

Item 276 (ex item 228) – Cirrhose et complications

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Définition.....	3
2. Étiologies.....	3
3. Diagnostic de cirrhose.....	4
3.1. Tests diagnostiques non invasifs.....	4
3.2. Ponction-biopsie hépatique (PBH).....	5
4. Apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic étiologique de la cirrhose.....	5
4.1. Consommation excessive d'alcool.....	6
4.2. Hépatites virales chroniques B (± D) ou C.....	7
4.3. Stéatohépatite non alcoolique (NASH).....	7
4.4. Hémochromatose.....	7
4.5. Cirrhose biliaire primitive (CBP).....	7
4.6. Cholangite sclérosante primitive (CSP).....	8
4.7. Hépatite auto-immune.....	8

Objectifs ENC

- Connaître la définition de cirrhose.
- Connaître la place et les limites de la biopsie hépatiques pour le diagnostic de cirrhose.
- Connaître l'apport de l'anatomie pathologique dans le diagnostic étiologique des cirrhoses.

1. Définition

La définition de la cirrhose est histologique.

C'est un **processus diffus** défini par une **fibrose mutilante** (détruisant l'architecture lobulaire normale du foie), délimitant des **nodules hépatocytaires de structure anormale** appelés nodules de régénération.

On définit les cirrhoses micronodulaires où la majorité des nodules cirrhotiques sont inférieurs à 3 mm, et les cirrhoses macronodulaires où la majorité des nodules cirrhotiques sont supérieurs 3 mm (figures 1 et 2).

Figure 1 : Macroscopie : foie avec cirrhose macronodulaire

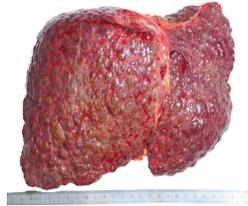
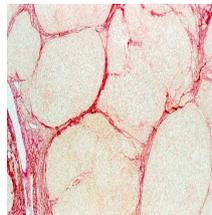


Figure 2 : Microscopie : cirrhose avec nodules limités par de la fibrose (coloration de rouge Sirius, la fibrose apparaît en rouge)



Il existe aussi des cirrhoses mixtes (micro/macronodulaires).

Le seul intérêt de cette classification est la mesure des performances diagnostiques des différents tests diagnostiques pour ces types de cirrhoses.

Physiopathologie : toute agression chronique du foie peut aboutir à une cirrhose en cas d'évolution prolongée (plus de dix ans en général).

Après une agression tissulaire, la réparation comportera une régénération hépatocytaire, mais aussi possiblement le remplacement du tissu détruit par de la fibrose (cicatrisation). Cette fibrose va au bout d'un certain temps modifier l'architecture du tissu, c'est une fibrose mutilante. L'aboutissement de ce processus permanent de « destruction/réparation avec fibrose » est la cirrhose du foie.

2. Étiologies

La cirrhose est l'évolution ultime possible de toute hépatopathie chronique.

Les hépatopathies chroniques les plus fréquentes en France sont :

- les hépatopathies alcooliques ;
- les hépatites virales chroniques (virus de l'hépatite C, virus de l'hépatite B ± delta) ;
- les stéatohépatites non alcooliques ;
- l'hémochromatose.

D'autres causes sont plus rares :

- toxiques autres que l'alcool (médicaments, toxiques « professionnels »...) ;
- hépatite auto-immune ;
- maladies des voies biliaires (cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante) ;
- autres maladies métaboliques : maladie de Wilson, déficit en alpha 1 antitrypsine...

3. Diagnostic de cirrhose

Bien que la définition d'une cirrhose soit histologique, il n'est pas toujours nécessaire d'avoir une preuve histologique pour poser le diagnostic.

S'il existe des arguments épidémiologiques, cliniques, biologiques, morphologiques (échographie hépatique, endoscopie) concordants, la PBH n'est pas nécessaire au diagnostic de certitude.

Cependant, de nombreuses cirrhoses sont compensées et asymptomatiques.

Il est important de faire le diagnostic pour une prise en charge adaptée dont un des objectifs est de dépister les complications pour les traiter à un stade précoce (dépistage du carcinome hépatocellulaire, recherche de varices œsophagiennes...).

3.1. Tests diagnostiques non invasifs

En cas d'hépatite chronique C ou de co-infection VIH-VHC sans autre comorbidité, des tests dits « non invasifs » peuvent être faits en première intention.

Le principe de ces tests repose :

- soit sur des dosages sanguins (prise de sang pour Fibrotest®, FibroMètre®, Hépascore®...). Les résultats de ces tests sont exprimés en « équivalents METAVIR » (*cf. supra* « Hépatites virales », item 83) ;
- soit sur une estimation physique de la dureté du foie (élastométrie impulsionnelle ultrasonore = Fibroscan®) et les résultats sont exprimés en kilopascals (valeur normale de l'ordre de 5kPa ; une valeur de plus de 13–15 kPa suggère fortement le diagnostic de cirrhose).

Les recommandations de l'HAS (2008) permettent de poser un diagnostic de cirrhose :

- En cas d'hépatite chronique C isolée, non traitée et sans comorbidité, utiliser :
 - en 1^{re} intention : un test non invasif (Fibrotest®, FibroMètre®, Hépascore® ou Fibroscan®),
 - en 2^e intention : un second test non invasif et/ou la PBH ;
- En cas de co-infection VIH-VHC, utiliser :
 - en 1^{re} intention : Fibroscan®,
 - en 2^e intention : la PBH.

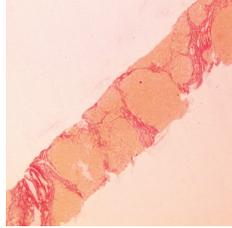
En dehors de ces deux situations, les tests non invasifs ne sont pas validés à ce jour, et la PBH est recommandée.

3.2. Ponction-biopsie hépatique (PBH)

La PBH est l'examen de référence car il n'y a pratiquement pas de faux positifs (spécificité du diagnostic histologique de 99 %).

Le diagnostic histologique repose sur la mise en évidence de bandes de fibrose, d'épaisseur variable, formant des nodules avec destruction de l'architecture lobulaire normale (figure 3).

Figure 3 : Ponction biopsie hépatique avec aspect de cirrhose (coloration de rouge Sirius)



La réalisation de colorations spécifiques de la fibrose améliore les performances diagnostiques de la biopsie

Inconvénients :

- la réalisation d'une PBH présente des risques de complications ;
- il existe des faux négatifs (sensibilité de l'histologie pour le diagnostic de cirrhose d'environ 80 %).

Ces faux négatifs sont en général liés à :

- la qualité du matériel prélevé (biopsie de trop petite taille ou trop fragmentée ne permettant pas de voir la destruction de l'architecture et la nodulation) ;
- la nature de la cirrhose : les cirroses macronodulaires sont de diagnostic difficile puisque les nodules cirrhotiques sont de grande taille et pourront ne pas être visualisables sur une biopsie qui fait environ 1 mm de large.

N.B : en cas de contre-indication à la PBH transpariétale, une PBH transveineuse peut être faite.

4. Apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic étiologique de la cirrhose

L'apport de l'anatomie pathologique est tout à fait relatif :

- le diagnostic étiologique est en général déjà fait (notion d'éthylisme, hépatite virale chronique connue par exemple) ;
- les lésions tissulaires sont rarement spécifiques : elles orientent plutôt vers certains groupes de pathologies ;
- les lésions élémentaires tissulaires en faveur d'une étiologie peuvent disparaître au cours de l'évolution de la maladie, ou par le traitement de la cause (sevrage alcoolique ou traitement antiviral, saignées en cas d'hémochromatose faisant disparaître la surcharge en fer...), alors que la cirrhose est déjà constituée.

Cependant, on peut voir des signes histologiques confortant le diagnostic étiologique ou pouvant faire suggérer des pathologies associées (virus + alcool, alcool + hémochromatose, etc.).

Dans les paragraphes suivants sont décrites les lésions fréquemment associées à certaines étiologies (tableau 1).

Tableau 1 : Lésions anatomopathologiques pouvant orienter le diagnostic étiologique d'une hépatopathie

Étiologie	Principaux signes d'orientation histologique
Virale	VHB : hépatocytes en verre dépoli, Ag HBs + en immunohistochimie VHC : stéatose + nodules lymphoïdes
Alcoolique	Stéatose, hépatite alcoolique, stéatohépatite
Syndrome dysmétabolique	Stéatohépatite
Hémochromatose	Surcharge hémossidérinique sur la coloration de Perls à prédominance hépatocytaire plus importante dans les régions périportales
CBP	Cholangite destructrice, ductopénie
CSP	Cholangite fibreuse oblitérante, ductopénie
Auto-immune	Activité nécrotico-inflammatoire importante sous forme d'hépatite d'interface diffuse, plasmocytes nombreux

4.1. Consommation excessive d'alcool

- Stéatose macrovacuolaire isolée : accumulation de graisses (triglycérides principalement) dans le cytoplasme des hépatocytes (figure 4).
- Hépatite alcoolique aiguë (figure 5) associant :
 - ballonisation hépatocytaire/nécrose hépatocytaire,
 - corps de Mallory (agrégats de filaments de cytokératine dans le cytoplasme),
 - infiltrats inflammatoires avec des polynucléaires neutrophiles au sein des travées hépatocytaires.

Figure 4 : Stéatose macrovacuolaire (vacuoles optiquement vides, intracytoplasmiques hépatocytaires)

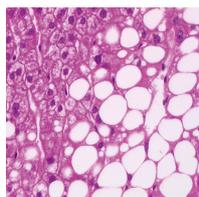
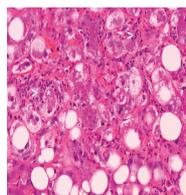


Figure 5 : Hépatite alcoolique aiguë avec des hépatocytes ballonnés contenant dans leur cytoplasme un corps de Mallory (*) et présence d'un infiltrat à polynucléaires neutrophiles (flèches)



Ces lésions sont très souvent accompagnées de fibrose :

- Stéatohépatite associant :
 - stéatose,
 - ballonnisation hépatocytaire,
 - infiltrats inflammatoires au sein des travées hépatocytaires.

Il existe un risque évolutif vers la fibrose puis la cirrhose en cas d'hépatite alcoolique ou de stéatohépatite.

4.2. Hépatites virales chroniques B (\pm D) ou C

Cf. « Hépatites virales », item 163 (83).

4.3. Stéatohépatite non alcoolique (NASH)

Par définition, la NASH correspond à des lésions histologiques de stéatohépatite sans consommation d'alcool. C'est donc un diagnostic anatomoclinique. La cause la plus fréquente de NASH est le syndrome dysmétabolique.

La stéatohépatite associe :

- stéatose ;
- ballonnisation hépatocytaire ;
- infiltrats inflammatoires lobulaires.

Il existe un risque évolutif vers la fibrose puis la cirrhose.

4.4. Hémochromatose

Cf. *infra*, item 215 (242).

4.5. Cirrhose biliaire primitive (CBP)

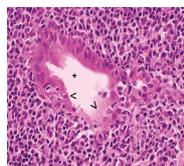
Attention

Malgré son nom, la cirrhose biliaire primitive n'est pas forcément une cirrhose. La maladie peut évoluer vers une cirrhose mais pas obligatoirement.

Contexte : le diagnostic est suspecté sur des arguments cliniques et biologiques (femme de plus de 40 ans, cholestase et présence d'Ac antimitochondries de type M2).

La lésion histologique évocatrice est la cholangite destructrice lymphocytaire (figure 6) ou granulomateuse. Cela correspond à une inflammation et une destruction des canaux biliaires situés dans les espaces portes. Cette lésion n'est visible sur une biopsie que dans environ 30 % des cas.

Figure 6 : Cirrhose biliaire primitive avec cholangite lymphocytaire destructrice



La lumière du canal biliaire est repérée par une étoile. L'épithélium biliaire est infiltré par des lymphocytes et détruit (flèches).

Les lésions peuvent évoluer vers :

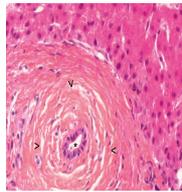
- une disparition des canaux biliaires (ductopénie) ;
- l'apparition d'une fibrose, voire d'une cirrhose.

4.6. Cholangite sclérosante primitive (CSP)

Contexte : la cholangite sclérosante primitive atteint typiquement l'homme vers 40 ans, elle est associée à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin dans 60 à 80 % des cas.

La lésion histologique caractéristique est la cholangite fibreuse oblitérante (figure 7). Elle correspond à de la fibrose concentrique autour du canal biliaire s'accompagnant de lésions de l'épithélium avec sténose ou disparition de la lumière du canal, une fibrose concentrique entourant les canaux biliaires interlobulaires, qui sont inflammatoires. Cette lésion n'est visible sur une biopsie que dans environ 30 % des cas.

Figure 7 : Cholangite sclérosante primitive, cholangite fibreuse oblitérante



La lumière du canal biliaire est repérée par une étoile. L'épithélium biliaire est entouré par un épais manchon fibreux (flèches).

Les lésions peuvent évoluer vers :

- une disparition des canaux biliaires (ductopénie) ;
- l'apparition d'une fibrose du foie, voire d'une cirrhose.

4.7. Hépatite auto-immune

Contexte : prédominance féminine, contexte de maladies auto-immunes. Autoanticorps antinoyaux et antimuscle lisse dans l'HAI de type 1, anti-LKM1 dans l'HAI de type 2.

Les lésions histologiques évocatrices d'hépatite auto-immune sont principalement :

- une activité marquée surtout périportale (hépatite d'interface diffuse) ;
- un infiltrat inflammatoire riche en plasmocytes.

Points essentiels

- Définition de cirrhose : **processus diffus** caractérisé par une **fibrose mutilante** détruisant l'architecture normale du foie et isolant des **nodules hépatocytaires de structure anormale**.
- Le diagnostic histologique n'est pas toujours nécessaire.
- La biopsie hépatique pour le diagnostic de cirrhose est très spécifique (proche de 100 %) : il n'existe quasiment pas de faux positifs, mais il existe des faux négatifs (sensibilité de l'ordre de 80 %).
- Certains signes histologiques peuvent orienter le diagnostic étiologique d'une hépatopathie.