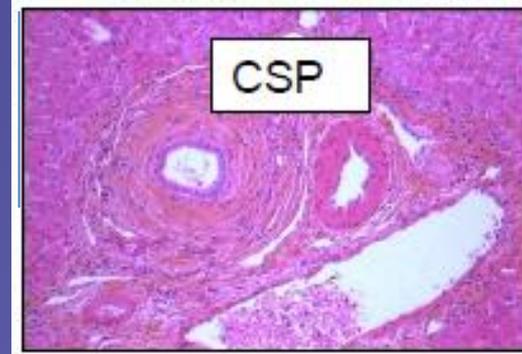
**Cholangite lymphocytaire
destructrice non suppurée**



**Cholangite granulomateuse
1/3 des cas**



**Cholangite fibreuse
oblitérante**

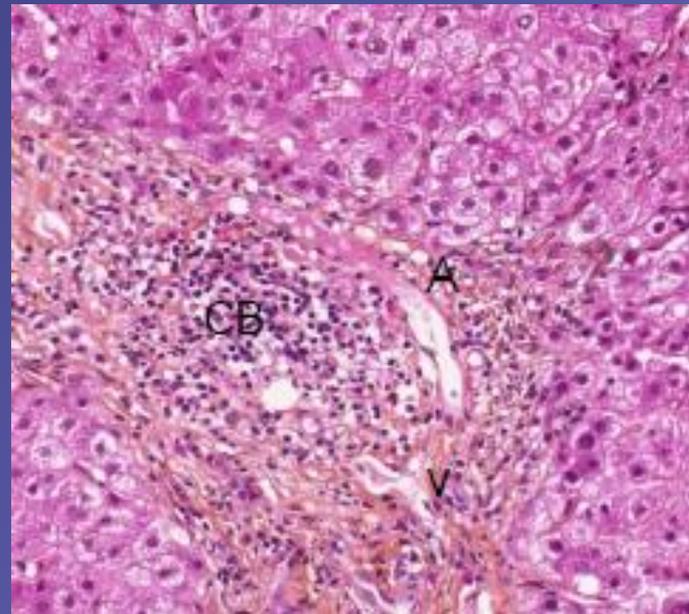
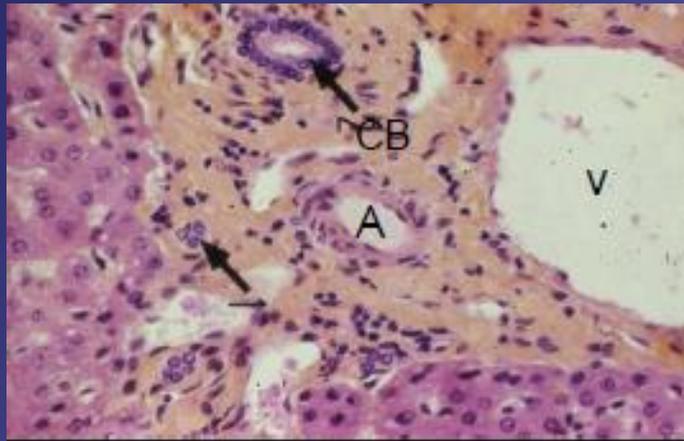


Lésions histologiques indirectes des MB

Ductopénie

Définition : >20% des espaces portes dépourvus de canal biliaire (50%)

Immunomarquage CK7 / CK19



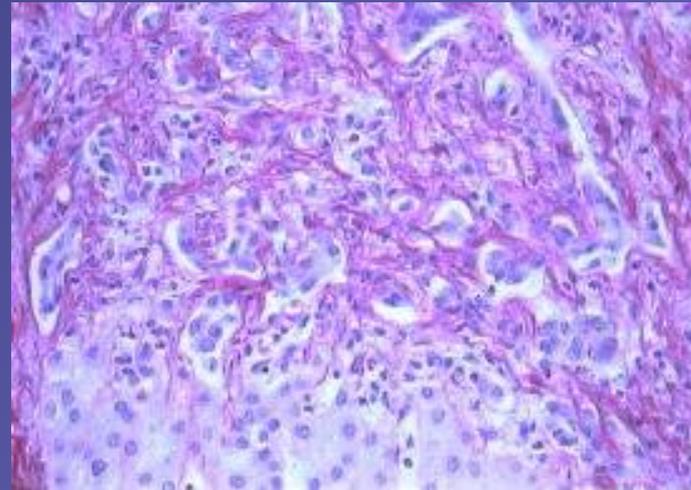
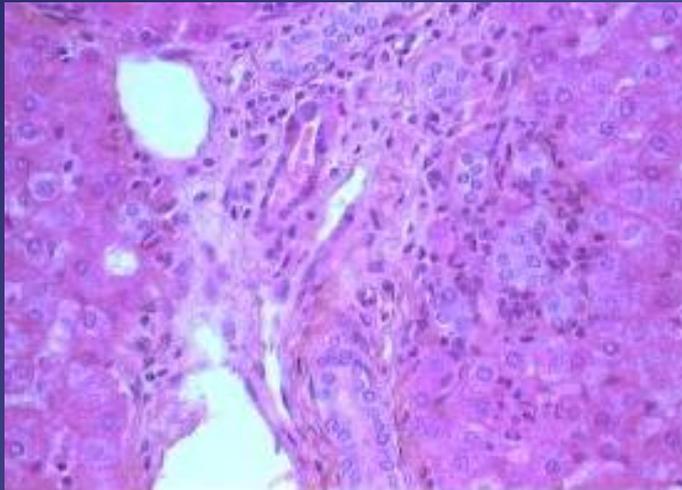
Lésions histologiques indirectes des MB

Réaction ductulaire

Prolifération ductulaire

Infiltrat inflammatoire polymorphe (PNN)

Fibrose disséquante



Lésions histologiques indirectes des MB

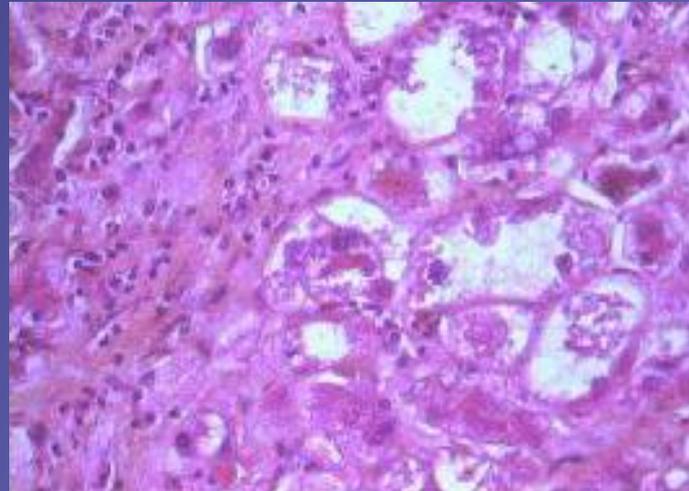
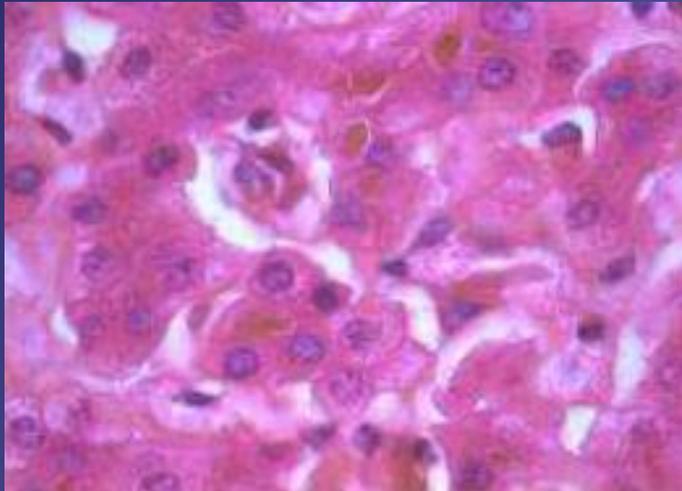
Signes de cholestase tissulaire chronique

Hépatocytes clarifiés

Corps de Mallory

Amas de macrophages spumeux / rosettes

Bilirubinostase



Cirrhose biliaire primitive

Critères diagnostiques

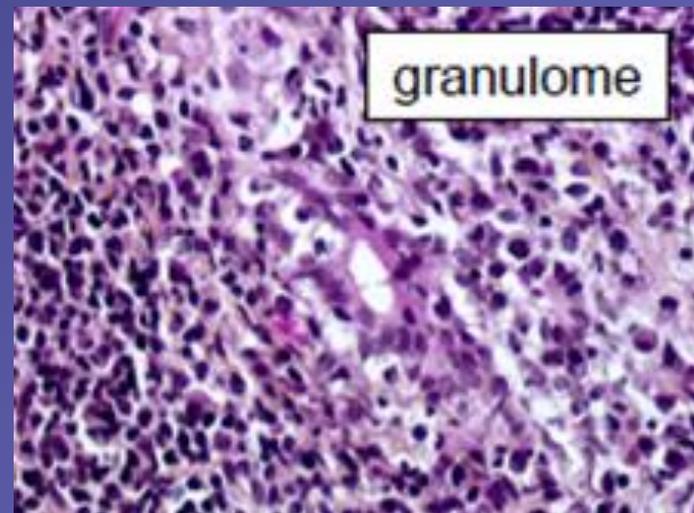
1. Signes biologiques de cholestase chronique
2. Anticorps anti-mitochondries (M2) > 1/80
3. Lésions histologiques

caractéristiques : cholangite chronique

destructrice non suppurée, (granulomateuse 1/3 cas)

compatibles (signes indirects)

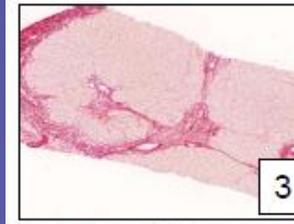
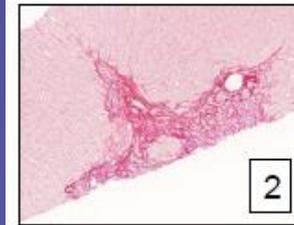
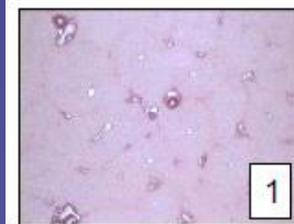
**Diagnostic certain si 3 critères +
ou probable si 2 / 3 critères +**



Cirrhose biliaire primitive

Stades histologiques de la CBP

	Scheuer (1967)	Ludwig et al. (1978)
Stade 1	Hépatite portale ou périportale avec lésions canalaire florides sans prolifération ductulaire	Hépatite portale (avec ou sans lésions canalaire)
Stade 2	Hépatite périportale avec prolifération ductulaire sans fibrose septale	Hépatite périportale (avec ou sans lésions canalaire)
Stade 3	Fibrose septale	Fibrose septale et/ou nécrose en pont (avec ou sans lésions canalaire)
Stade 4	Cirrhose « biliaire »	Cirrhose



CBP « séronégative » Cholangite autoimmune

Critères diagnostiques

1. Signes biologiques de cholestase chronique

2. Lésions histologiques

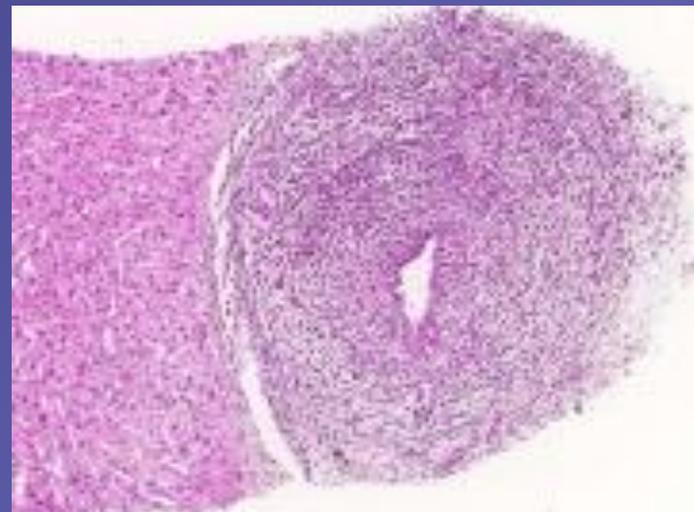
caractéristiques : cholangite chronique

destructrice non suppurée, (granulomateuse 1/3 cas)

compatibles (signes indirects)

3. Anticorps anti-mitochondries –

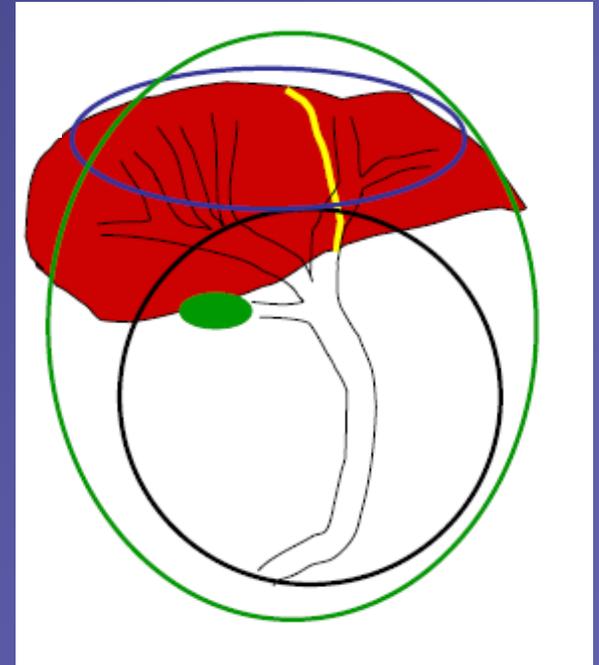
4. Anticorps anti tissu (anti-noyaux,
anti-muscle lisse) 80 à 90% des cas



Cholangite sclérosante primitive

Atteinte chronique inflammatoire et fibrosante des voies biliaires
intra et /ou extra hépatiques

- Atteinte des canaux biliaires de grand calibre intra et extrahépatiques 
- Atteinte des canaux biliaires de petit calibre « péricholangite » (5%) 
canaux intralobulaires et septaux proximaux
- Atteinte de tout l'arbre biliaire 



Cholangite sclérosante primitive

Critères diagnostiques

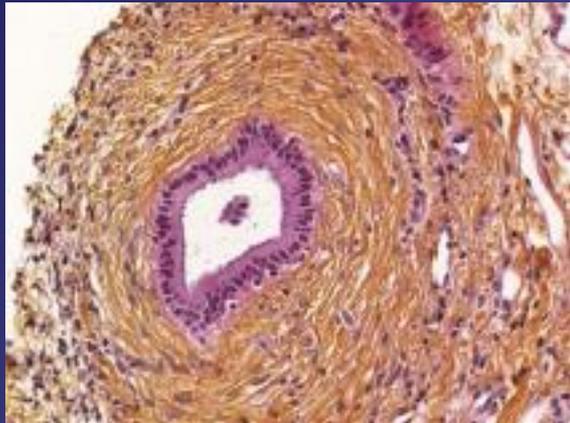
1. Signes biologiques de cholestase
2. Anomalies des voies biliaires intra ou extrahépatiques en imagerie ++
3. Signes histologiques :cholangite fibreuse et obtérante
4. Association MICI

**Dg + si présence d'au moins 2 de ces critères
dont un morphologique (radiologique ou histologique)**

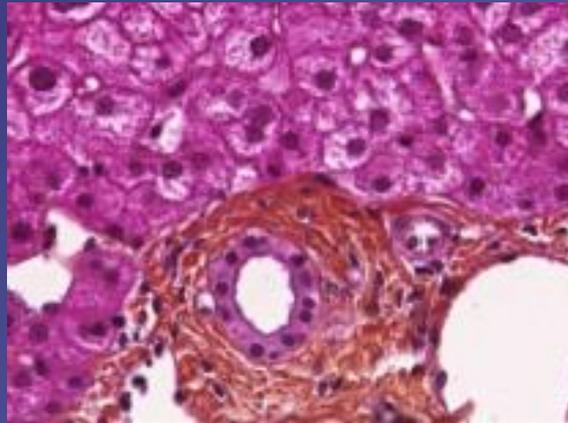
- Absence de cause identifiable de cholangite sclérosante secondaire

Cholangite sclérosante primitive

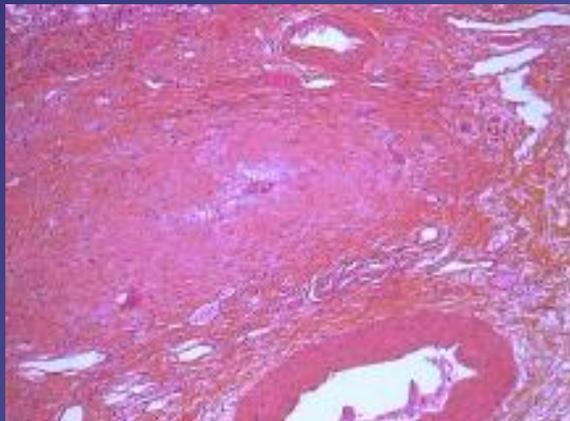
Lésions histologiques visibles = cholangite des petits canaux



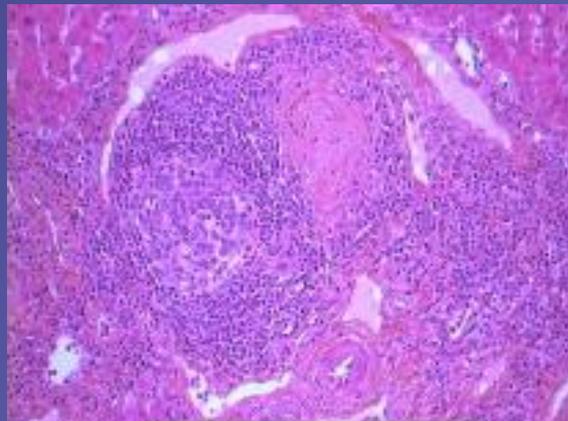
Fibrose concentrique +/- inflammation



Atrophie épithéliale



Cordon fibreux



Amas lymphoïde

Cholangite sclérosante primitive

Imagerie	PBH	Terminologie
Diagnostique	S. Non spécifique	CSP des canaux de grand calibre IH et EH
Non diagnostique	Diagnostique	CSP des petits canaux
Diagnostique	Diagnostique	CSP avec atteinte globale de l'arbre biliaire

Ludwig (Sem Liv Dis, 2003) ; Björnsson (Gut, 2002) ; Angulo (Hepatology, 2002)

Cholangite sclérosante primitive

Stades histologiques de la CSP

Stade 1 (portal) :

Inflammation portale avec œdème

Prolifération ductulaire

- sans extension au delà de la lame bordante
- lésions de quelques canaux

Stade 2 (périportal) :

Fibrose périportale avec ou sans activité d'interface de type hépatitique ou biliaire

Quelques lésions de cholangite ± ductopénie

Stade 3 (interportal) :

Fibrose interportale en ponts avec ou sans activité d'interface de type biliaire

Lésions canalaires et ductopénie fréquente

Stade 4 (cirrhose) :

Cirrhose biliaires avec nodules de régénération irréguliers

Activité d'interface de type biliaire

Compte rendu PBF maladies biliaires

Type et degré de lésions canalaies

% ductopénie

Extension de la fibrose

Syndrome de chevauchement

Syndrome de chevauchement ou overlap sd

Définition ?

Cases with significant overlap with other autoimmune liver diseases are encountered in roughly 10% of cases in adults.

Overlap syndromes include simultaneous or consecutive occurrence of AIH-PBC, the more commonly encountered overlap syndrome in adults, and AIH-PSC overlap, also known as autoimmune sclerosing cholangitis (ASC), the more common overlap syndrome in children.

The term 'overlap syndrome' is reserved for cases showing overlap in clinical, histological, serologic and biochemical features and should not be used for cases of otherwise classic PBC or PSC showing interface hepatitis and portal plasma cells.

Likewise, focal bile duct injury in otherwise classic AIH is not sufficient to warrant diagnosis of AIH overlap syndrome. In general, biopsy specimens in AIH-PBC and AIH-PSC overlap syndromes should show significant lobular necroinflammatory activity combined with bile duct lesions typical of PBC or PSC such as unequivocal ductopenia, florid bile duct lesions, or periductal fibrosis, or combined with cholangiographic evidence of bile duct lesions compatible with PSC.

Syndrome de chevauchement : HAI /CBP

Critères diagnostiques

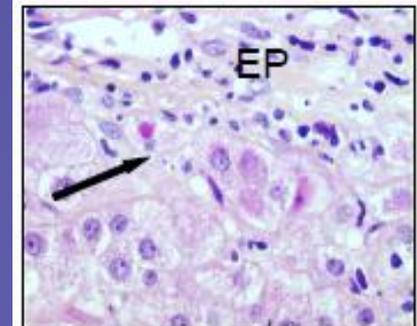
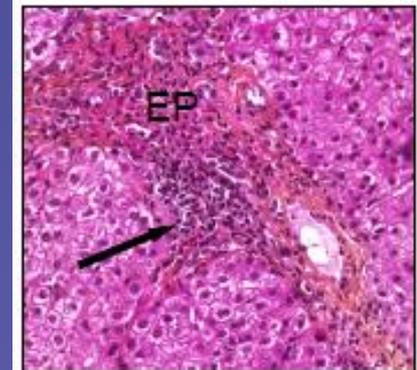
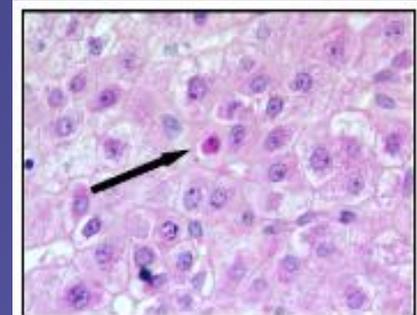
AIH features (2 out of 3 criteria required)

- ALT levels >5 times upper limit of normal
- Serum IgG levels >2 times upper limit of normal, or positive SMA
- Liver biopsy with moderate to severe interface hepatitis⁹¹ or lobular acidophilic bodies⁹²

PBC features (2 out of 3 criteria required)

- Alkaline phosphatase levels >2 or GGT levels >5 times upper limit of normal
- Positive AMA
- Liver biopsy showing florid duct lesions

AIH, autoimmune hepatitis; PBC, primary biliary cirrhosis; ALT, alanine aminotransferase; AMA, antimitochondrial antibody.



Présence d'au moins 2 critères / 3

Syndrome de chevauchement : HAI /CSP

Pathologie de l'enfant et du jeune adulte

Y penser devant une HAI cholestatique

➡ vérification des voies biliaires en imagerie

N HAI au 1^{er} plan / plus rarement séquentielle

HAI	CSP
<ul style="list-style-type: none">• Cytolyse biologique• IgG >1.5N / SMA• Hépatite d'interface ou lobulaire	<ul style="list-style-type: none">• Cholestase chronique• Anomalies en imagerie des VB• Cholangite fibreuse oblitérante

Présence d'au moins 2 critères / 3

Cholangite à IgG4

Maladie systémique à IgG4

Cholangite, pancréatite, sialadénite, fibrose rétropéritonéale

Taux sérique d'IgG4 élevé

Atteinte des espaces portes de petit calibre dans 25% des cas :
lésions des canaux biliaires
avec inflammation plasmocytaire à IgG4 >10/HPF

Immunomarquage
pour IgG4

