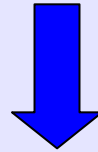
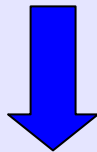


Foie normal

AGRESSION



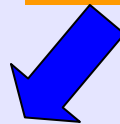
Mortdes hépatocytes - réaction inflammatoire
HEPATITE



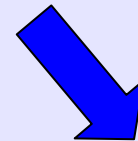
HEPATITE AIGUE



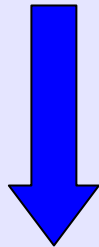
Insuffisance hépatique
massive
HEPATITE GRAVE



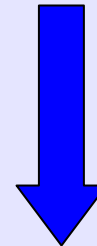
Régénération



Agression persistante
HEPATITE CHRONIQUE



Foie normal



Cirrhose

Plan

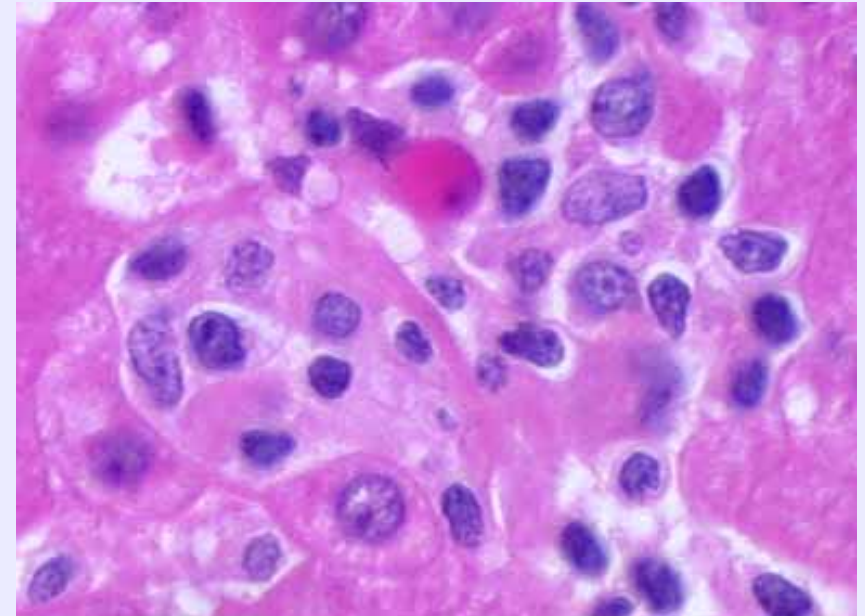
- Hépatites aiguës et hépatites graves
- Hépatites chroniques
 - Hépatites C
 - Lésions élémentaires
 - classifications
 - Autres hépatites chroniques
 - Virales
 - Non virales

Hépatite aiguë

- Formes évolutives:
 - Forme commune : évolution rapidement favorable
 - Forme grave : hépatite massive, submassive (Hépatite fulminante)
- Etiologies :
 - Virus : A,B,C,E, herpes virus, adenovirus...
 - Médicaments : paracétamol, allothane.....
 - Toxiques : Tetrachlorure de carbone, Champignons, herbes médicinales
- Signes cliniques, biologiques :
 - Asthénie, nausée, ictère
 - ↑ Transaminases (nécrose), ↓ T. P.
 - ↑ bilirubine (cholestase)
 - Encéphalopathie, coma
- Signes histologiques :
 - Nécrose + inflammation

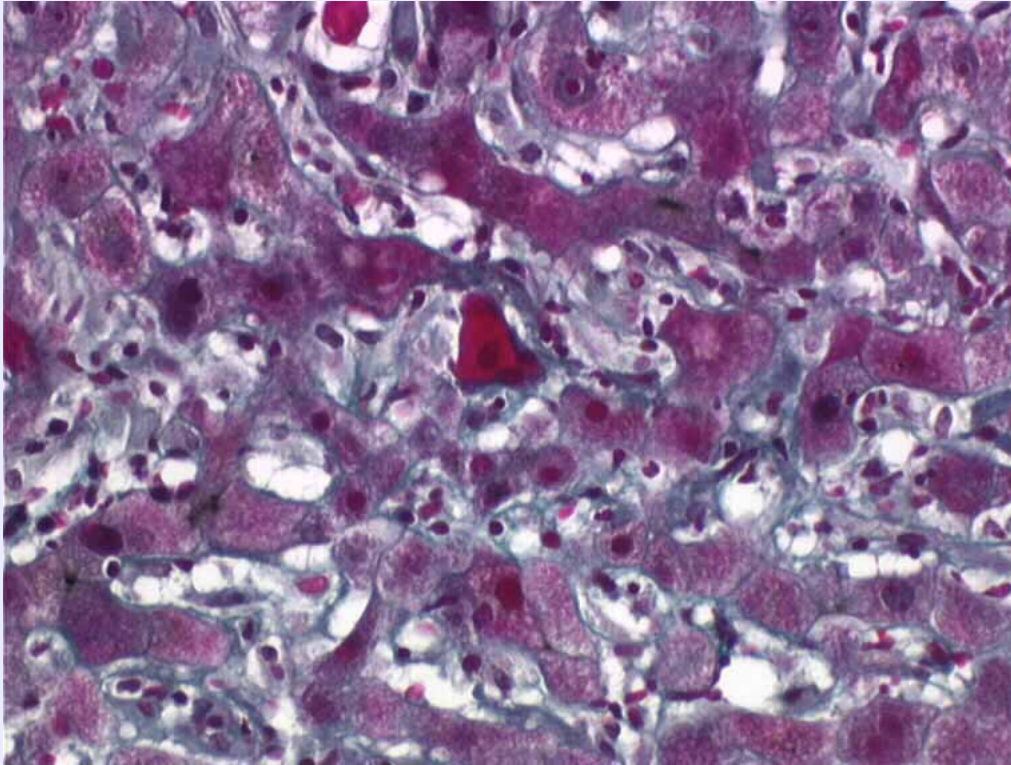
Hépatite aiguë - lésions élémentaires

- Nécrose
 - Focale
 - Unicellulaire ; corps apoptotique (corps de Councilman)
 - Paucicellulaire
 - Nécrose periportale
 - Nécrose lobulaire
 - Confluente
 - Nécrose systématisée
 - zonale (centrolobulaire)
 - en pont
 - » Centro-centrale : sévérité
 - » Porto-centrolobulaire : pronostic
 - Nécrose panlobulaire
 - Nécrose multilobulaire

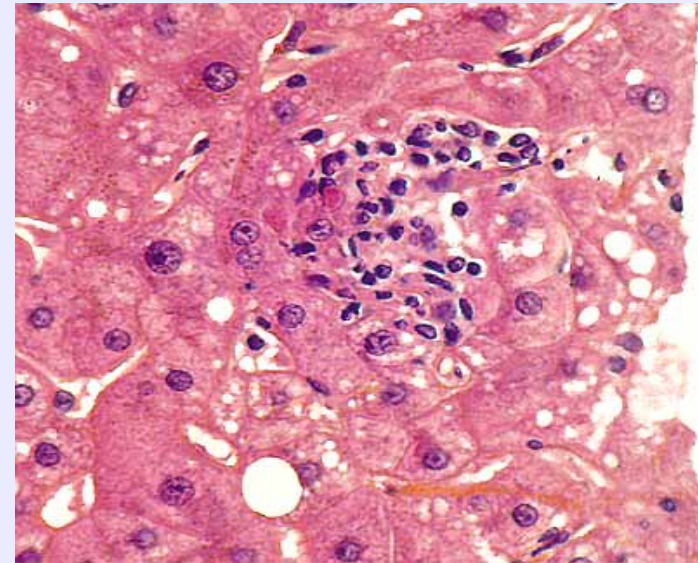


NECROSE FOCALE

Nécrose Unicellulaire

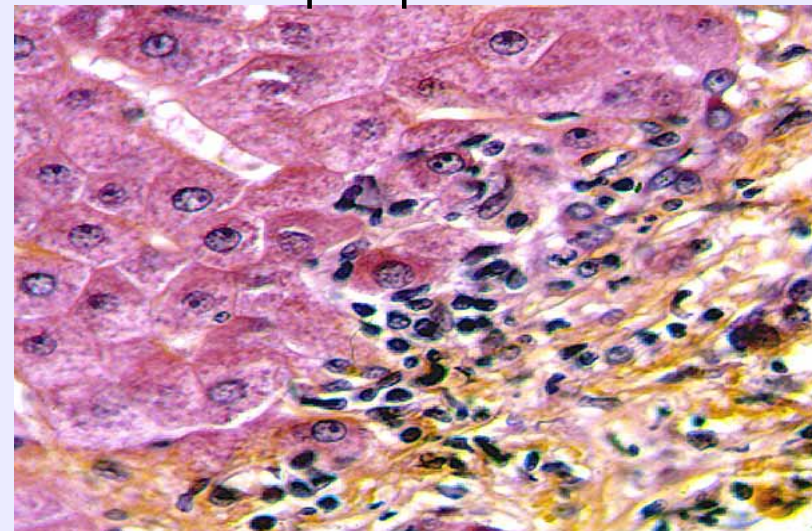


Nécrose paucicellulaire



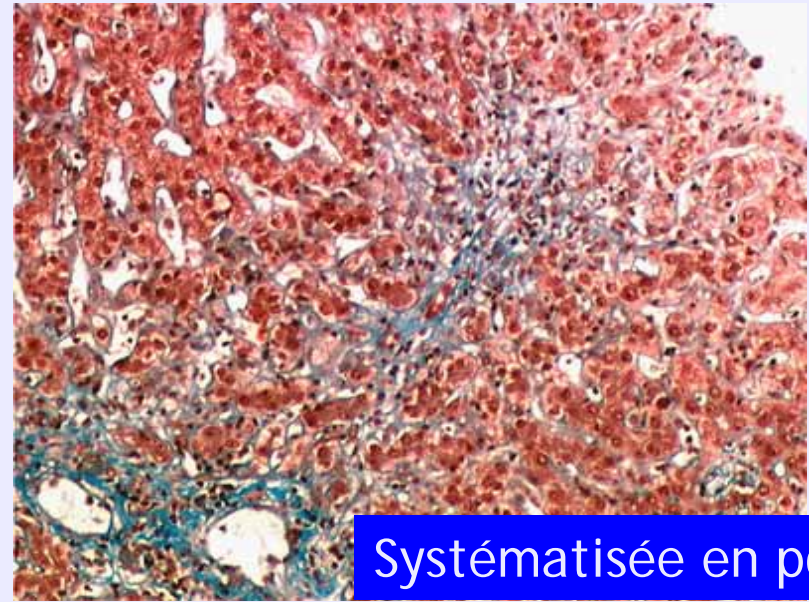
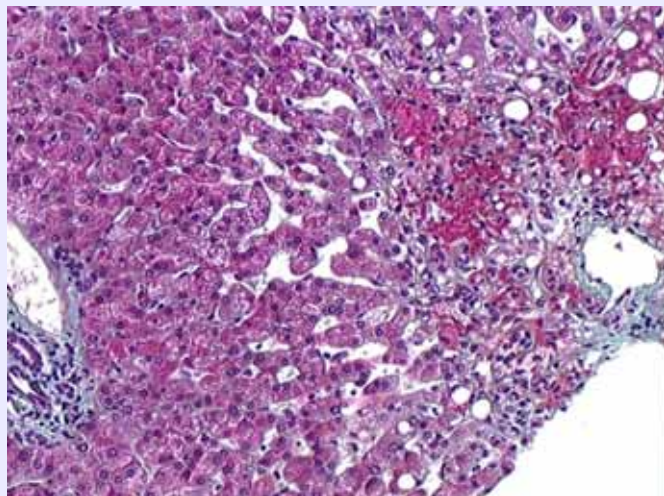
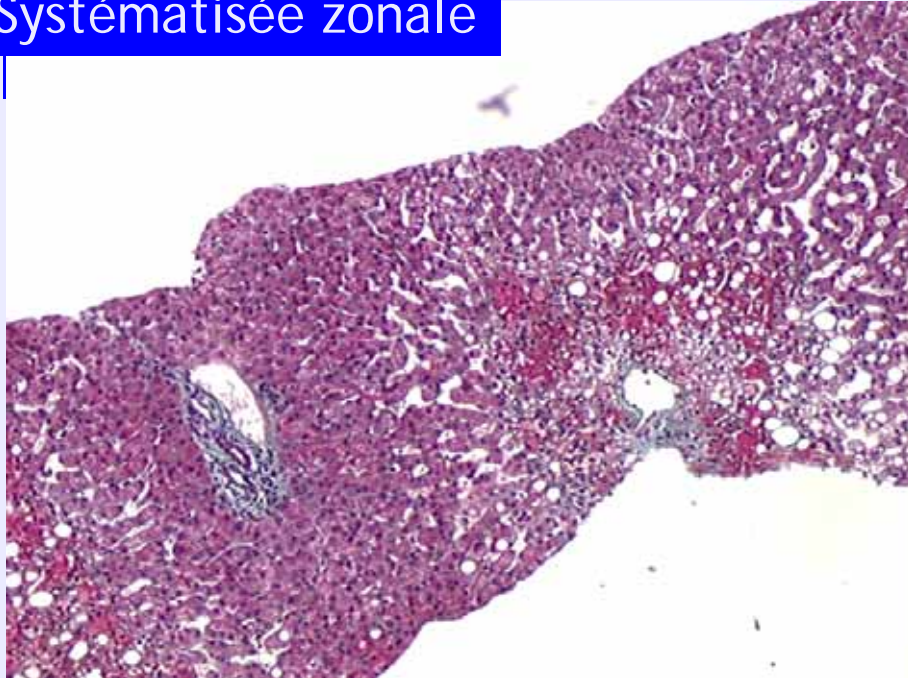
Nécrose lobulaire ponctuée

Nécrose périportale

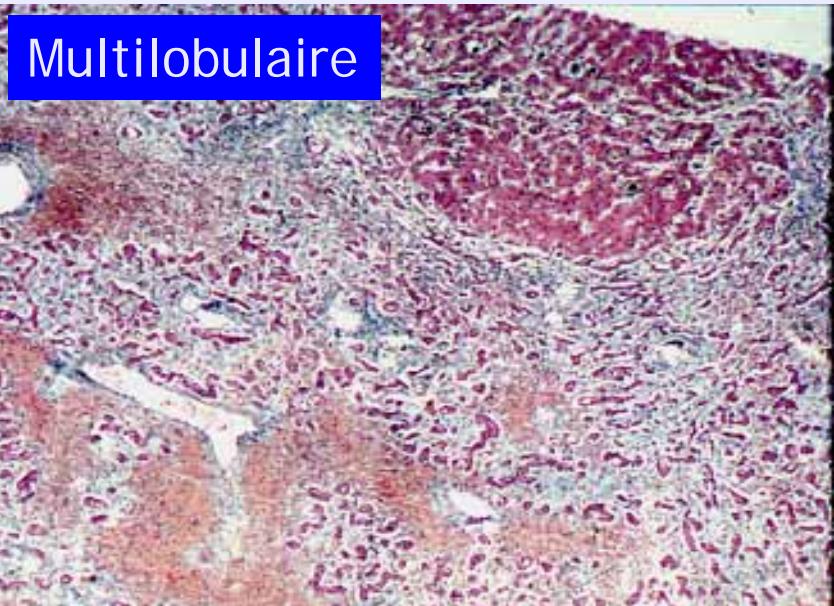


Nécrose confluente

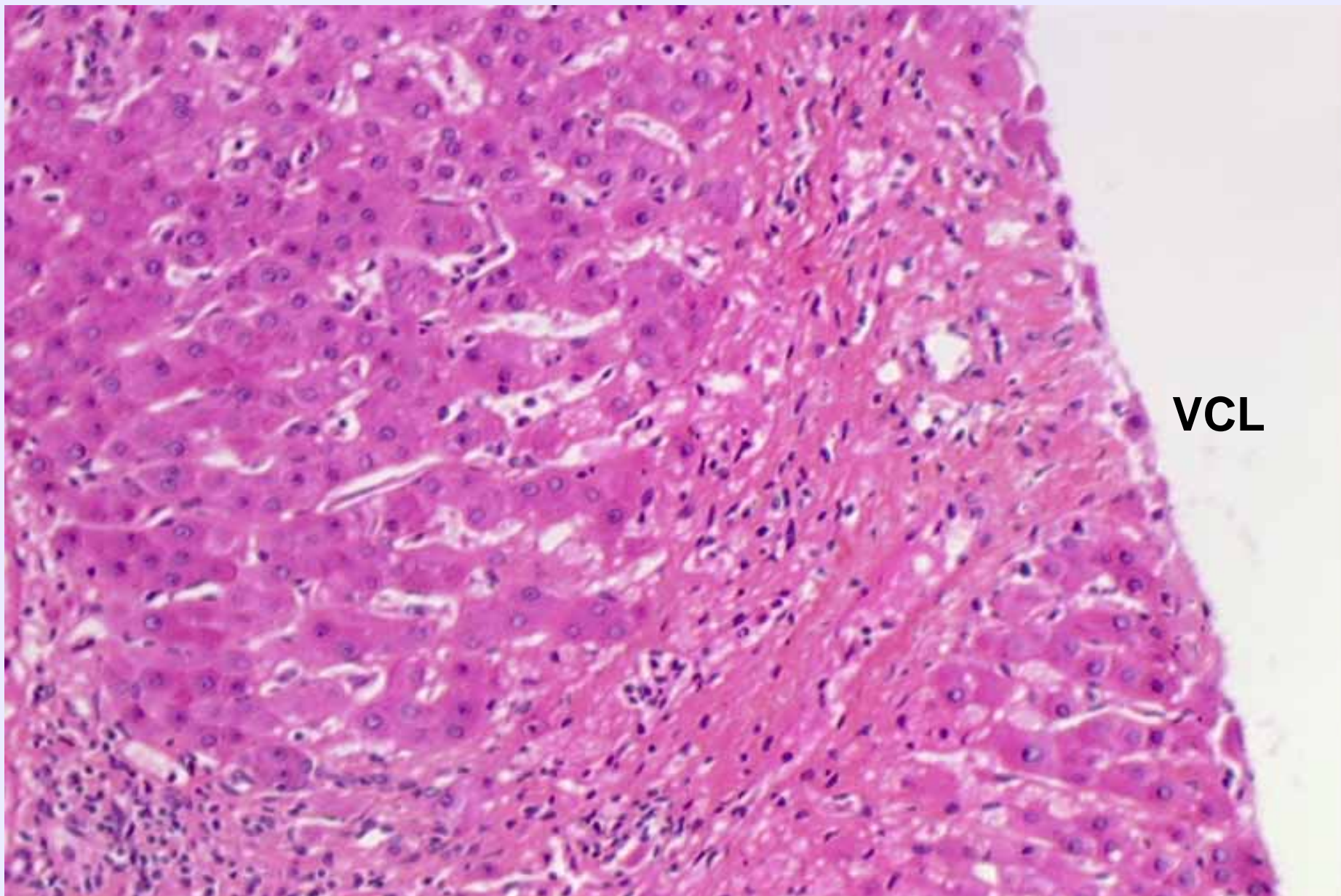
Systematisée zonale



Systematisée en pont



Multilobulaire



E.P

Hépatite avec nécrose en pont

Hépatite aiguë - Forme commune

- Diagnostic clinique, biologique et sérologique
- Biopsie indiquée si :
 - Pas de diagnostic
 - Évolution inhabituelle
 - Pathologies intriquées

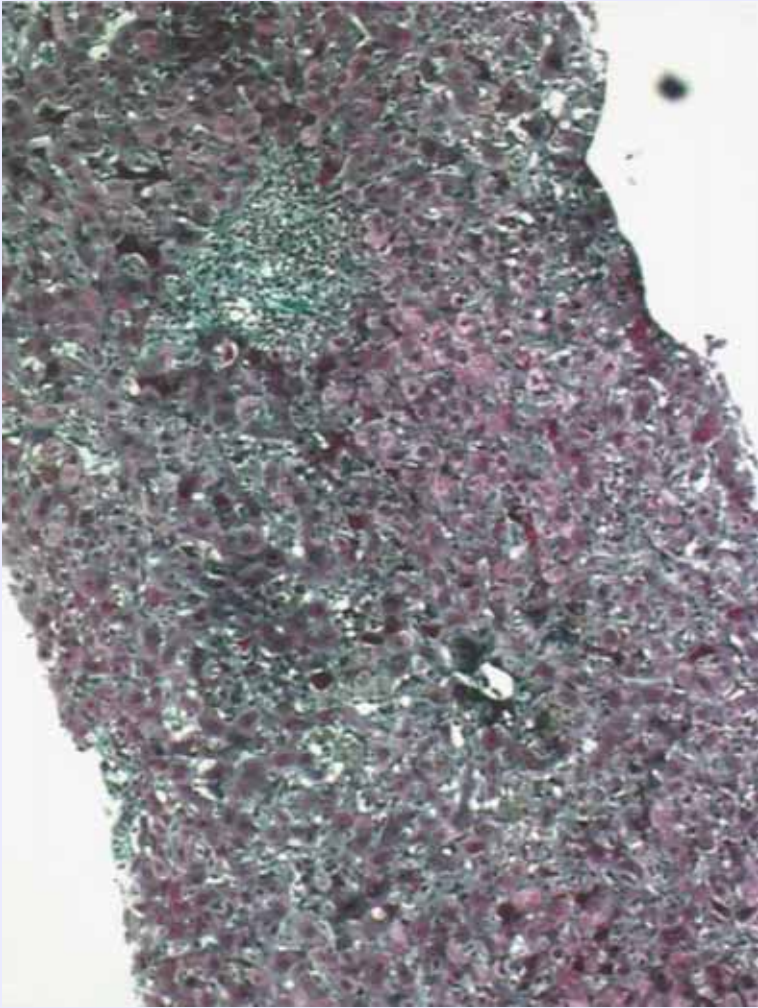
Hépatite aiguë - lésions élémentaires

- PBH :
 - Signes histologiques :
 - Nécrose / Apoptose hépatocytaire
 - Inflammation (lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires)
 - Résorption macrophagique
 - Régénération +/-
 - (cholestase)
 - Localisation :
 - Non systématisée (virus)
 - Systématisée (toxique)

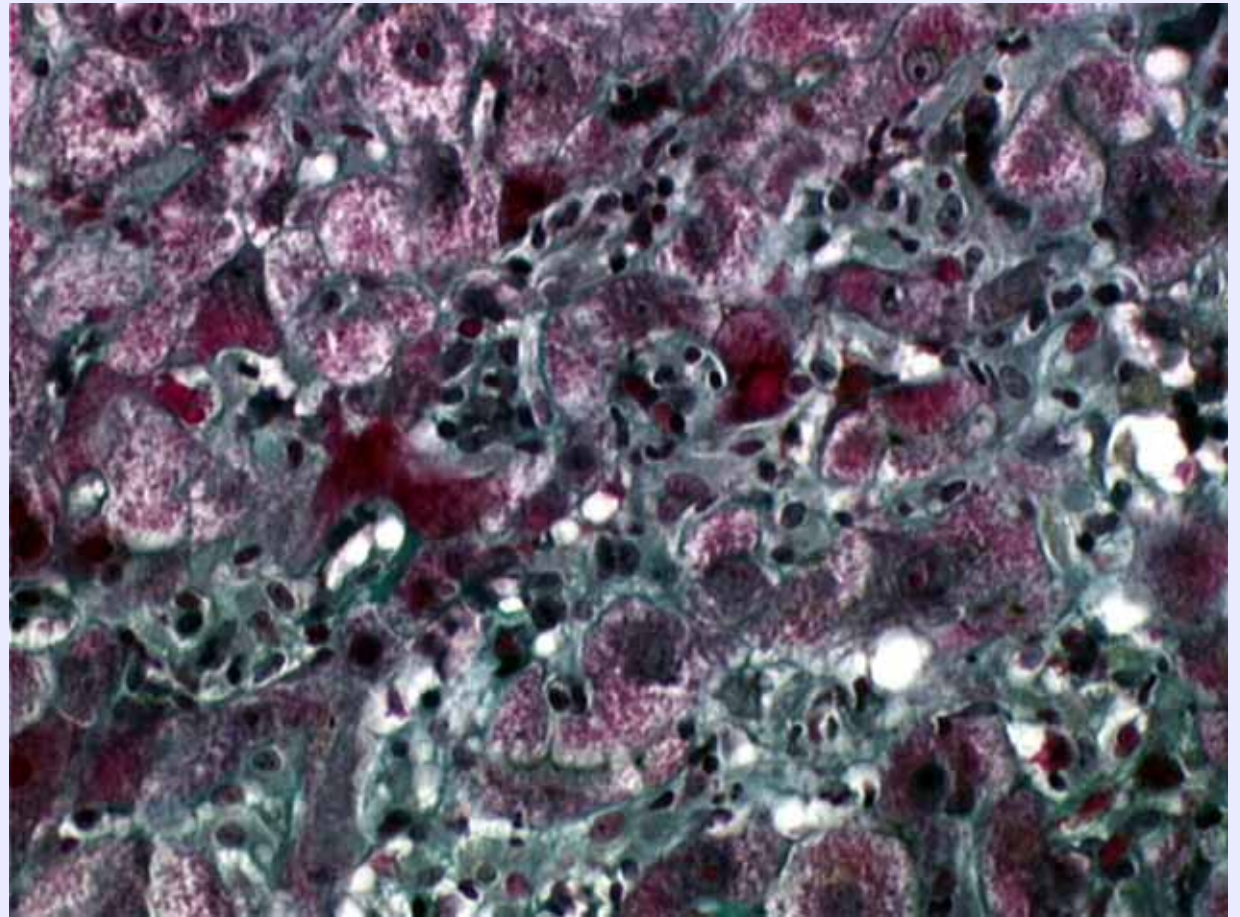
Hépatites aiguës virales

- A : cholestase, hépatocytes géants
- B : infiltrat lymphocytaire abondant lobulaire et portal
- C : lésions canalaire ?
- D : surinfection ou coinfection B, formes sévères, microstéatose
- E : Moyen-orient, asie centrale, Europe (élevage porcins), cholestase.

Hépatite aiguë virale (A,B,E)



- Lésions non systématisées
- Nécrose focale uni ou paucicellulaire
- Infiltrat portal et lobulaire



- Lymphocytes et macrophages
- Cholestase possible
- Mécanisme : cytopathogène

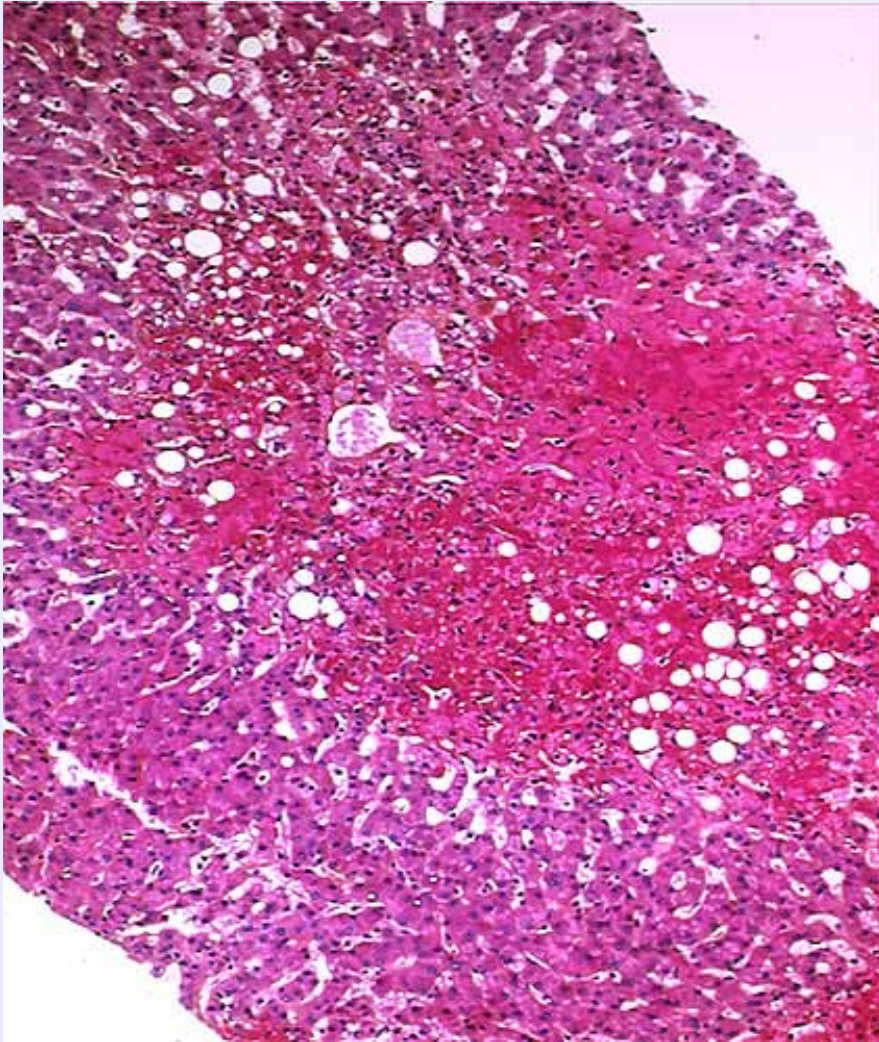
Hépatite aiguë toxique

- Hépatite cytolytique : toxicité directe
- Hépatite immunoallergique : mécanisme idiosyncrasique

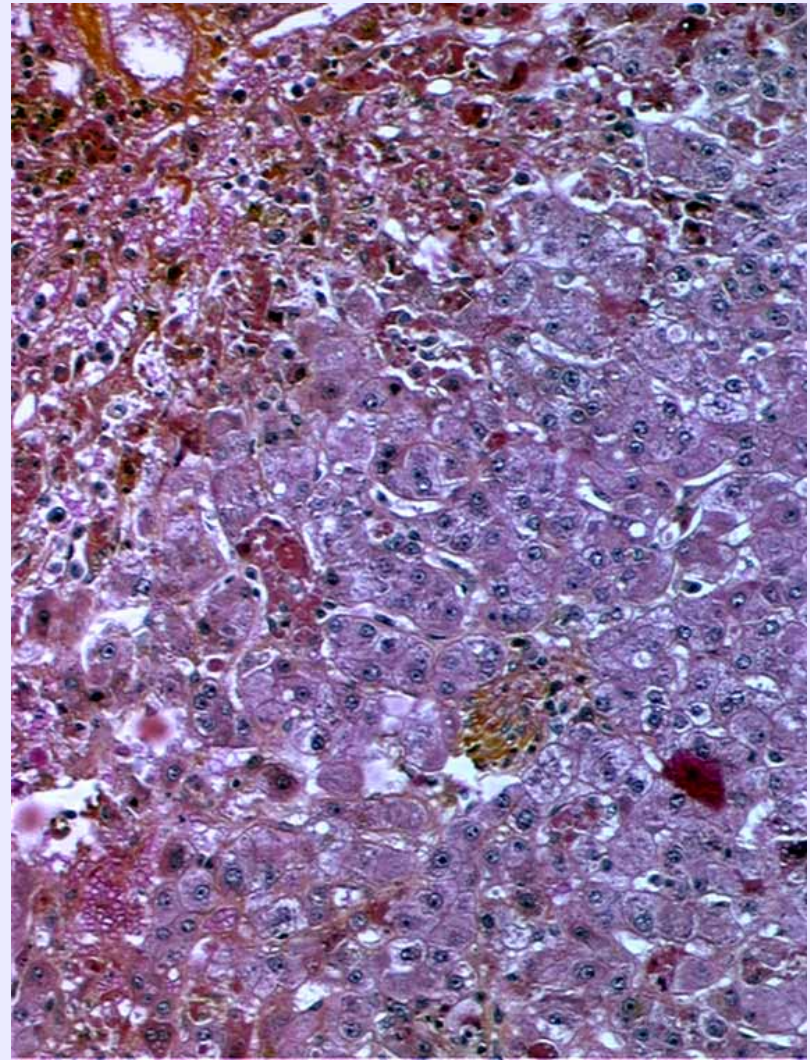
PRINCIPAUX MEDICAMENTS RESPONSABLES D'HEPATITES SUBAIGUES, CHRONIQUES ET DE CIRRHOSE

Acide tiénilique,	Amiodarone
Amodiaquine,	Aspirine
Benzarone,	Busulfan
Chlorambucil,	Clométacine
Dantrolène,	Glafénine
Halothane,	Iproniazide
Isoniazide,	Méthotrexate
Méthyldopa,	Nitrofurantoïne
Oxyphénisatine,	Papavérine
Paracétamol,	Perhexiline
Propylthiouracile,	Suloctidil
Uréthane,	Valproate
Vitamine A	

Hépatite aiguë toxique



- Lésions systématisées (CL)
- Nécrose confluente

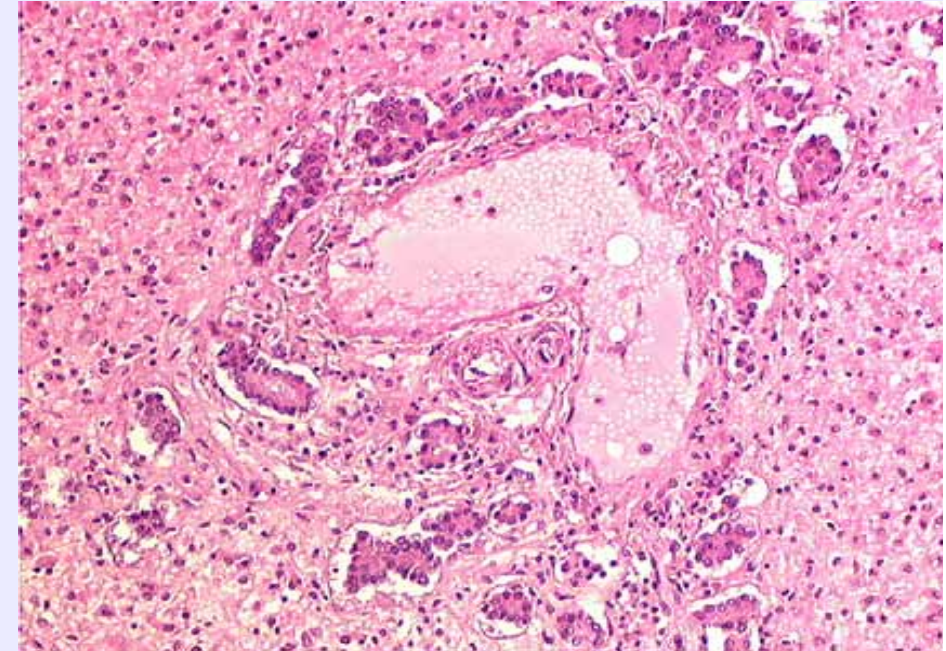
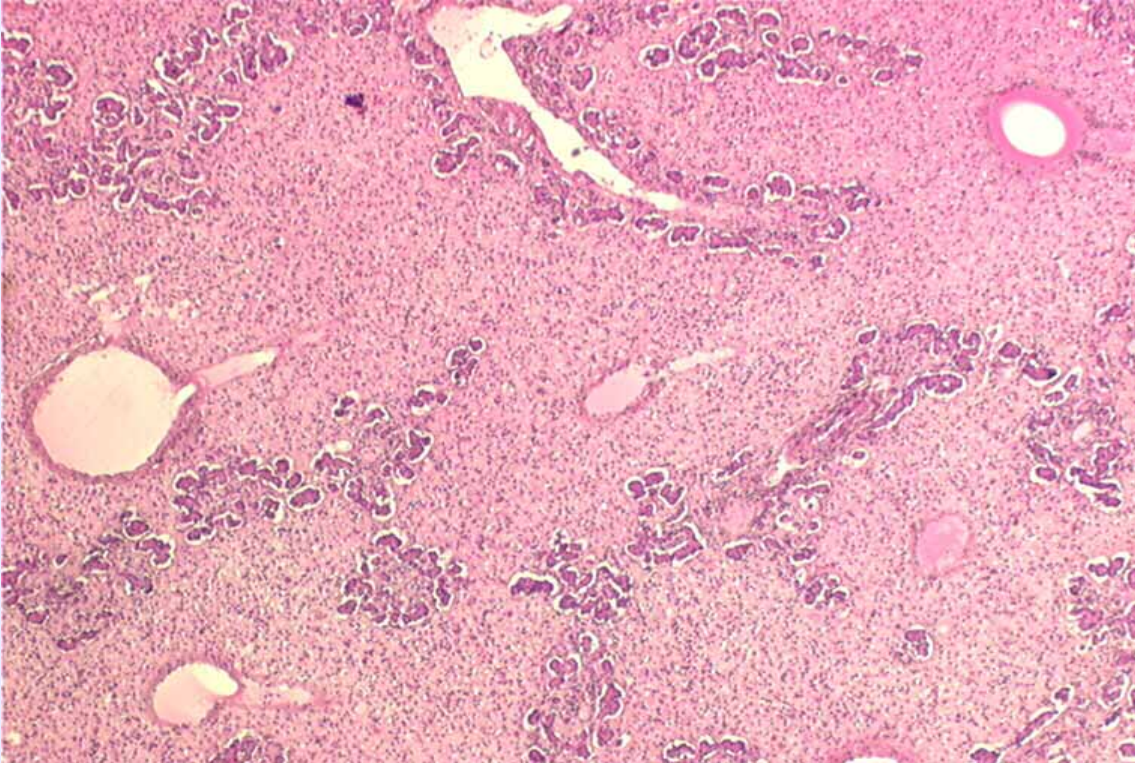


- Inflammation modérée ou absente

Hépatite aiguë : formes particulières

- HA avec cellules géantes (enfant)
- HA avec nécrose panlobulaire :
 - Clinique : hépatite grave ou fulminante
 - Distribution lésionnelle hétérogène (pas de PBH)

Hépatite massive : nécrose panlobulaire

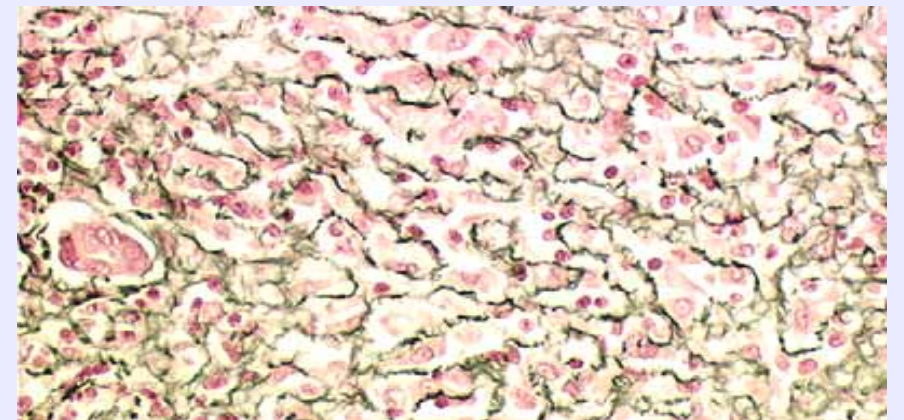


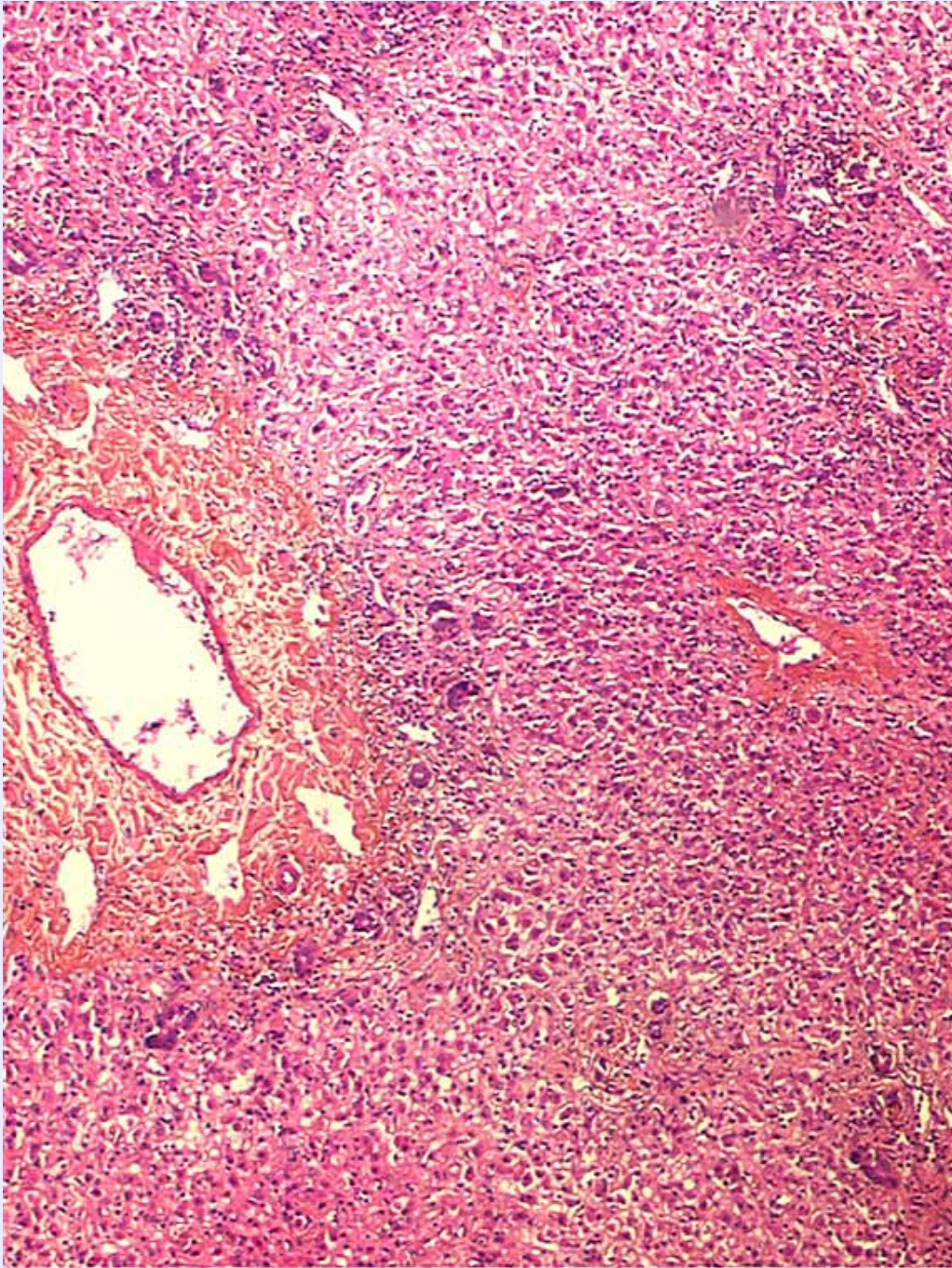
Conservation de la réticuline

Etiologies :

- Virus : B, A, Parvovirus, Herpes, Adenovirus
- Toxique : amanite phalloïde, Paracetamol

Nodule de régénération si évolution prolongée



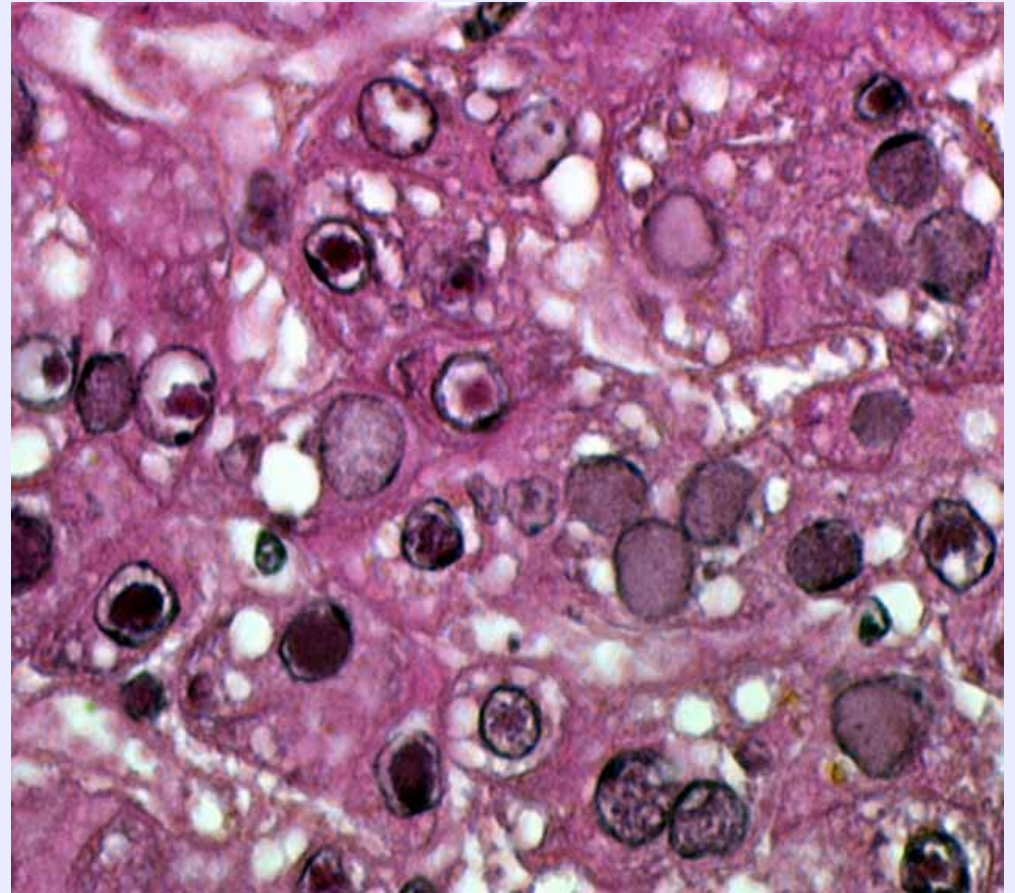


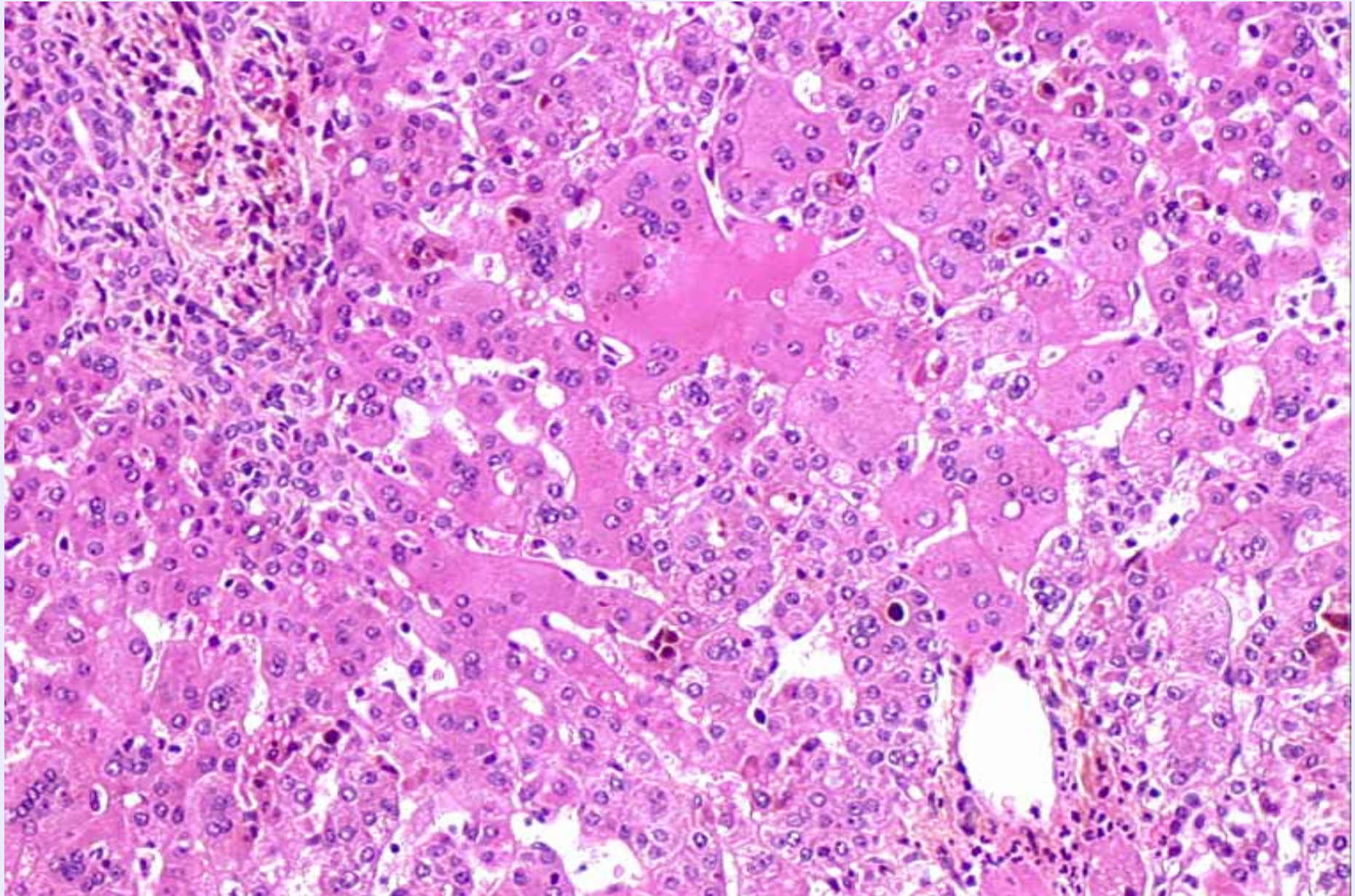
Hépatite à Herpes virus :

Nécrose panlobulaire

Inclusions nucleaires

Immunodéprimé





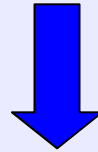
Hépatite à cellules géantes

Plan

- Hépatites aiguës
- Hépatites chroniques
 - Hépatites C
 - Lésions élémentaires
 - classifications
 - Autres hépatites chroniques
 - Virales
 - Non virales

Foie normal

AGRESSION



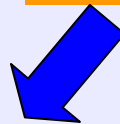
Mort des hépatocytes - réaction inflammatoire
HEPATITE



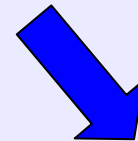
HEPATITE AIGUE



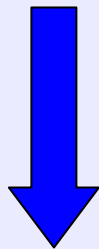
Insuffisance hépatique
massive
HEPATITE GRAVE



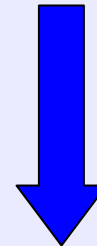
Régénération



Agression persistante
HEPATITE CHRONIQUE



Foie normal



Cirrhose

Les Hépatites chroniques

- Clinique: « lésion inflammatoire du foie > 6 mois »
- Pas de parallélisme anatomo-clinique/biologique
- PBH: lésions nécrotiques et inflammatoires chroniques avec risque évolutif vers la fibrose
- PBH indispensable pour :
 - Diagnostic d'hépatite chronique
 - évaluer la sévérité des lésions
 - dépister une pathologie associée
 - décision thérapeutique

Hépatite chronique - Généralités étiologies

- Virales
 - virus B
 - virus B + delta
 - virus C +++
- Hépatite Autoimmune
- Toxique (médicaments)
- Autres maladies avec lésions apparentées
 - cirrhose biliaire primitive, alcool, maladies métaboliques

Virus de l'hépatite c

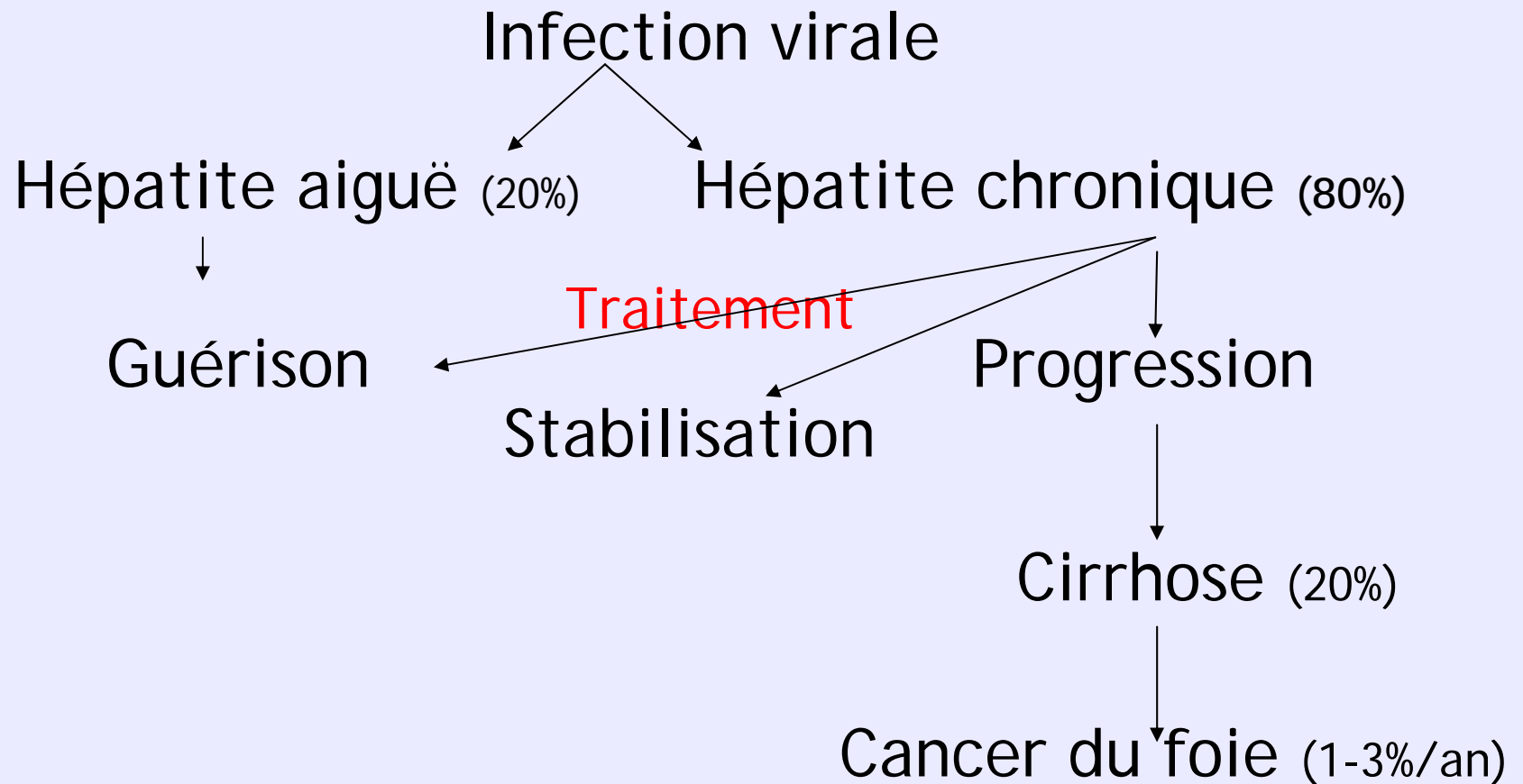
- Virus ARN, hépatotrope
- Mécanisme:
 - immunité à médiation cellulaire et anticorps
 - cytopathogénicité directe ???
- Tropicisme viral:
 - Foie (hépatocyte)
 - Cellules mononucléées
 - autres cellules ?

Hépatites chroniques à virus C

- 600.000 cas en France
- contage:
 - Parentéral (toxicomane)
 - transfusion
 - sporadique
- Diagnostic:
 - signes cliniques discrets ou absents
 - Biologie; cytolyse
 - Sérologie, Ac anti-HCV
 - PCR, ARNm VHC = réplication virale active

Hépatites chroniques à virus C

Evolution



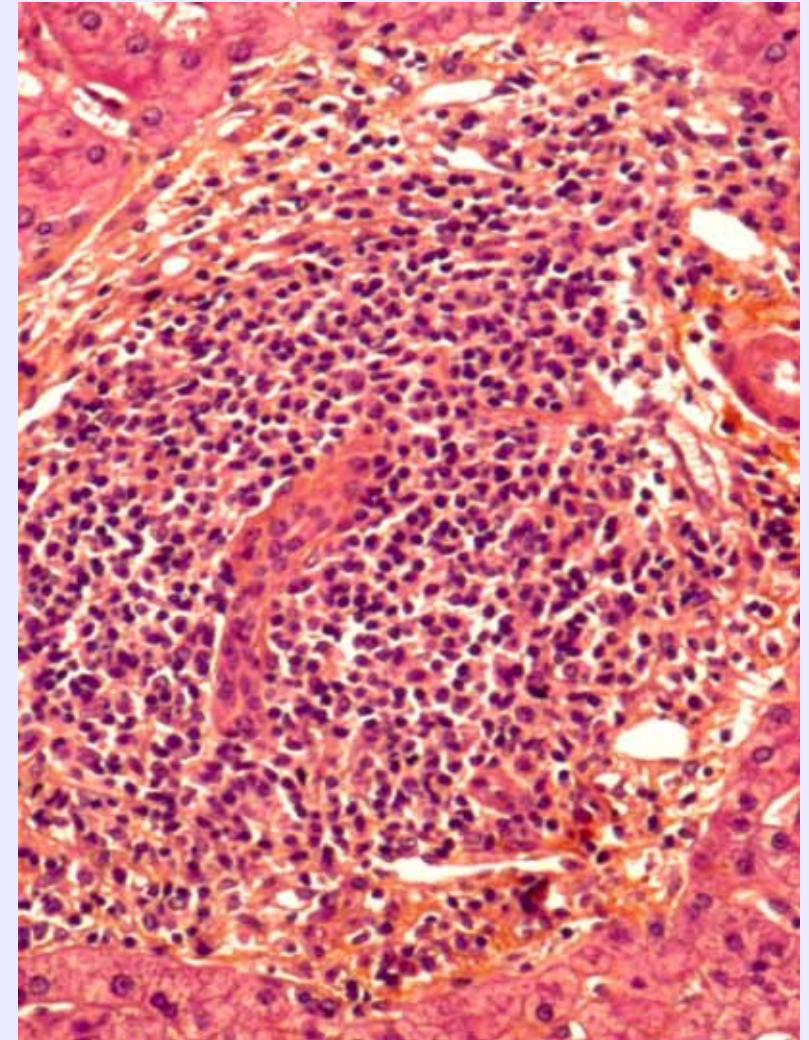
Hépatites chroniques - Généralités

Lésions élémentaires

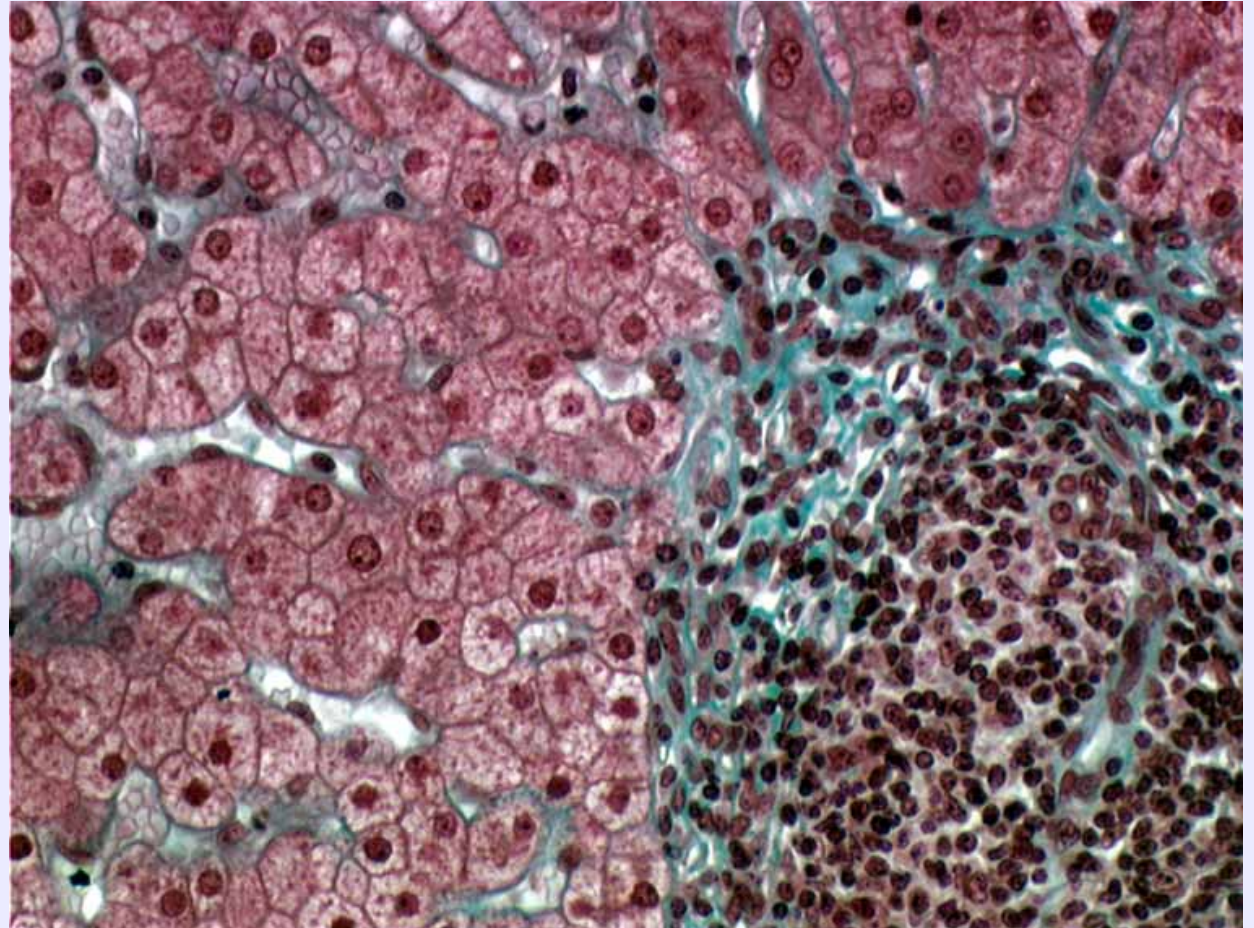
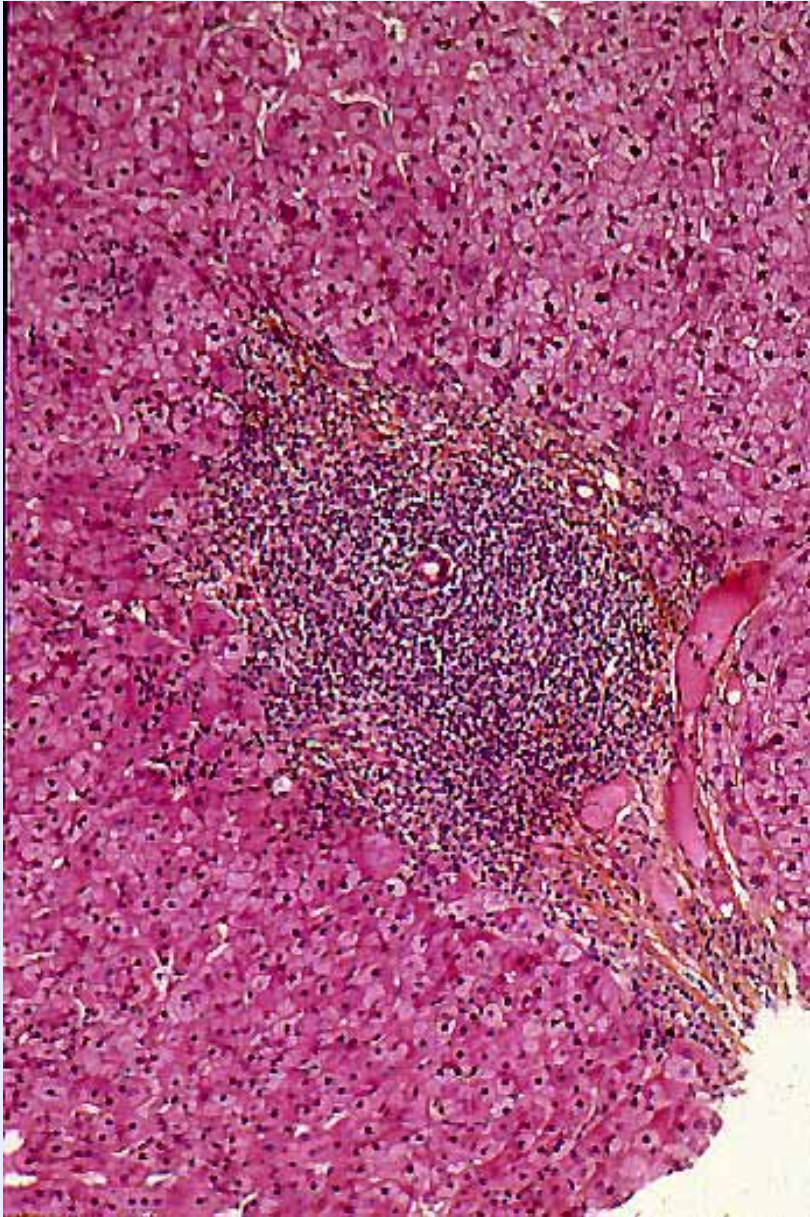
- Infiltrat lymphocytaire
- Nécrose hépatocytaire
 - Fibrose

Inflammation portale

- Cellules inflammatoires:
 - lymphocytes
 - histiocytes macrophages
 - (plasmocytes, polynucléaires rares)
- organisation
 - diffus
 - nodulaire
- L 'inflammation portale est caractéristique d 'une hépatite chronique.



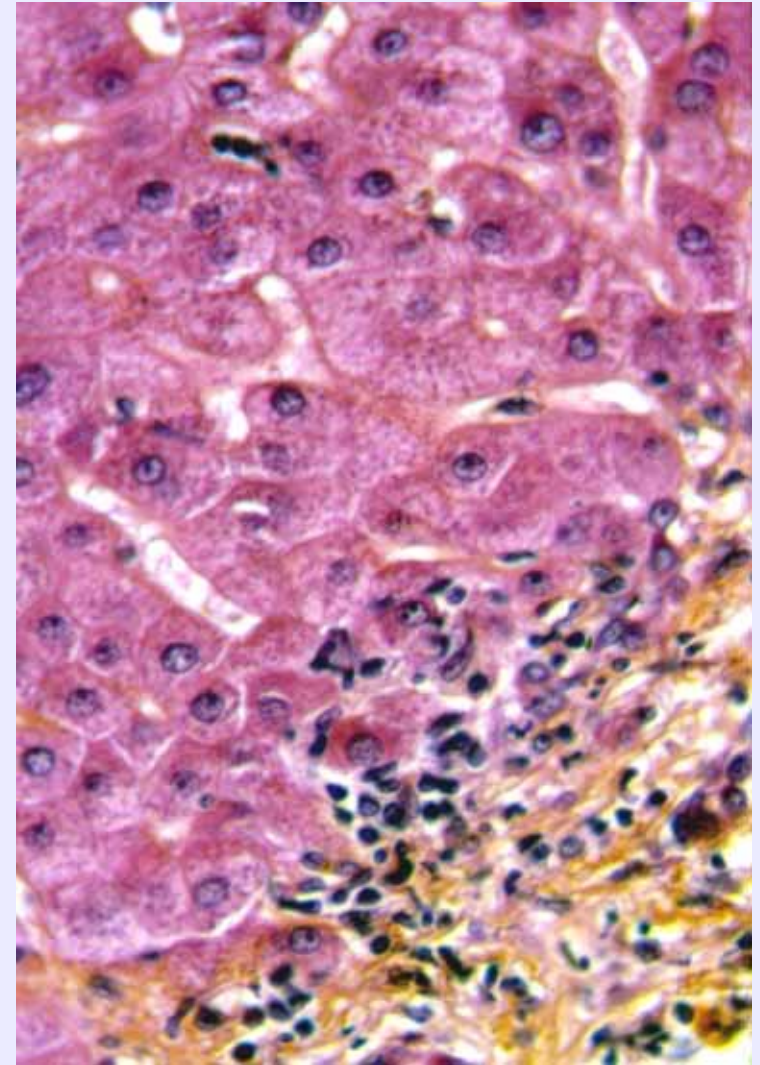
Inflammation portale



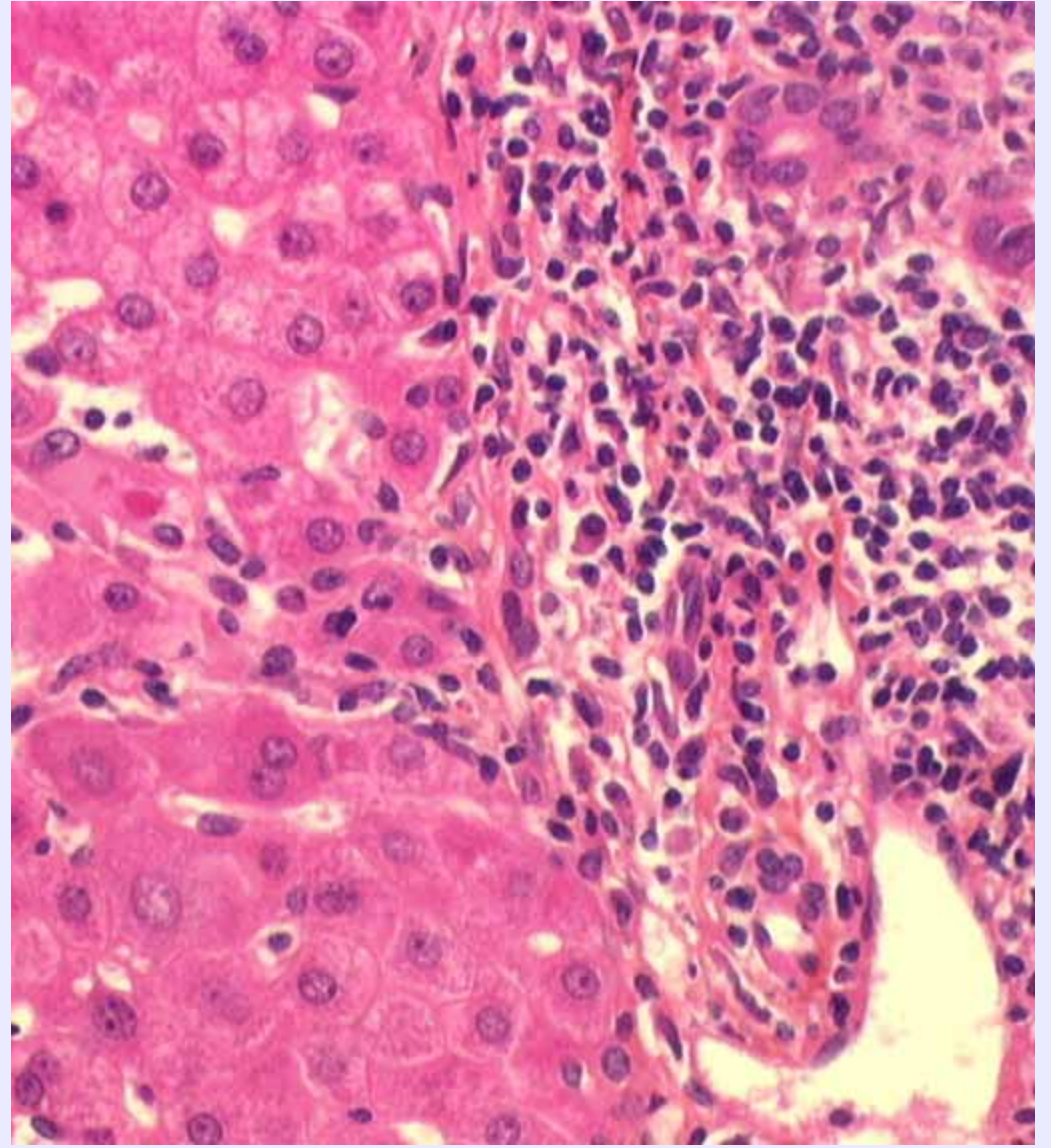
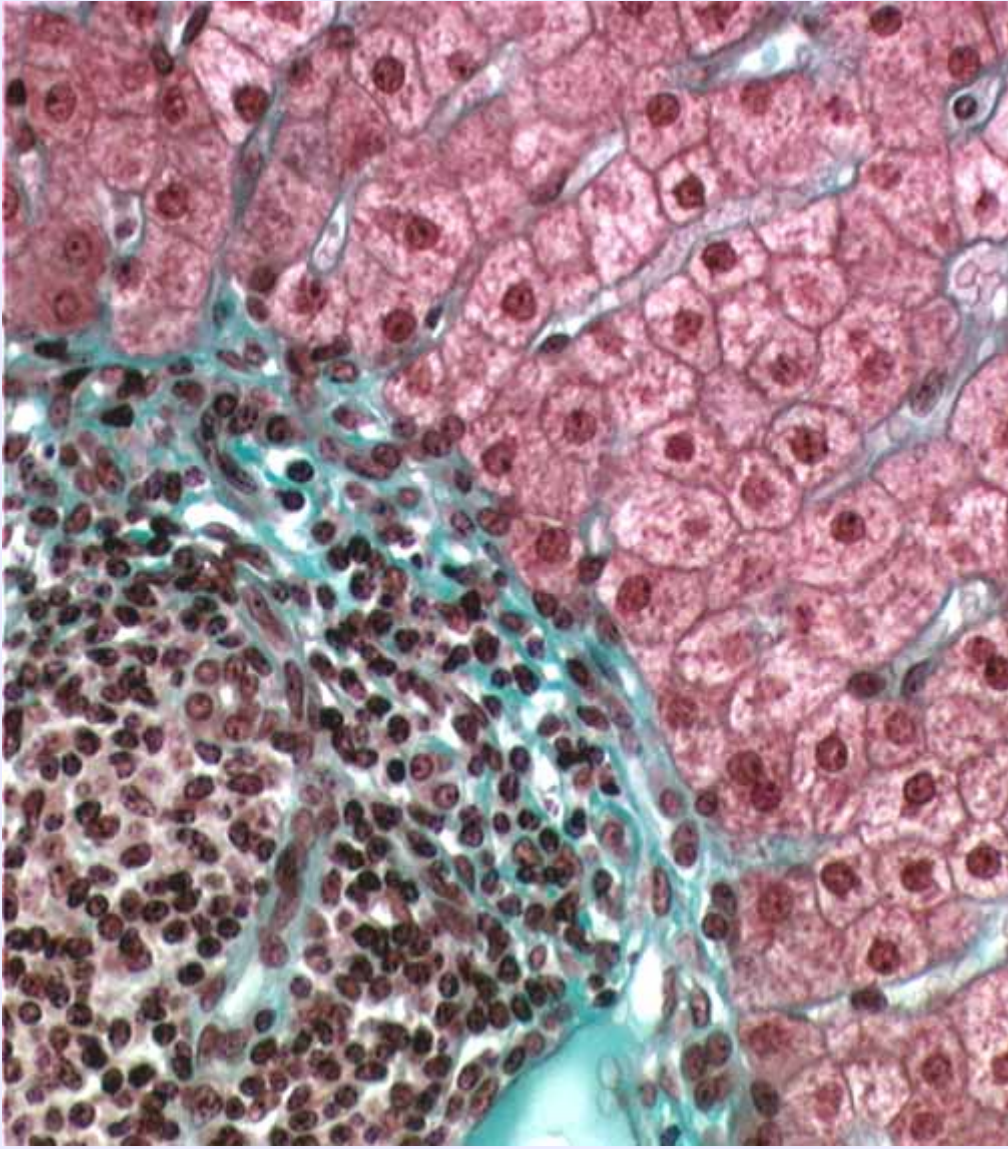
Nodule lymphoïde : évocateur mais non
spécifique de l'hépatite C
Centre germinatif / Lymphocyte B et T

Nécrose périportale (nécrose parcellaire, piecemeal necrosis)

- Destruction de la lame bordante par des cellules inflammatoire (hépatite d'interface)
- L'évaluation doit tenir compte:
 - de l'extension: Focale ou diffuse (/ espace porte)
 - du nombre d'EP atteints
- La nécrose parcellaire est un marqueur de l'activité de l'hépatite chronique

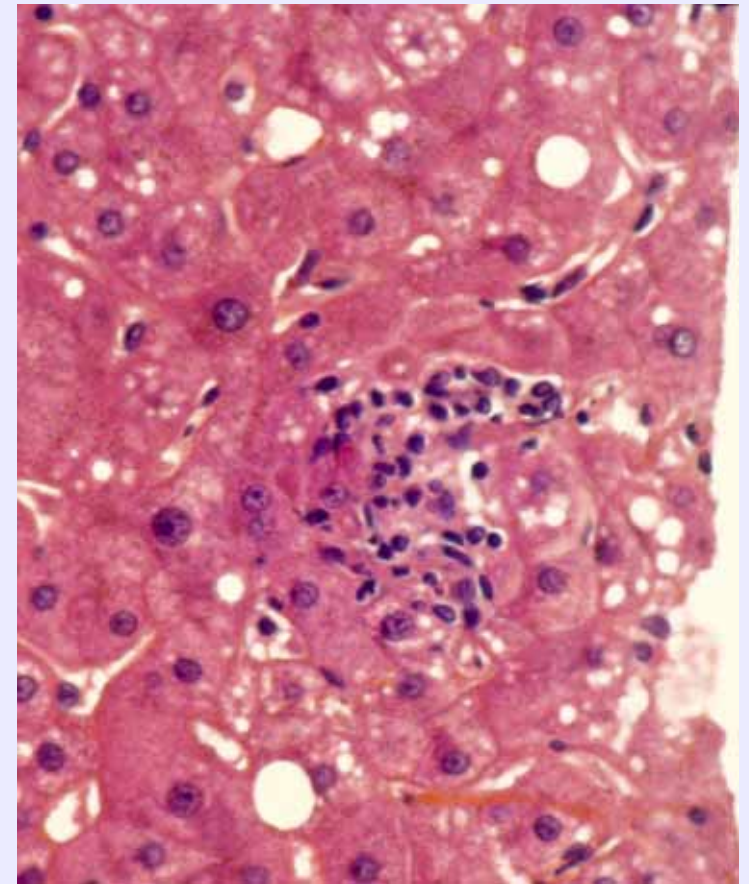


Lame bordante : nécrose periportale

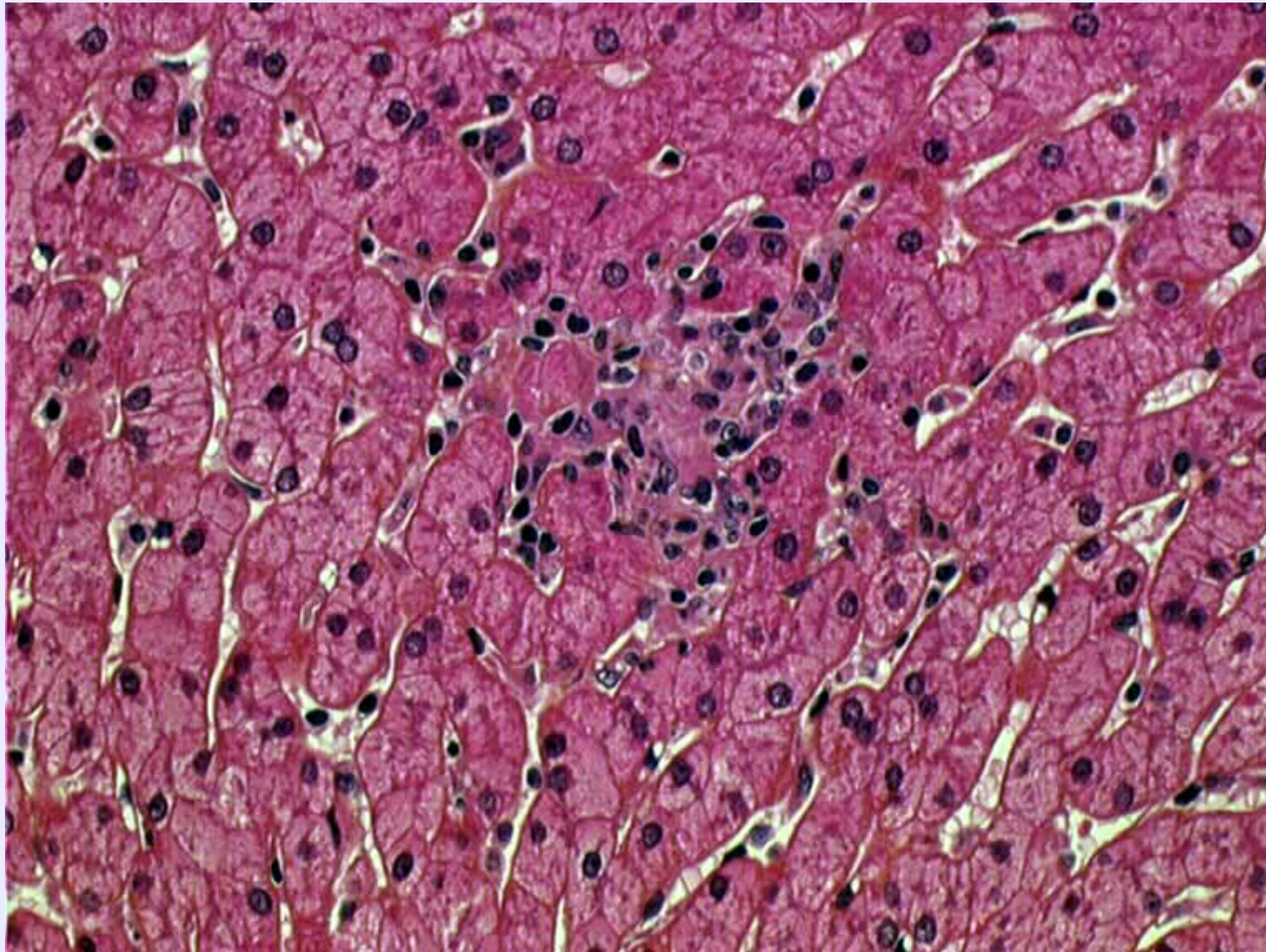


Nécrose lobulaire

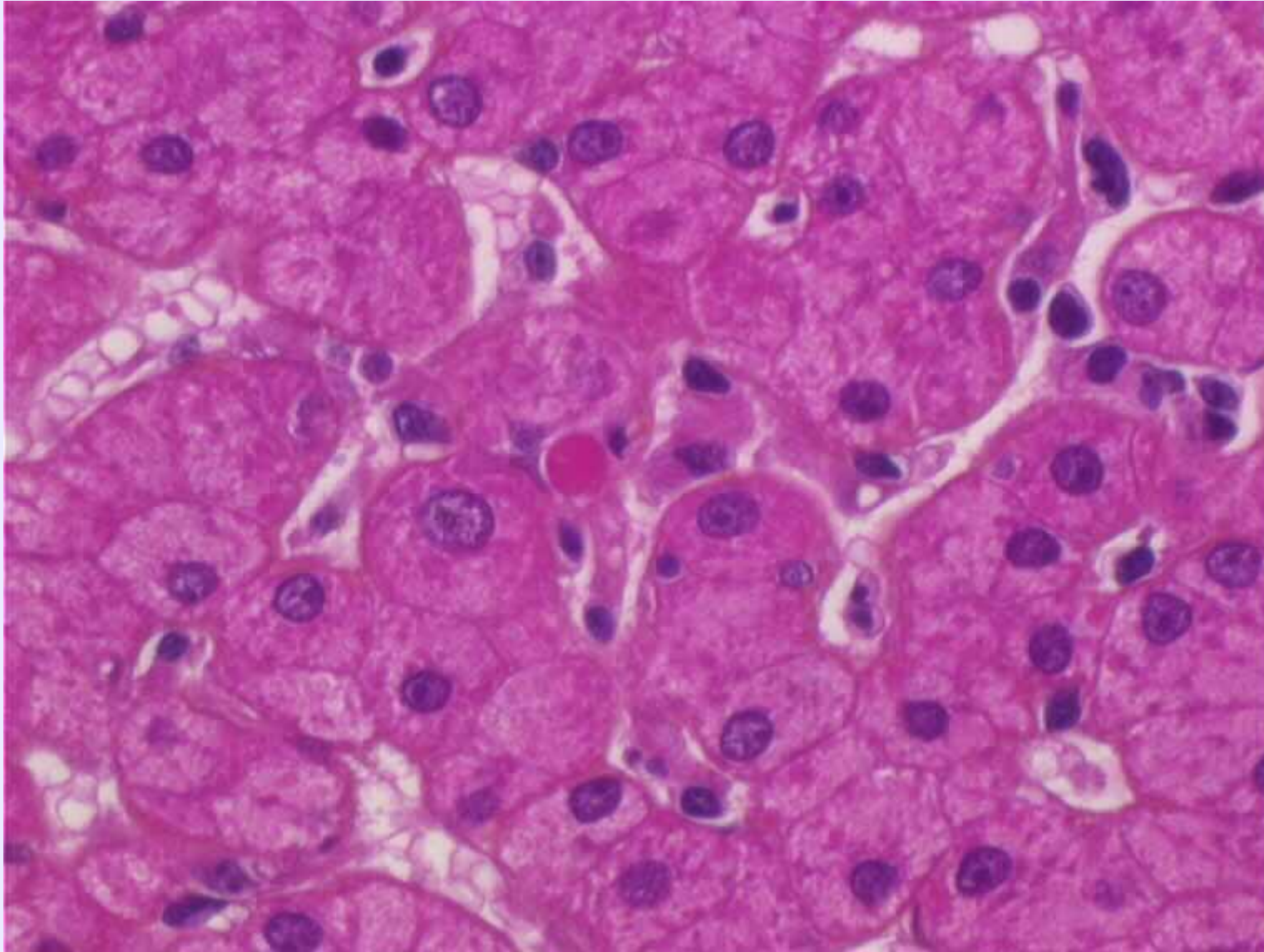
- inflammation
+/-
Nécrose hépatocytaire
(peu marquée)
- Selon l'étendue :
 - Nécrose focale
 - Nécrose en pont
 - Nécrose confluente



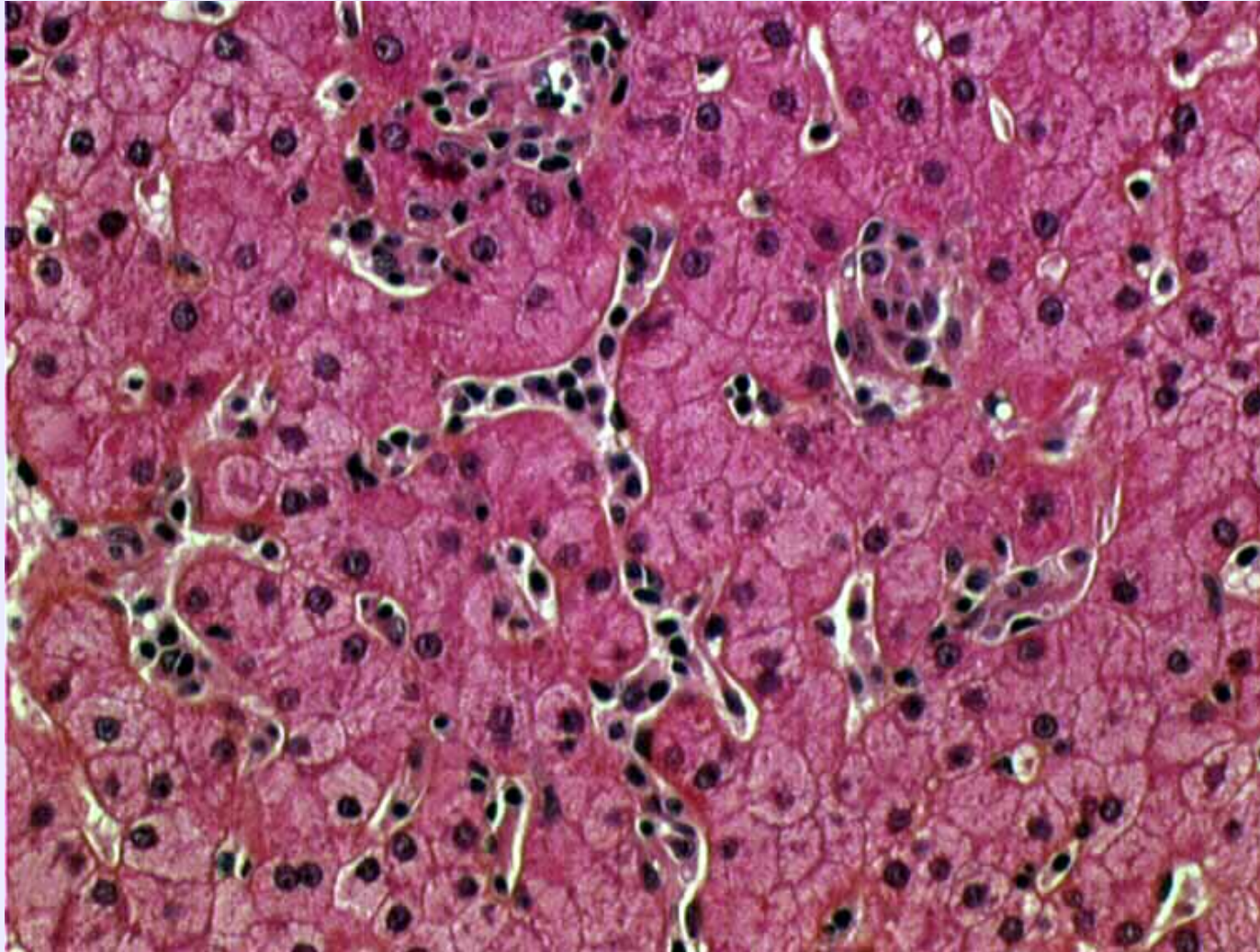
Nécrose et inflammation lobulaire



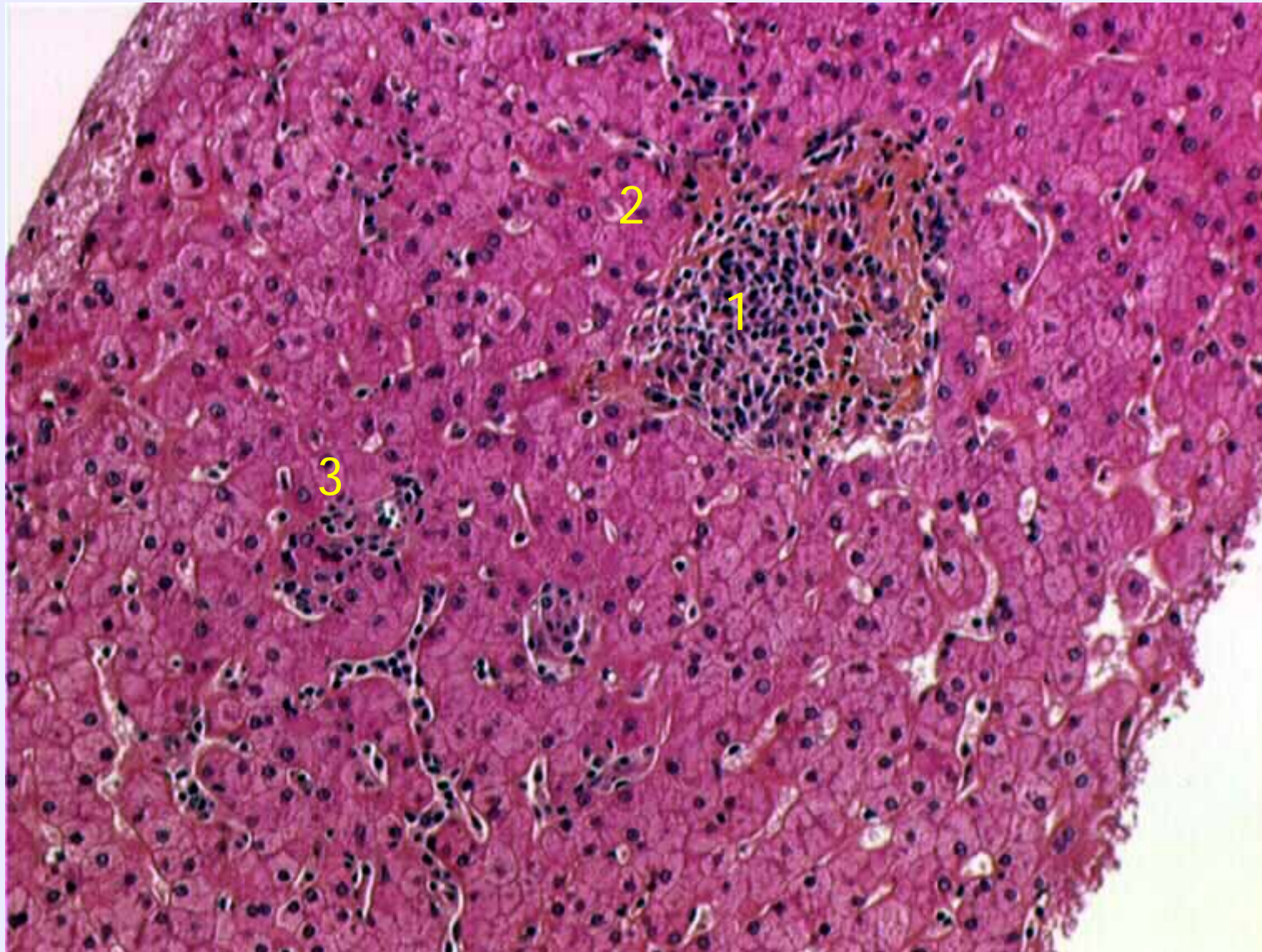
Nécrose et inflammation lobulaire



Nécrose et inflammation lobulaire



Lésions inflammatoires et nécrotiques



Hépatite C - lésions élémentaires

3 - Fibrose

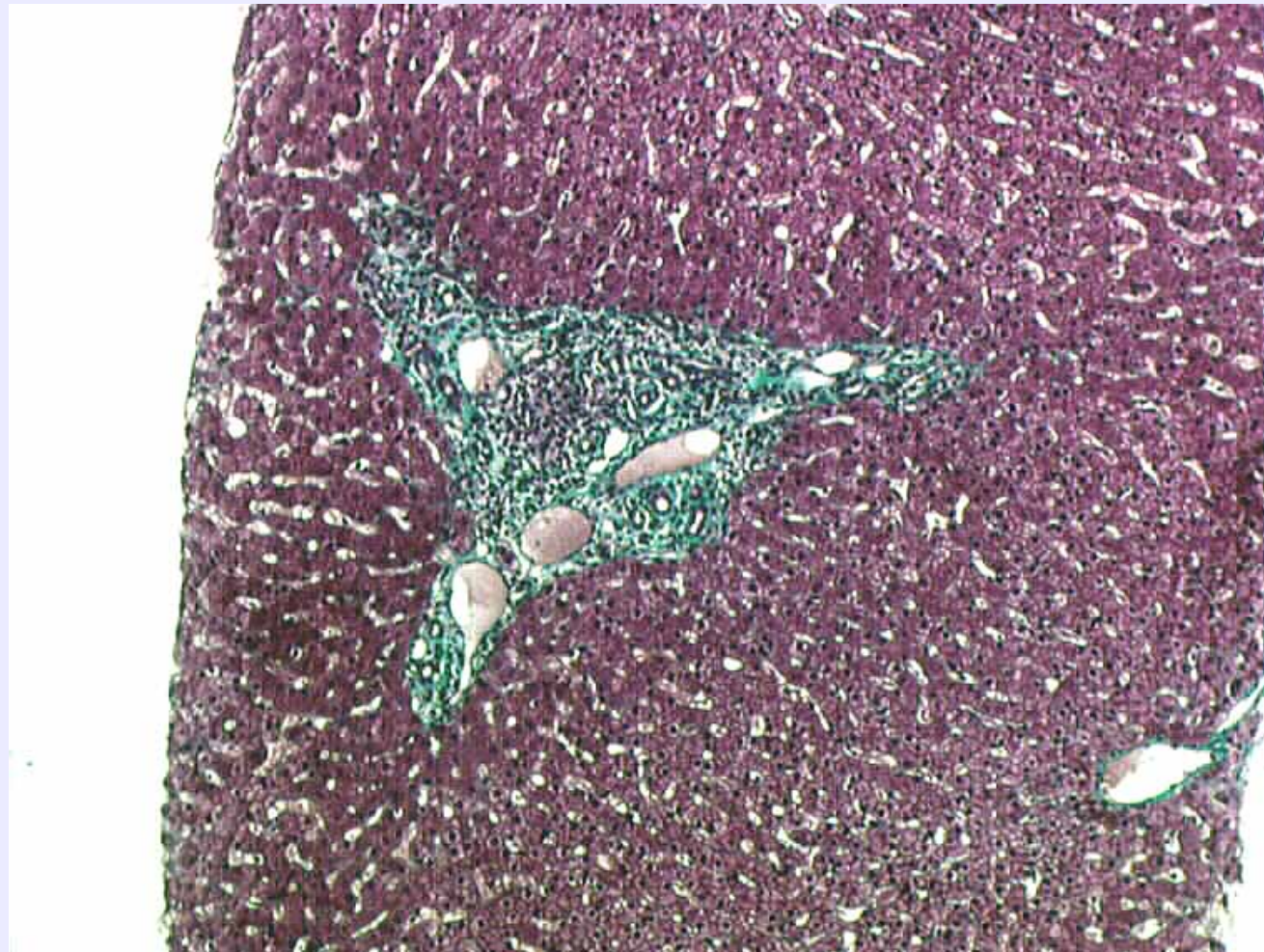
- Fibrose à point de départ portal et extension vers la région centrolobulaire et portale voisine
- Septa (pont) fibreux : réunion de deux structures vasculaires
- Cirrhose : fibrose annulaire

Reflète la sévérité de la maladie

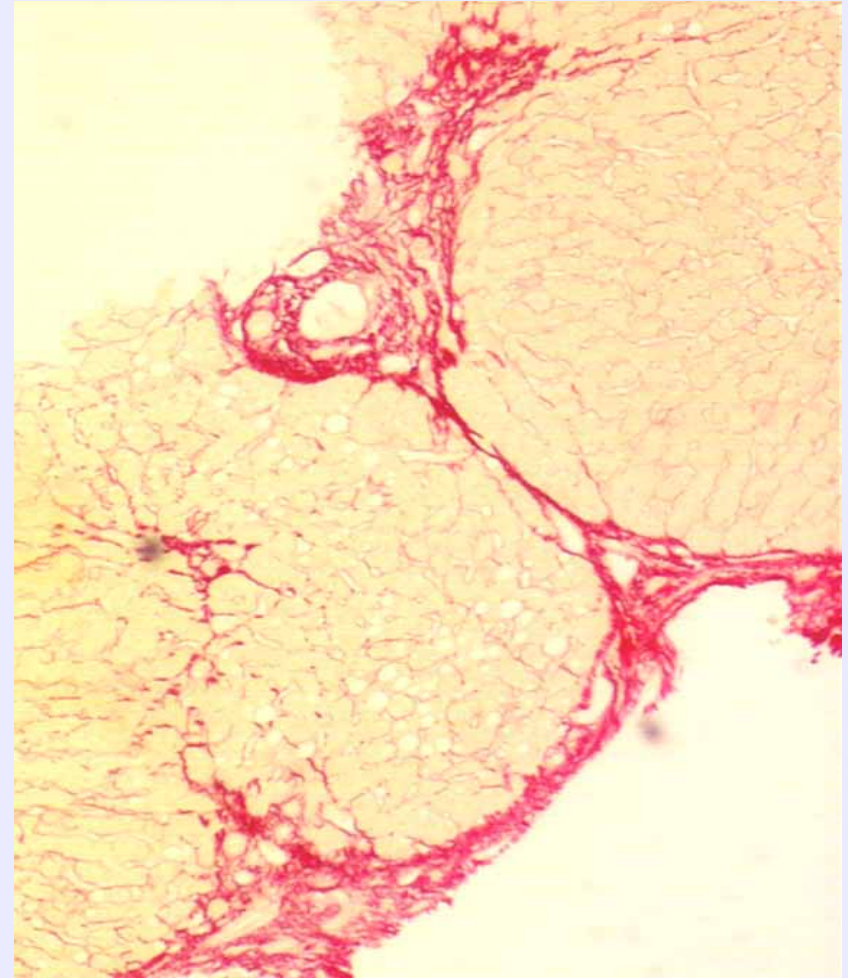
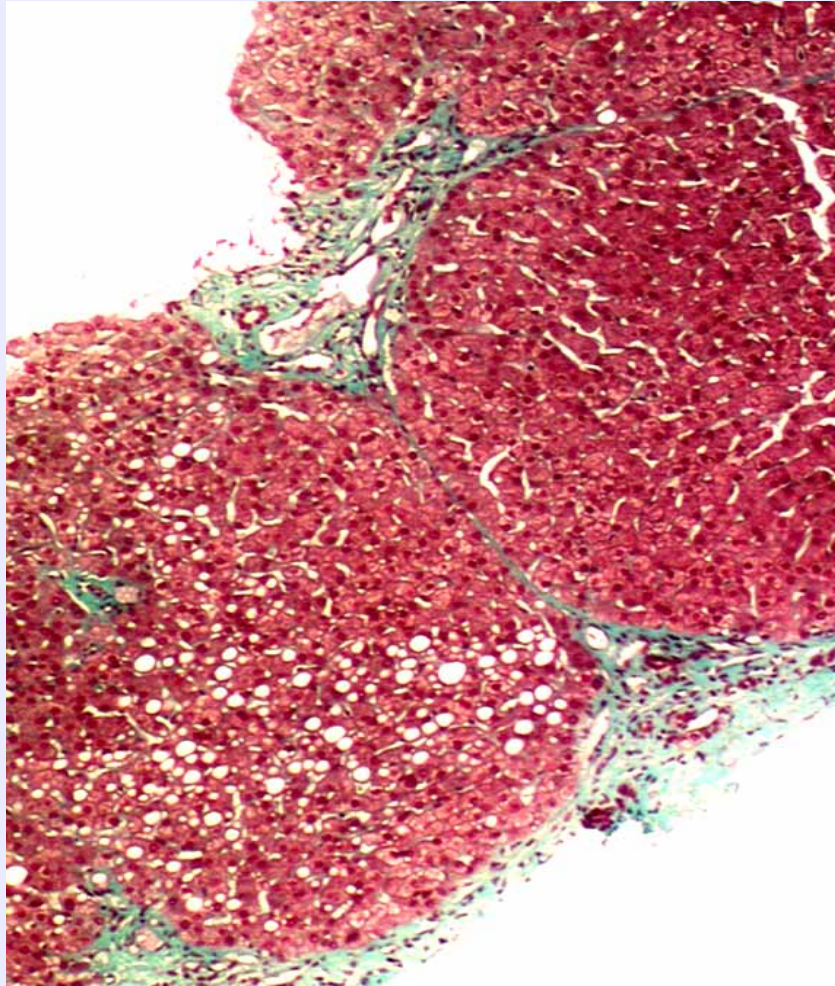
Vitesse d'évolution variable

Classement en 4 stades

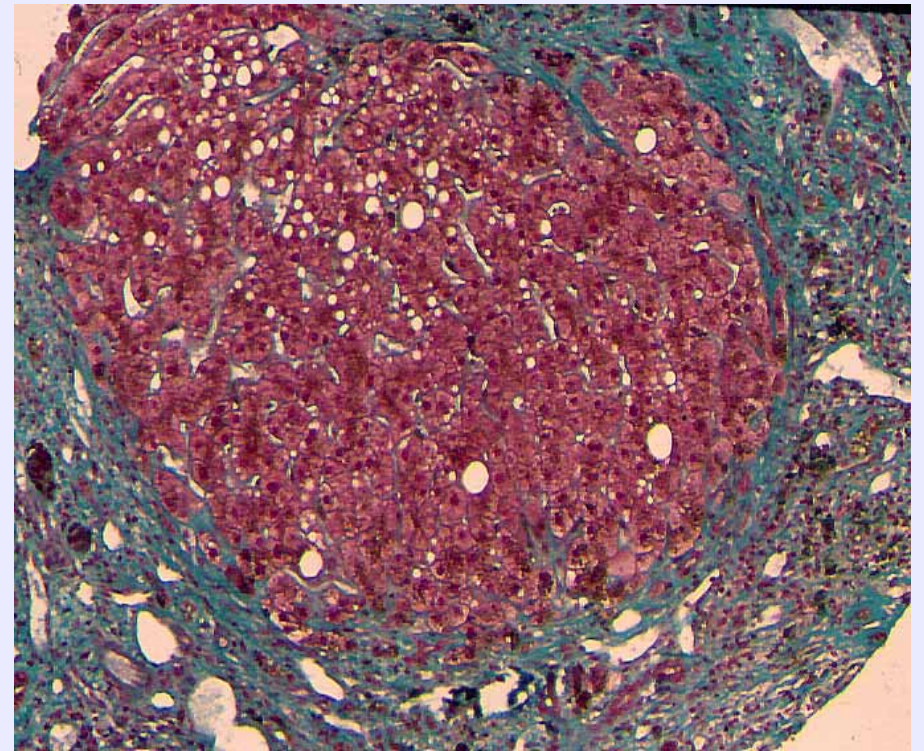
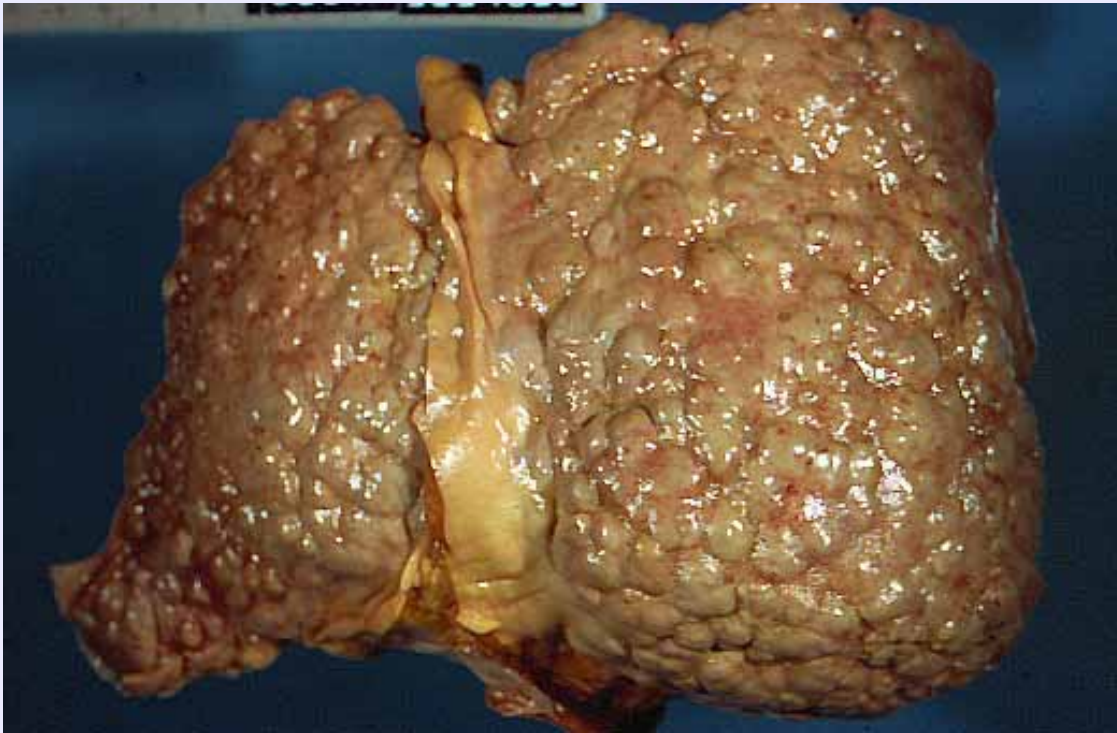
Fibrose periportale



Septa (pont) fibreux



Cirrhose



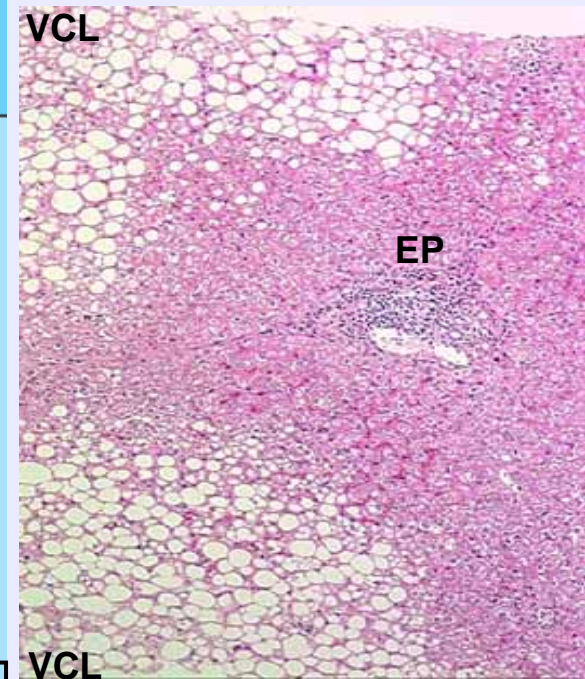
Les autres lésions

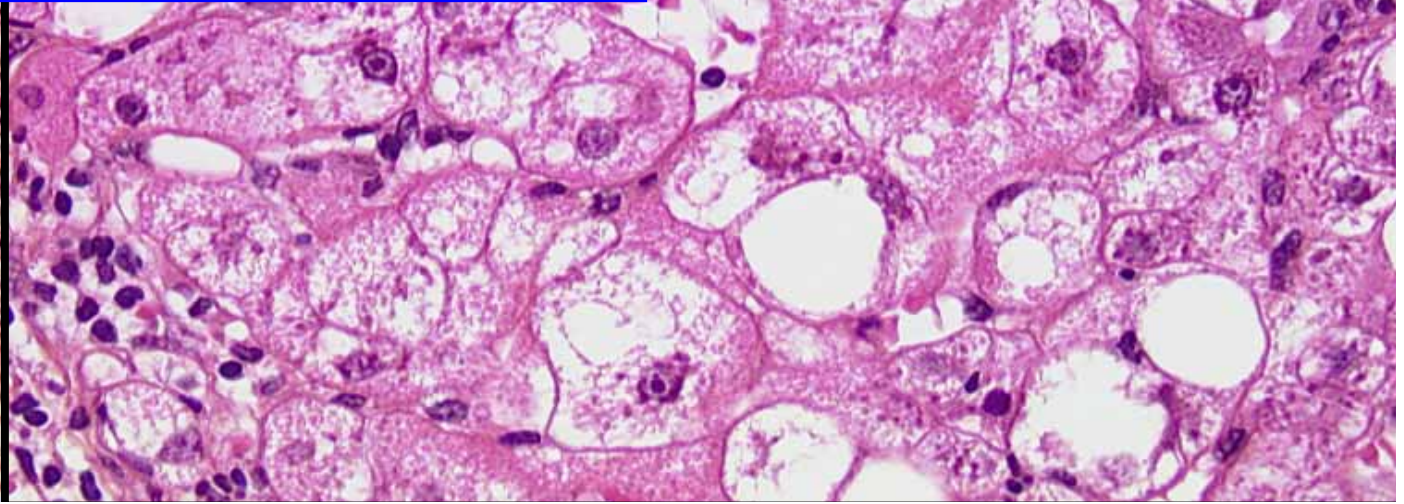
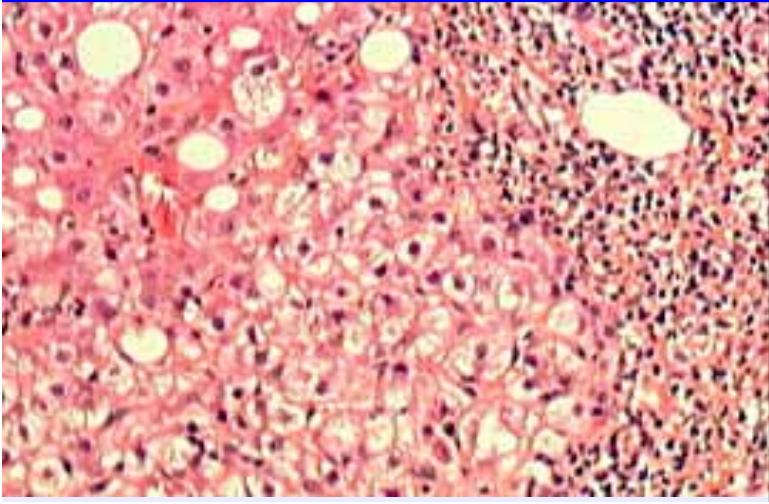
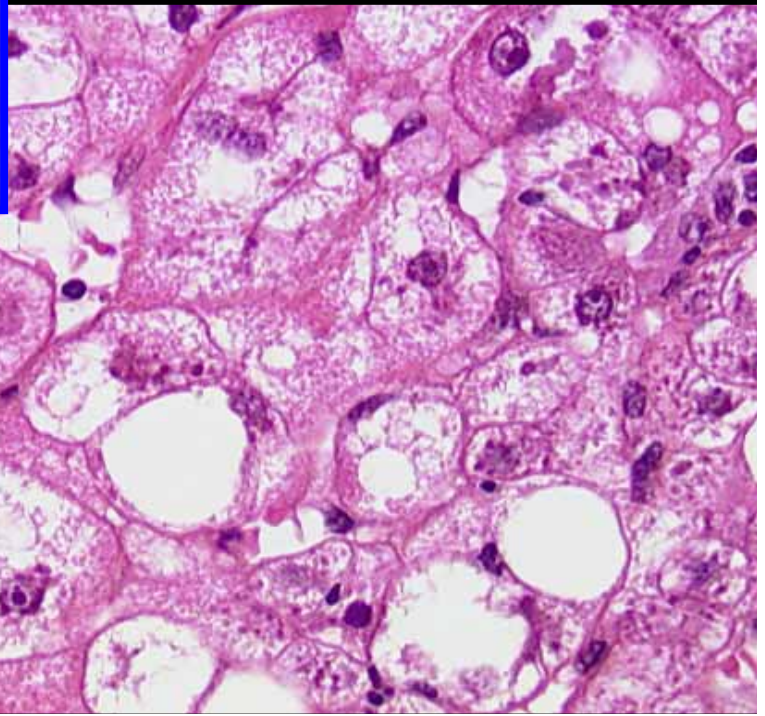
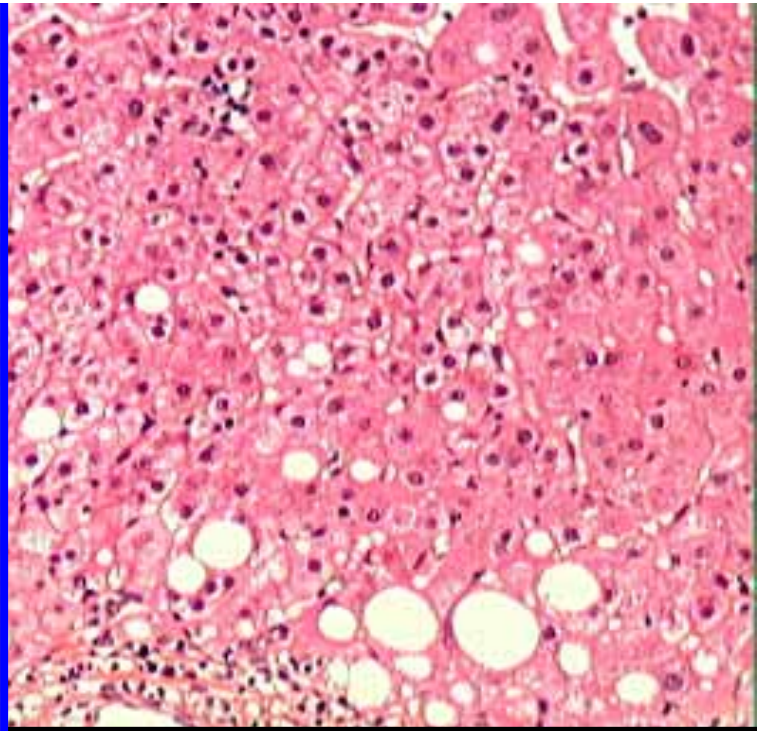
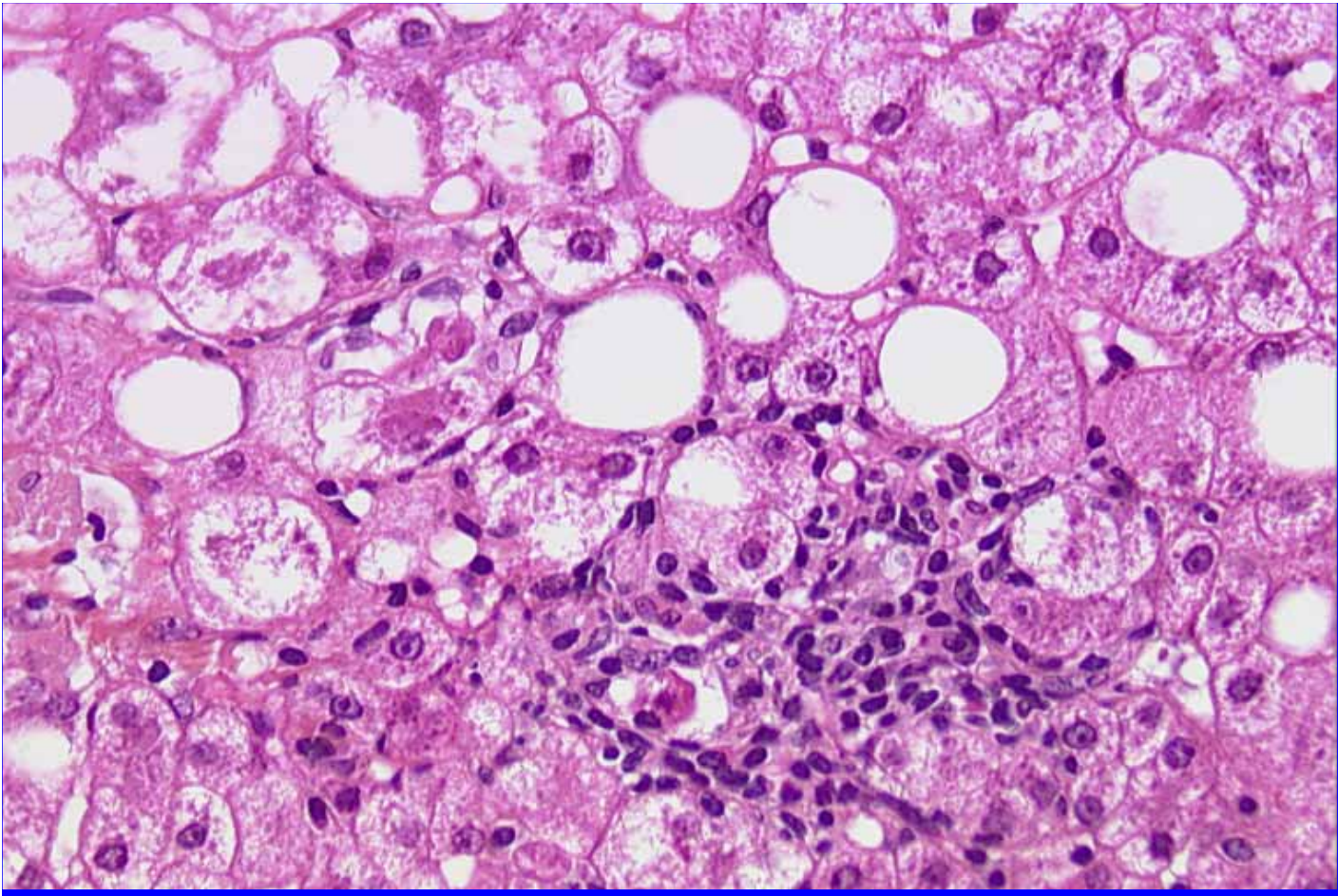
Stéatose

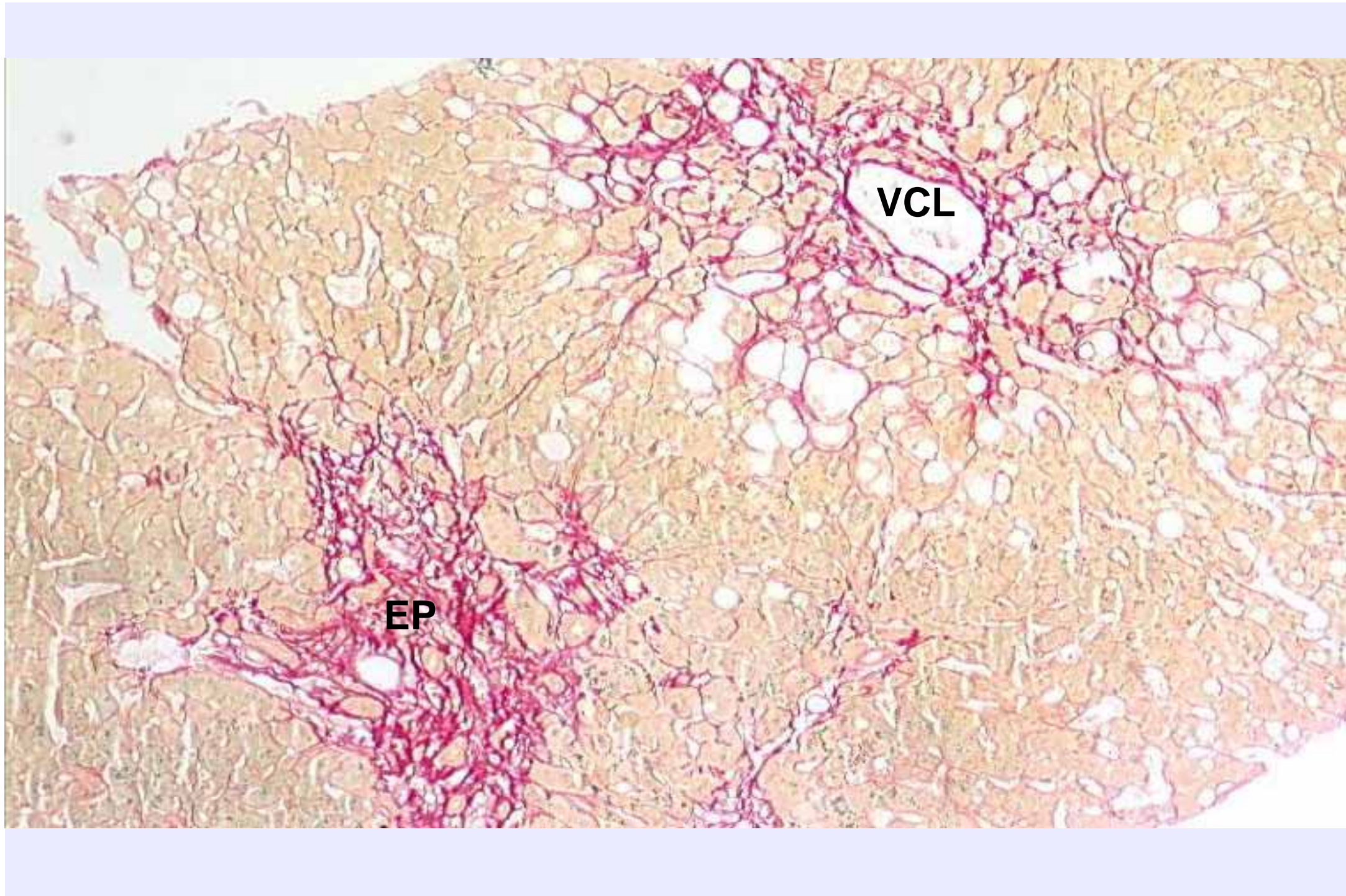
- Très fréquente
- Abondance variable
- Macrovésiculaire
- Non systématisée ou périportale
- Mécanisme :
 - Effet cytopathogène (génotype 3)
 - Insulinorésistance (génotype 1)

Fréquence et distribution de la stéatose dans l'hépatite C

Author, year	Patients (n)	Patients with steatosis (n (%))		
		Overall	Genotype 3	Other
Mihm 1997 ¹⁰	85	73 (86)	ND	ND
Czaja 1998 ¹¹	60	31 (52)	ND	ND
Hourigan 1999 ¹²	148	91 (61)	14/17 (78)	14/23 (61)
Rubbia-Brandt 2000 ¹³	70	28 (40)	16/24 (67)	12/46 (26)
Adinolfi 2001 ¹⁴	180	86 (48)	20/26 (77)	66/154 (43)
Serfaty 2001 ¹⁵	100	ND	ND	ND
Monto 2002 ¹⁶	297	171 (58)	ND	ND
Westin 2002 ¹⁷	98	41 (42)	22/25 (88)	11/45 (24)
Hui 2002 ¹⁸	124	90 (73)	33/43 (77)	50/71 (70)
Castéra 2003 ¹⁹	96	51 (54)	15/20 (75)	36/76 (47)
Poynard 2003 ²⁰	1428	935 (65)	175/210 (83)	760/1218 (62)
Asselah 2003 ²¹	290	135 (46)	36/58 (63)	97/232 (42)
Rubbia-Brandt 2004 ²²	755	315 (42)	109/178 (61)	206/577 (36)
Patton 2004 ²³	574	277 (48)	61/84 (91)	216/490 (44)
Total	4305	2324 (55)	501/685 (73)	1468/2932 (50)







VCL

EP

Les autres lésions

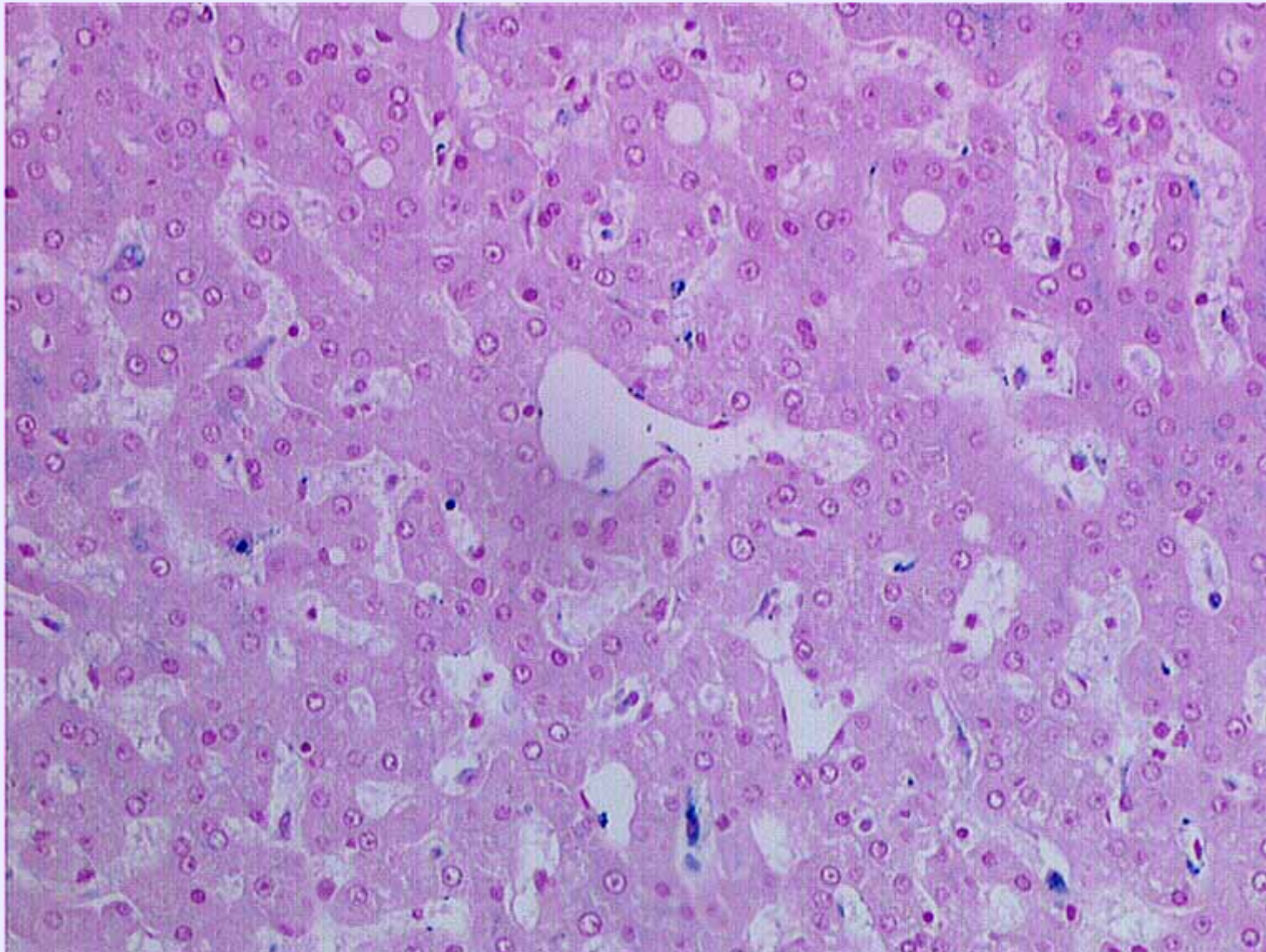
Lésions biliaires

- Intensité variable, généralement modérée
- associées à l'inflammation portale nodulaire
- destruction canalaire rare
- Granulomes exceptionnels (rechercher une autre cause)

Les autres lésions

Fer

- Peu abondant
- Dans les cellules de Kupffer (sinon évoquer hémochromatose)
- Intérêt pronostic et thérapeutique ?



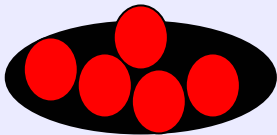
Hépatites chroniques - Généralités

Classification

- Classification internationale (1968)
 - Hépatite chronique persistante
 - Hépatite chronique active
 - Hépatite chronique lobulaire
- Évaluation semi-quantitative des différentes lésions
 - index de Knodell, index d 'Ishaak
- score METAVIR

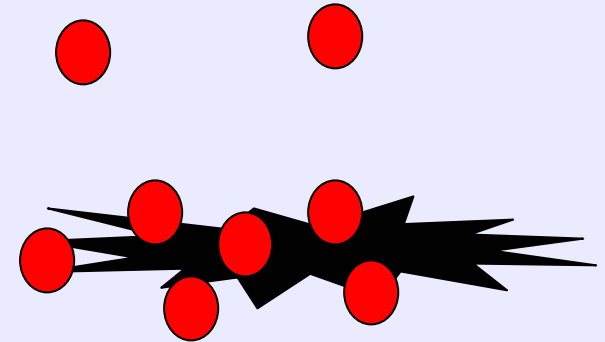
Classification internationale

Hépatite chronique
persistante



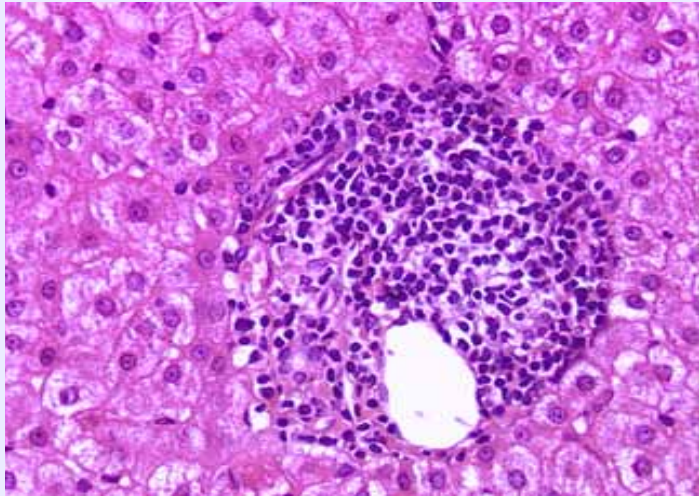
➔ Stable ou régresse

Hépatite chronique
active

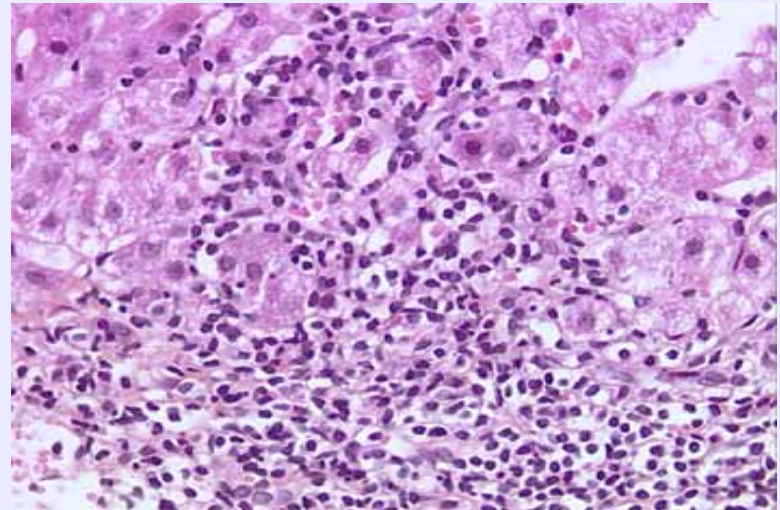


➔ Cirrhose

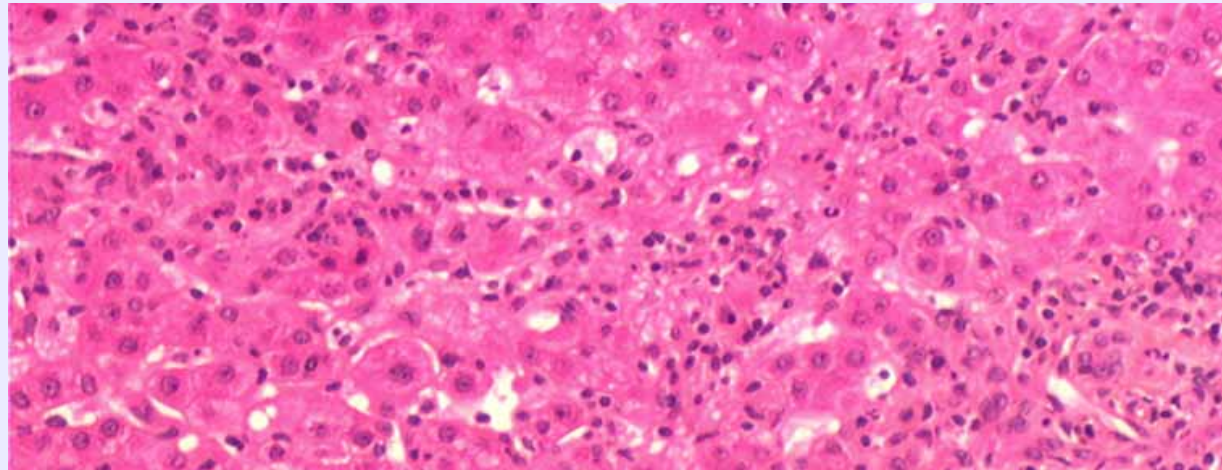
De Groote et al. Classification of chronic hepatitis, Lancet 1968



Chronic Persistent Hepatitis



Chronic Active Hepatitis



Chronic Lobular Hepatitis

Classification internationale

- Intérêts :
 - Simple, reproductible
 - Applicable à toutes les étiologies
- Limites :
 - Passage hépatite persistante / agressive
 - Associe fibrose et activité
 - Peu informative

Formulation and Application of a Numerical Scoring System for Assessing Histological Activity in Asymptomatic Chronic Active Hepatitis

ROBERT G. KNODELL, KAMAL G. ISHAK, WILLIAM C. BLACK, THOMAS S. CHEN, ROBERT CRAIG, NEIL KAPLOWITZ, THOMAS W. KIERNAN, AND JEROME WOLLMAN

TABLE 4. Components of the HAI (38)

Component	Range of scores
1. Periportal necrosis with or without bridging necrosis	0-10
2. Intralobular degeneration and focal necrosis	0-4
3. Portal inflammation	0-4
4. Fibrosis	0-4

Histological Activity Index

Index de Knodell

- Intérêts :
 - Classification informative
 - Dissocie activité et fibrose
 - Simple à utiliser pour les cliniciens
- Limites :
 - Peu reproductible
 - Non linéaire
 - Index = inflammation + fibrose

Classification des hépatites chroniques

- Score METAVIR

FIBROSE : STADE

NECROSE et INFLAMMATION = ACTIVITE = GRADE

METAVIR - Stade

- F0 = pas de fibrose
- F1 = fibrose periportale - pas de septa
- F2 = Fibrose periportale avec quelques septa
- F3 = fibrose septale sans cirrhose
- F4 = cirrhose

Fibrose - Hépatite C

Knodel

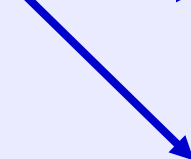
METAVIR

pas de fibrose = 0

fibrose portale = 1

septa fibreux = 3

cirrhose = 4



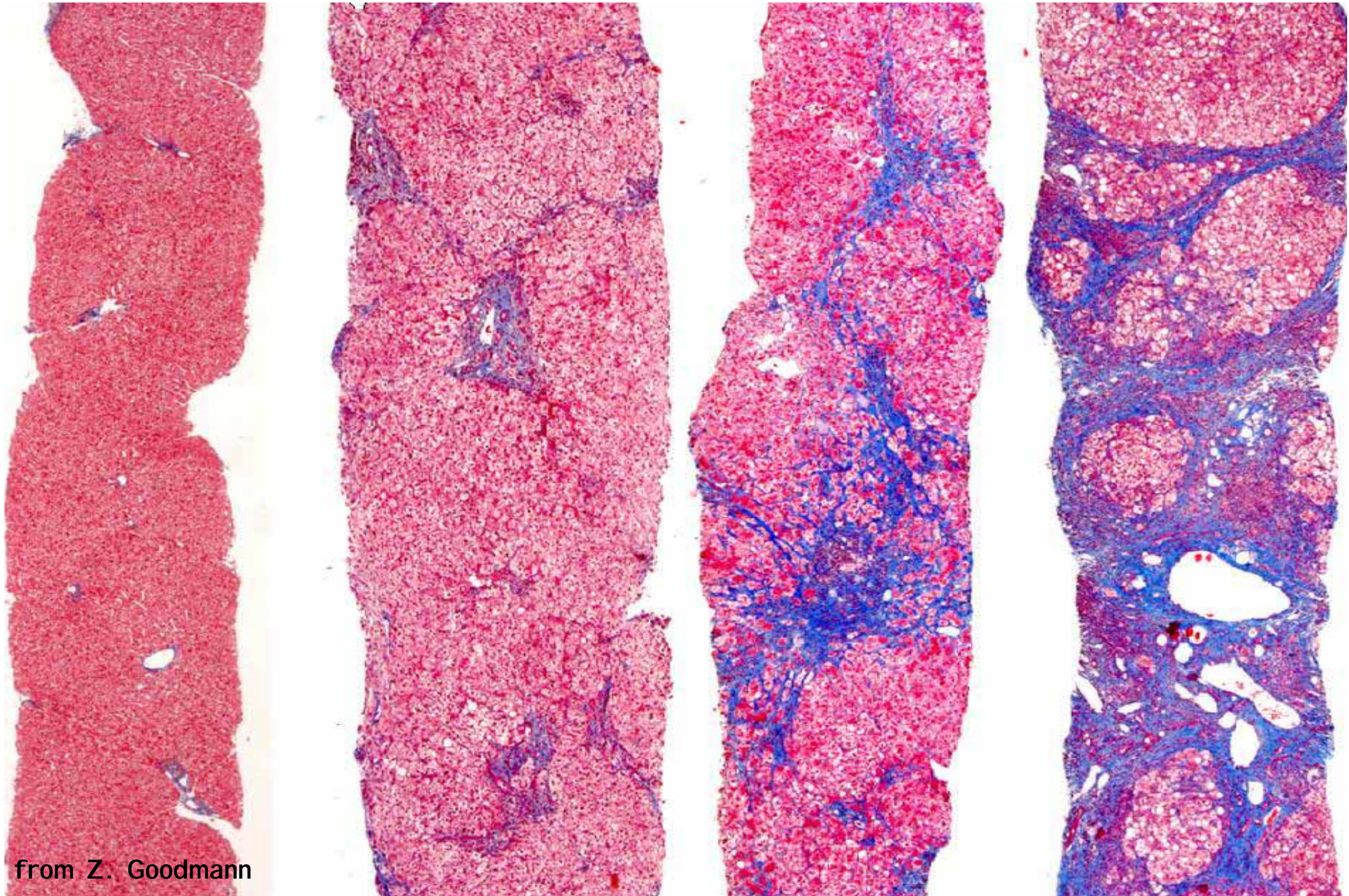
F0 = pas de fibrose

F1 = Fibrose periportale

F2 = Fibrose périportale
avec quelques septa

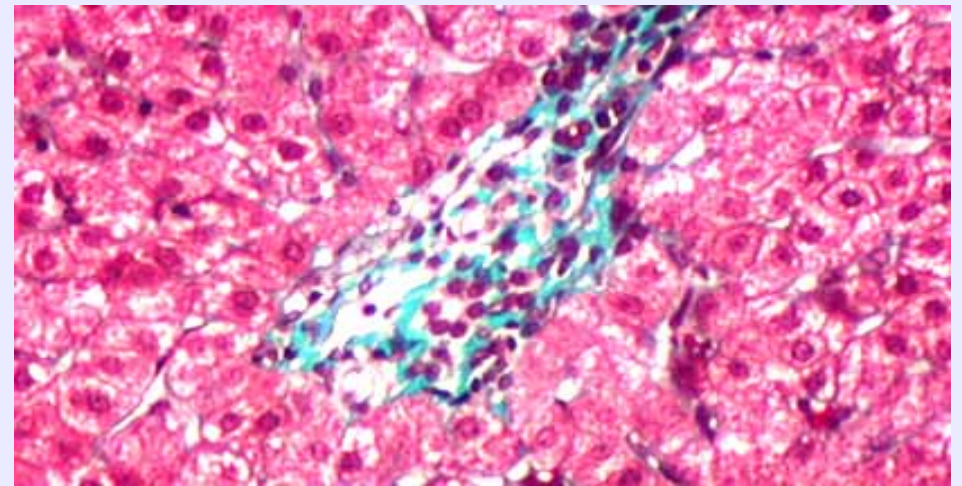
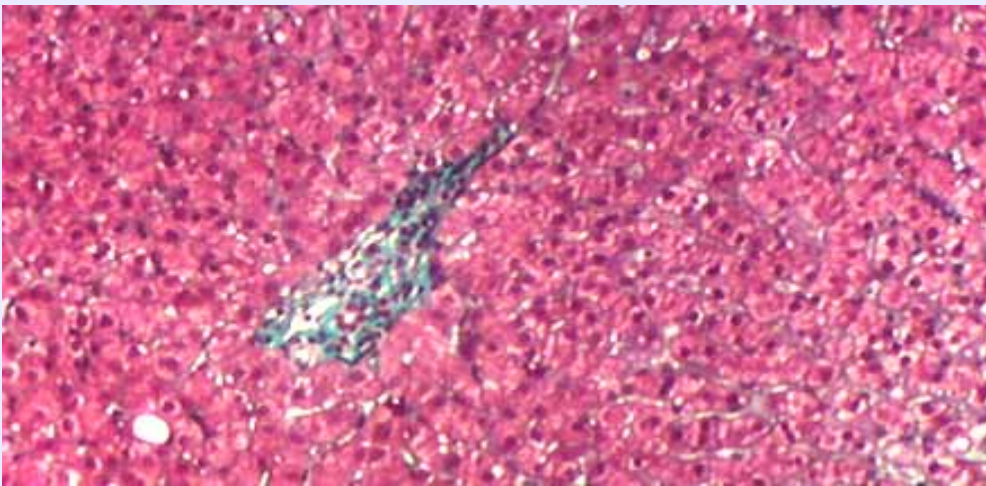
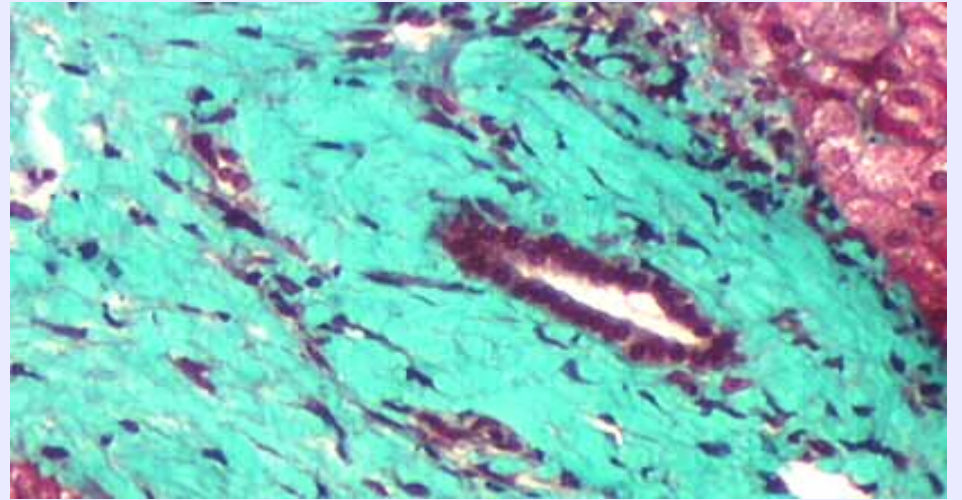
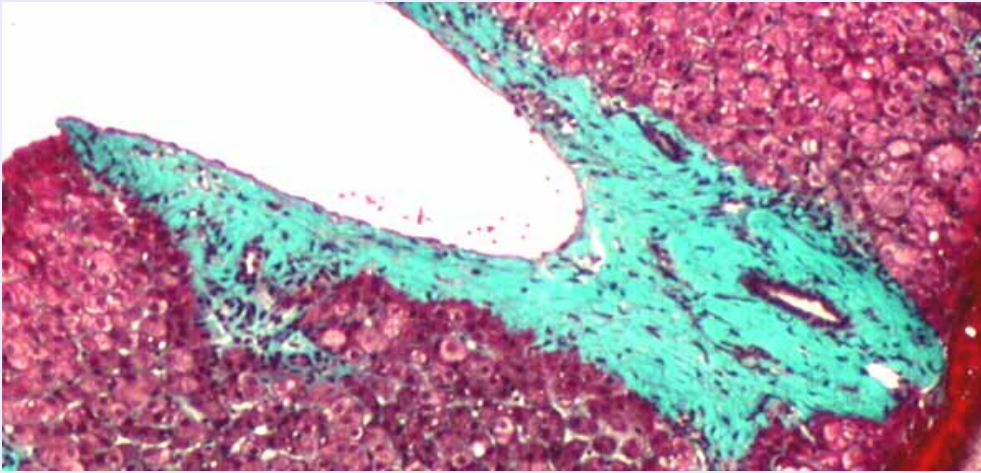
F3 = nombreux septa
mais pas de cirrhose

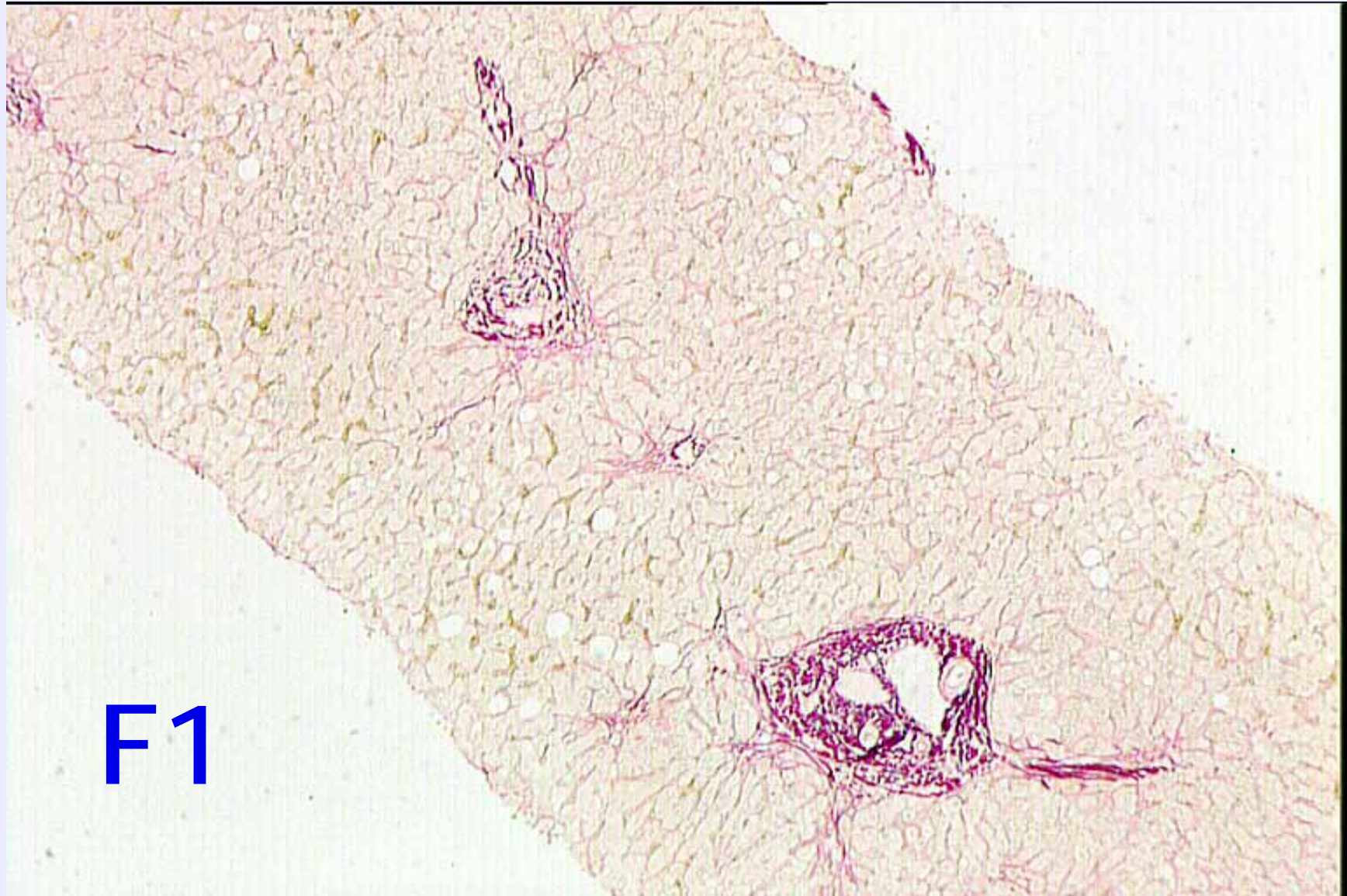
F4 = cirrhose



from Z. Goodmann

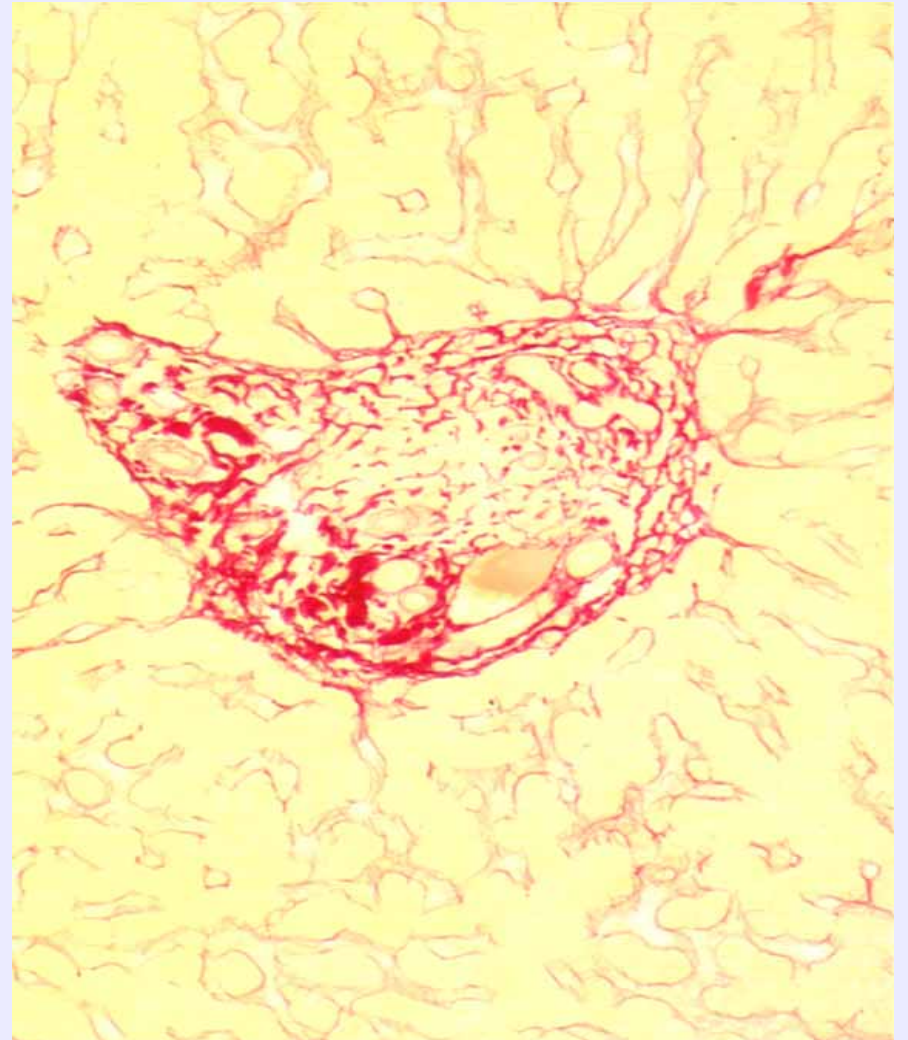
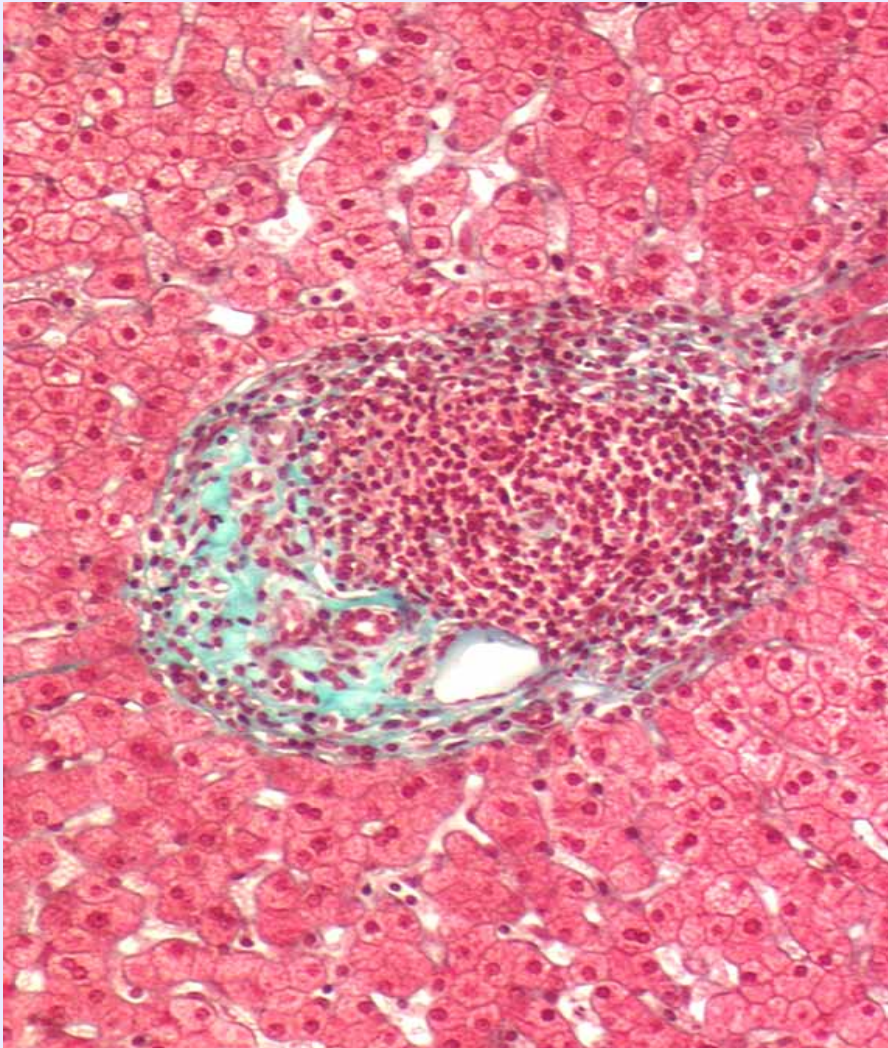
Fibrose - Hépatite C



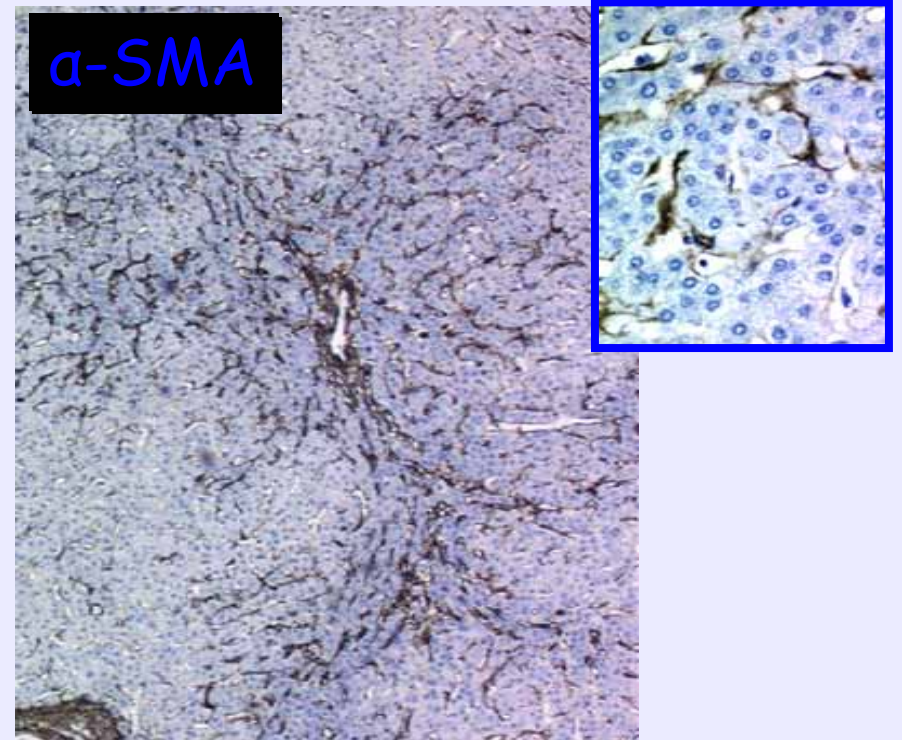
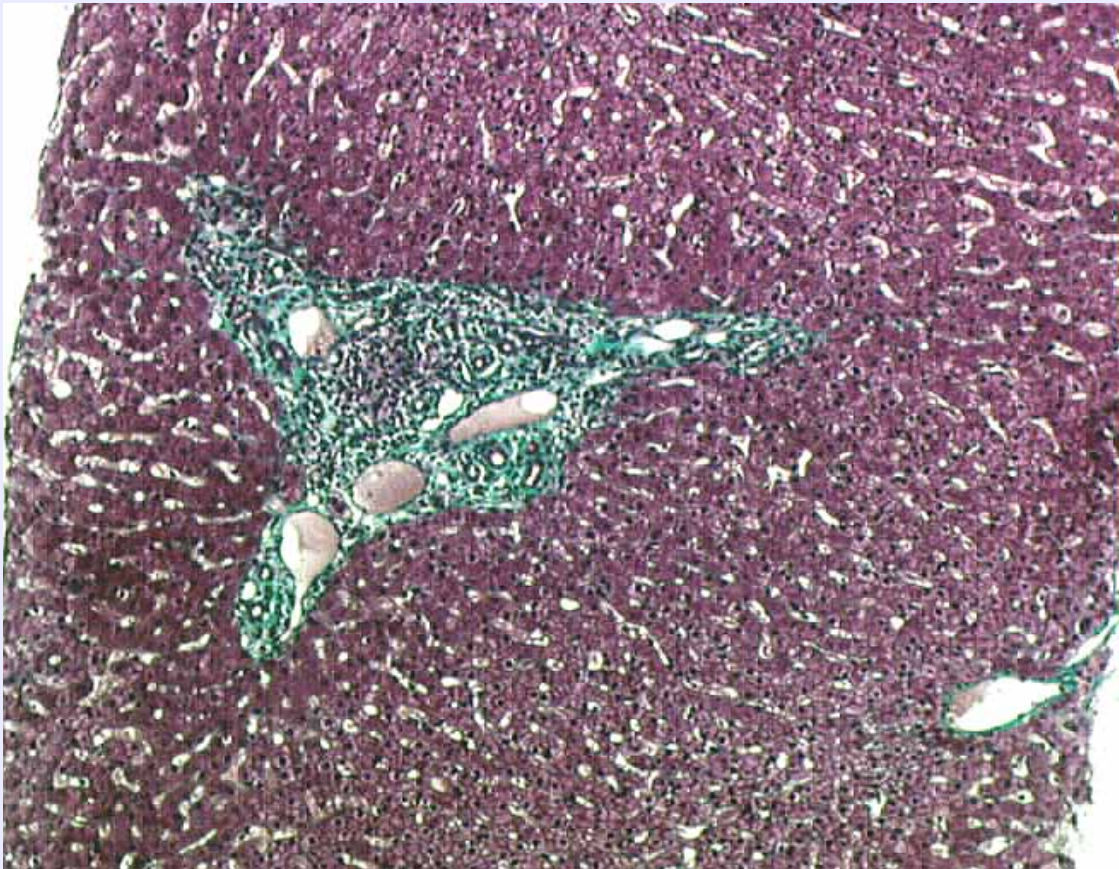


F1

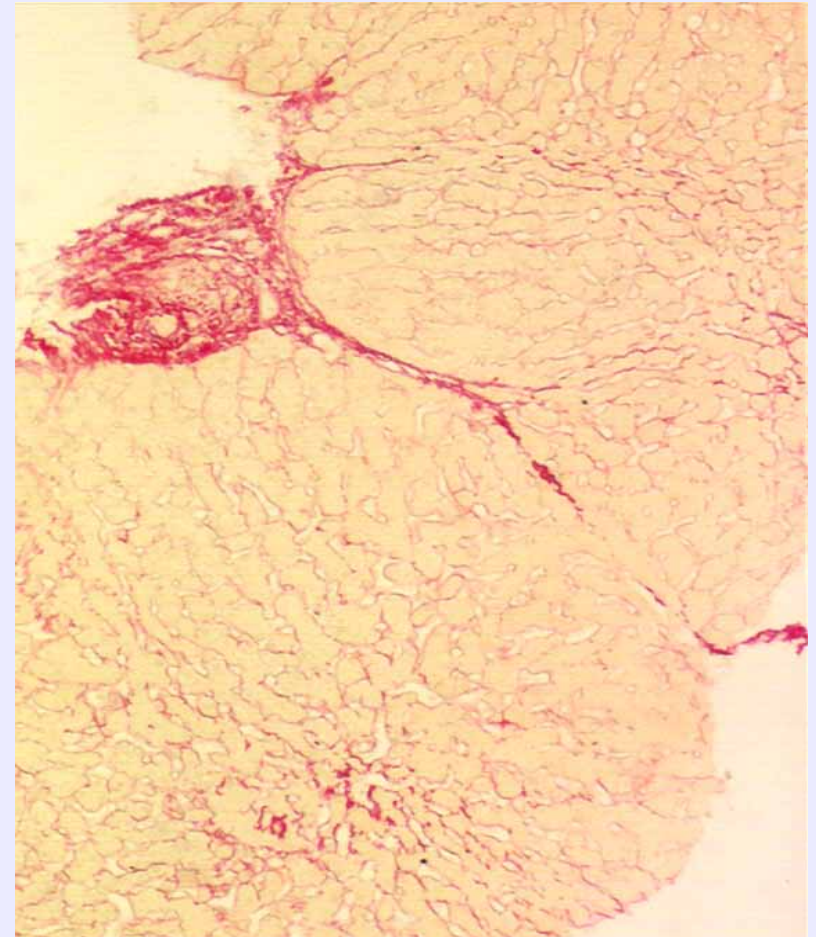
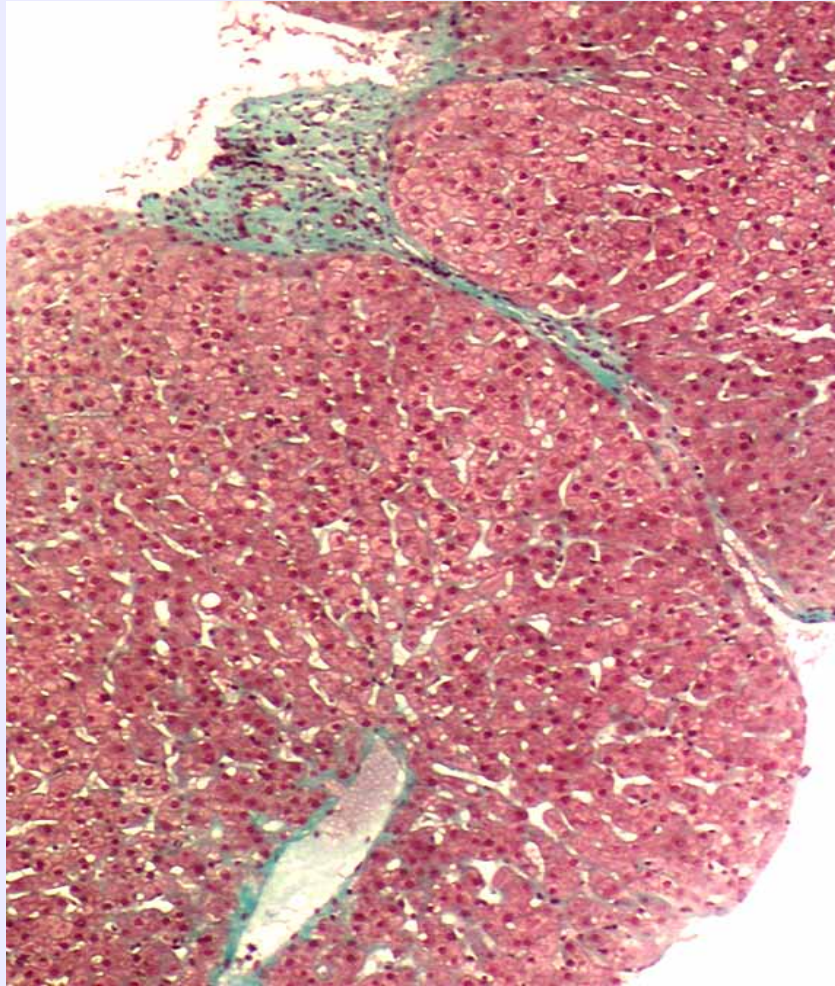
Fibrose - Hépatite C



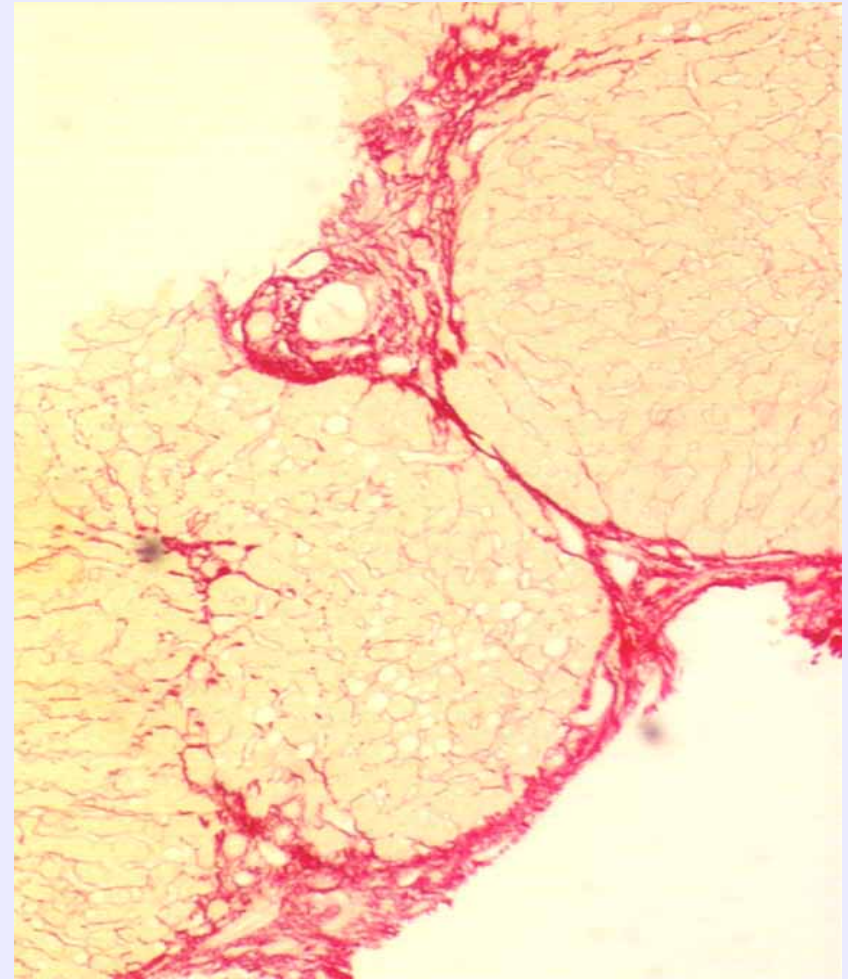
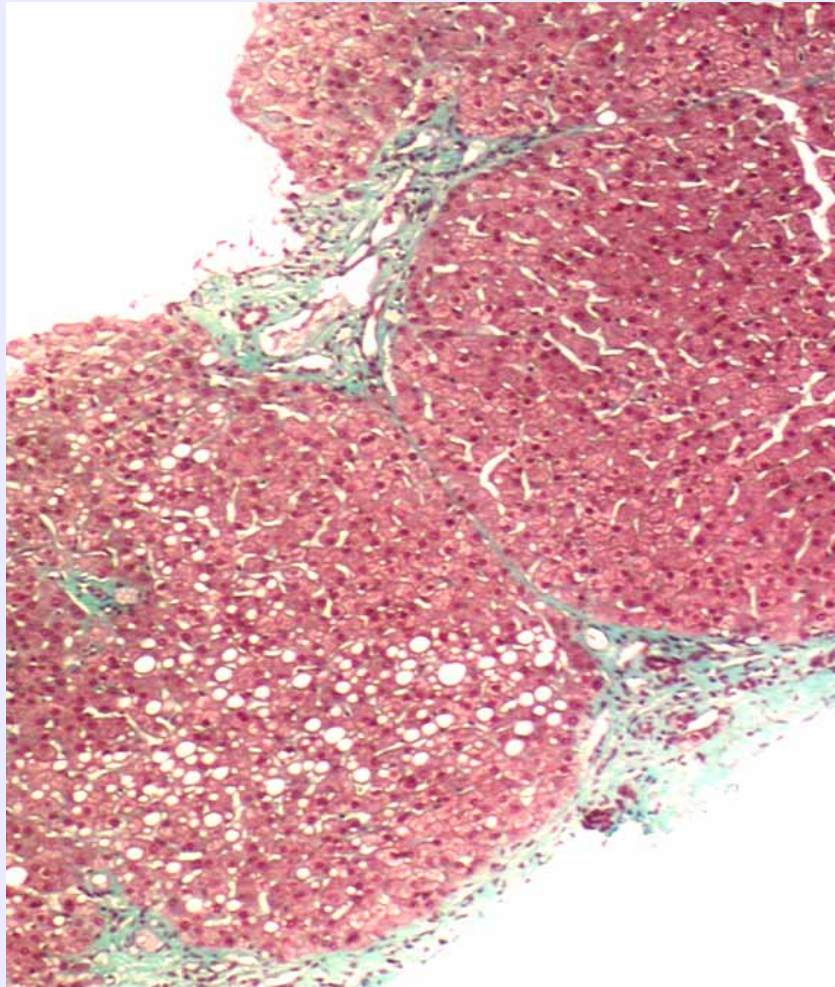
Portal / Periportal fibrosis



Fibrose - Hépatite C



Fibrose - Hépatite C



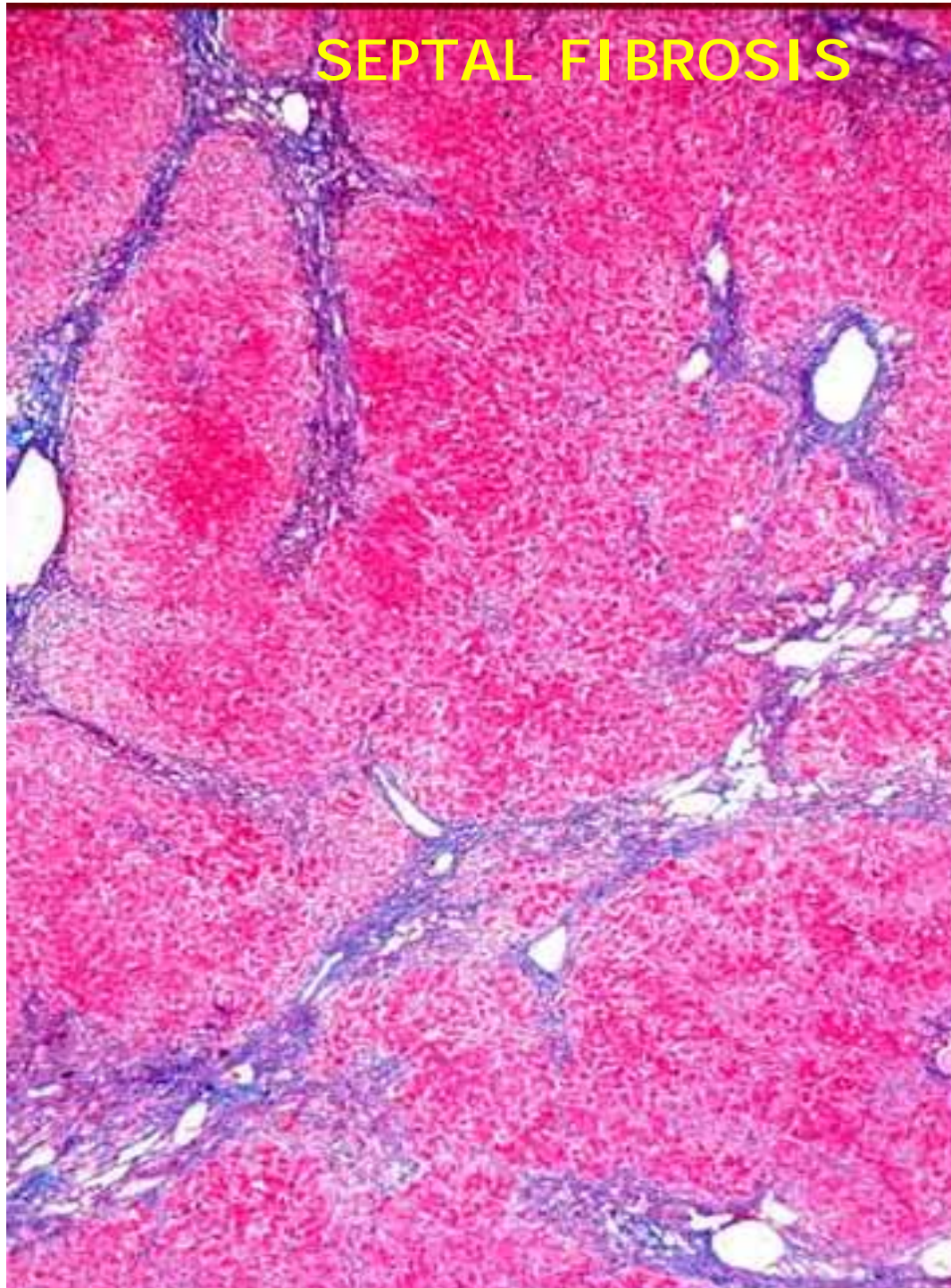
Fibrose - Hépatite C

F2 versus F3 :

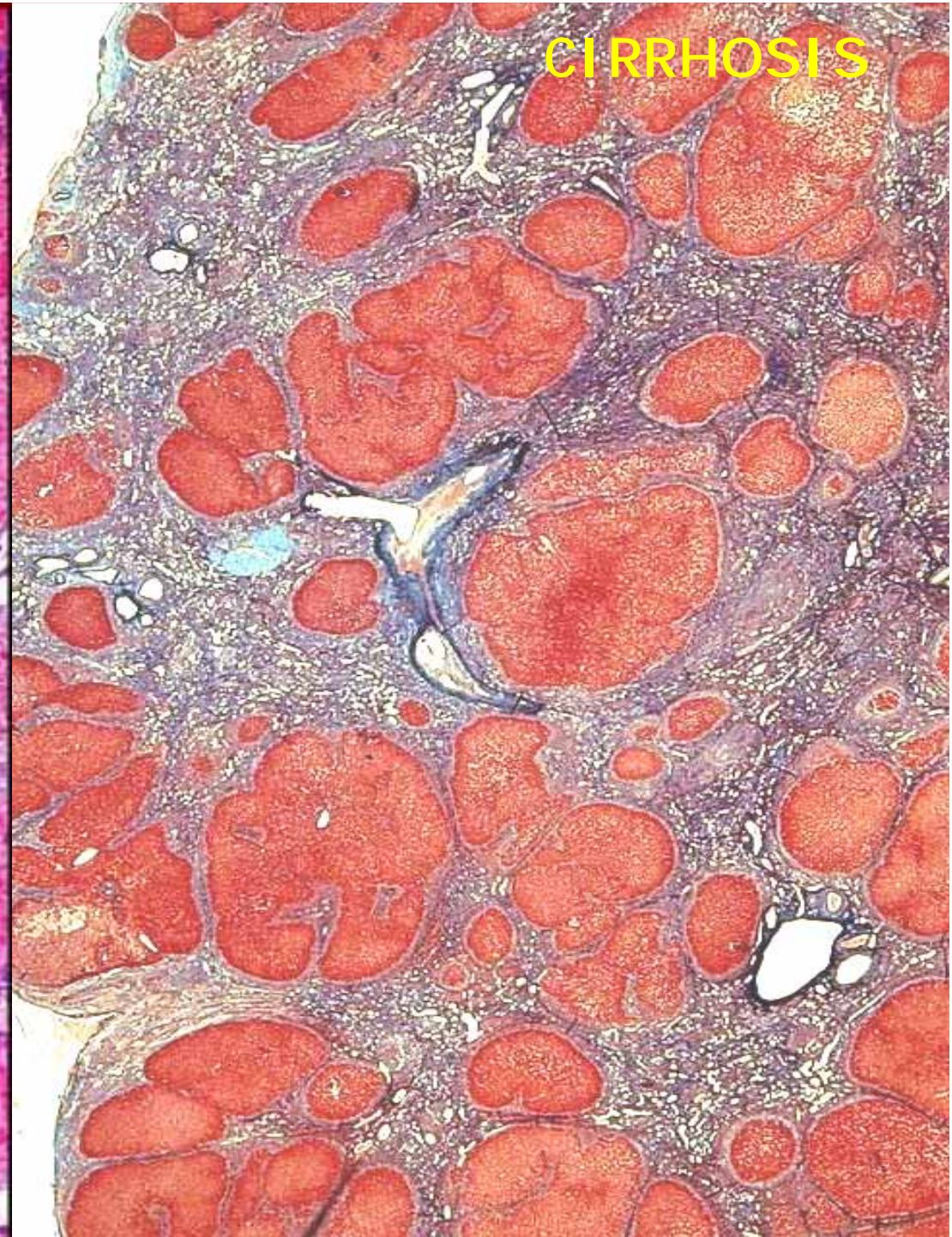
(F2 = Fibrose périportale avec quelques septa /
F3 = nombreux septa mais pas de cirrhose)

- Plus de septa que d'espace porte sans septa
- Organisation nodulaire des hépatocytes absente ou incomplète

SEPTAL FIBROSIS

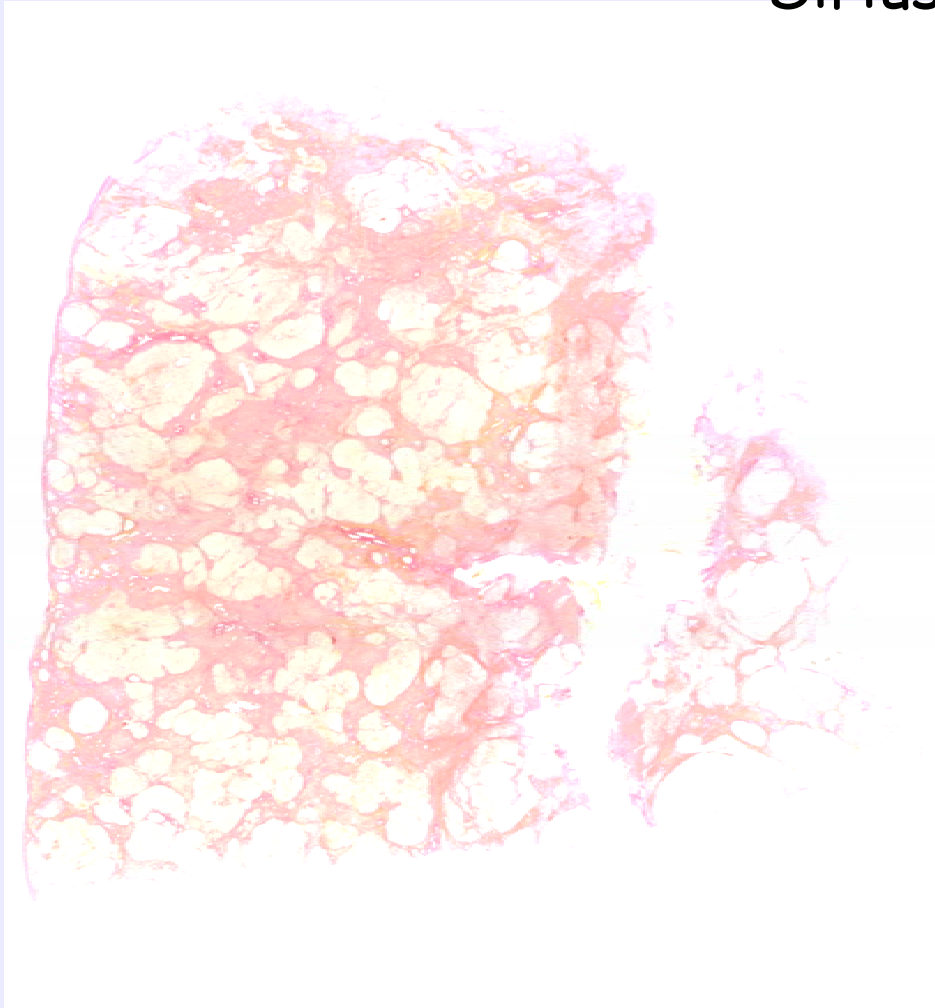


CIRRHOSIS

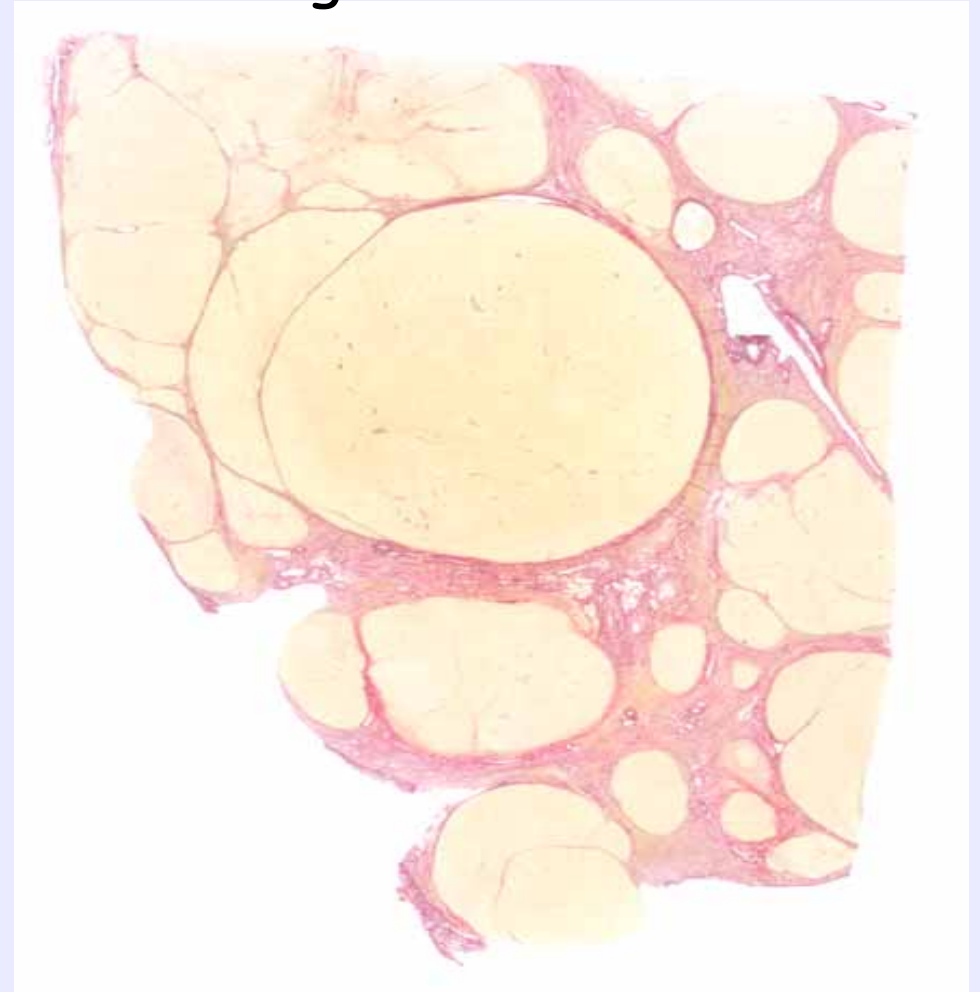


Liver cirrhosis : an heterogeneous entity

Sirius Red staining

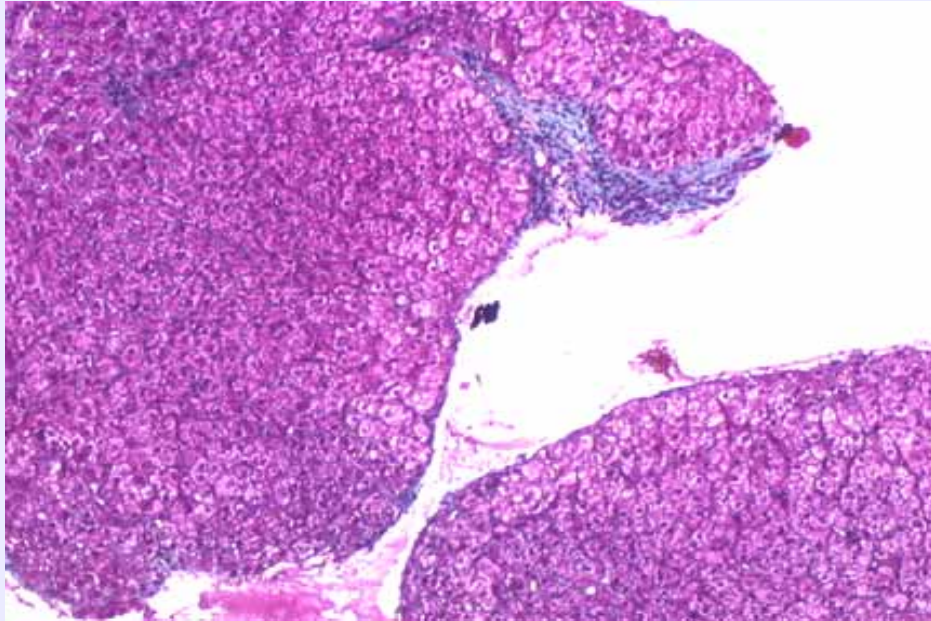
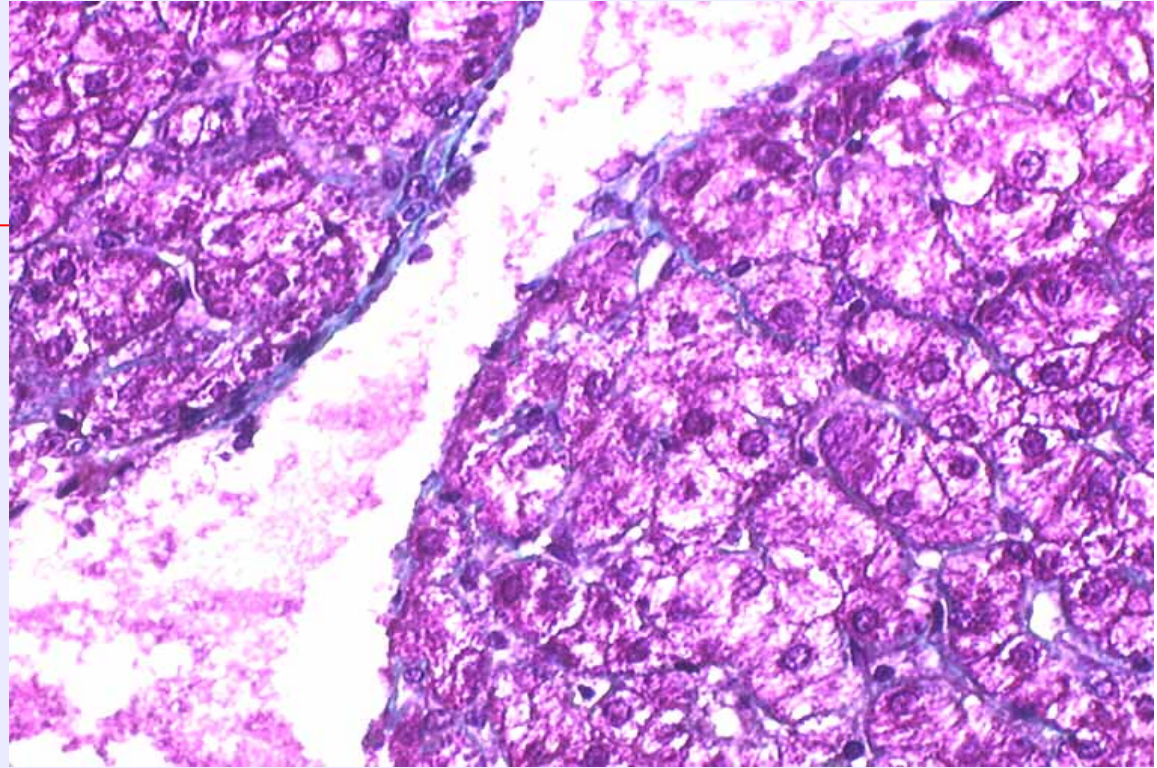


Micronodular cirrhosis

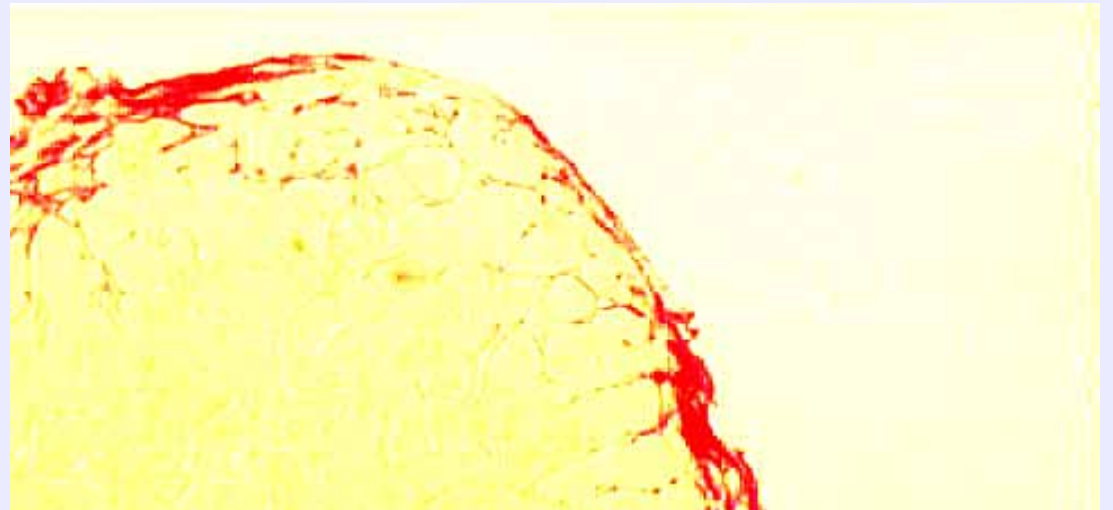


Macronodular cirrhosis

Cirrhose et biopsie transveineuse




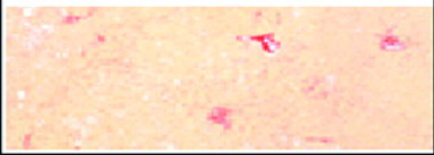
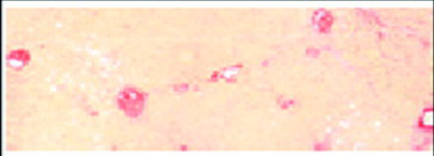

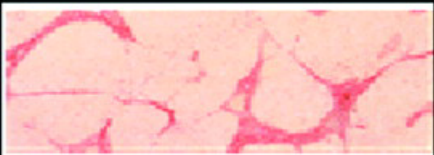
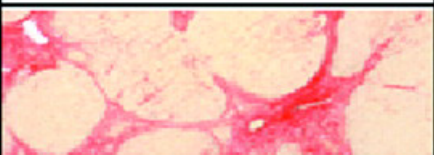
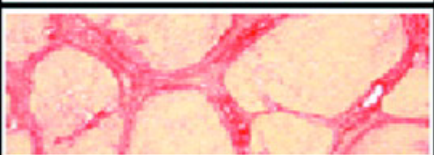
- Fragmentation
- Bords arrondis convexes
- Fibres collagènes



Fibrose - Hépatite C

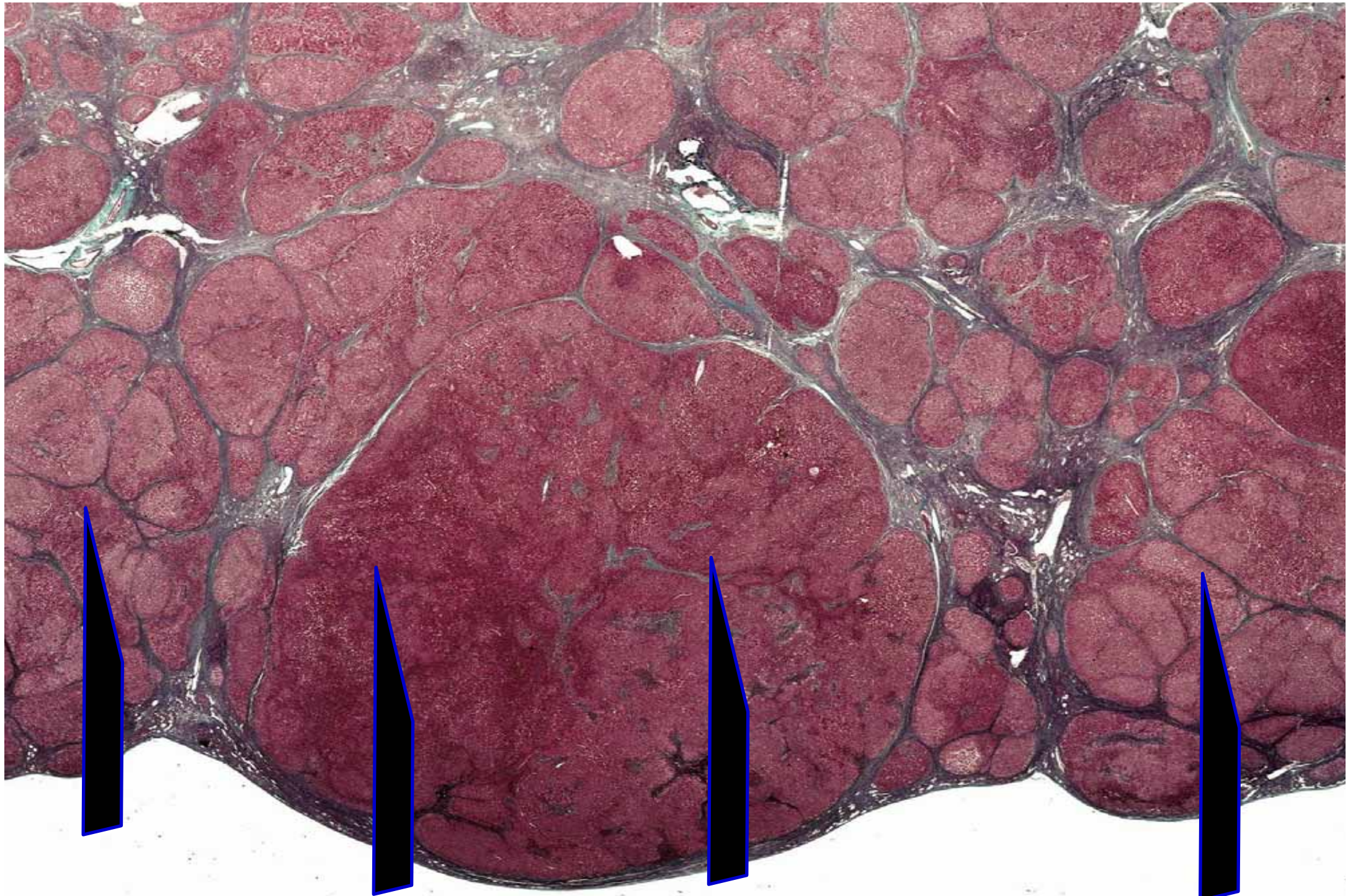
Score de Ishak

- 0 : pas de fibrose
- 1 : quelques EP élargis avec ou sans petits septa
- 2 : élargissement de la plupart des EP avec ou sans petits septa
- 3 : élargissement de la plupart des EP avec quelques septa P-P
- 4 : élargissement des EP avec septa "marqués" (Pt-Pt et Pt-CL)
- 5 : septa "marqués" (P-P et P-CL) avec quelques nodules
- 6 : cirrhose probable ou certaine

Appearance	Ishak stage: Categorical description	Ishak stage: Categorical assignment	METAVIR
	No fibrosis (normal)	0	F0
	Fibrous expansion of some portal areas ± short fibrous septa	1	F1
	Fibrous expansion of most portal areas ± short fibrous septa	2	
	Fibrous expansion of most portal areas with occasional portal to portal (P-P) bridging	3	F2
	Fibrous expansion of portal areas with marked bridging (portal to portal (P-P) as well as portal to central (P-C))	4	F3
	Marked bridging (P-P and/or P-C), with occasional nodules (incomplete cirrhosis)	5	F4
	Cirrhosis, probable or definite	6	

Fibrose - Hépatite C

- Les limites :
 - Variabilité dans la distribution des lésions
 - Variabilité interobservateur
- Les règles :
 - Biopsie ≥ 2 cm ou > 8 espaces portes
 - Comparer l'évolution des lésions si plusieurs biopsies

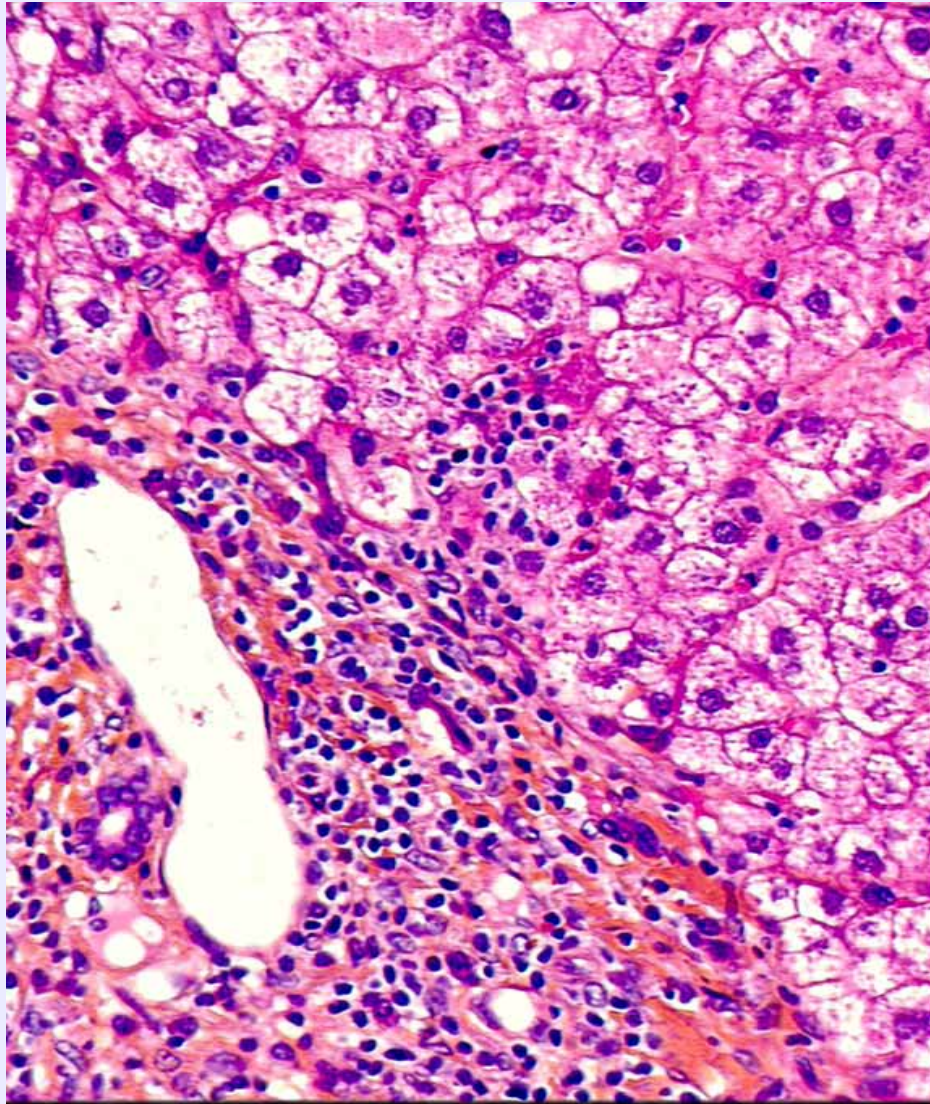


Nécrose périportale

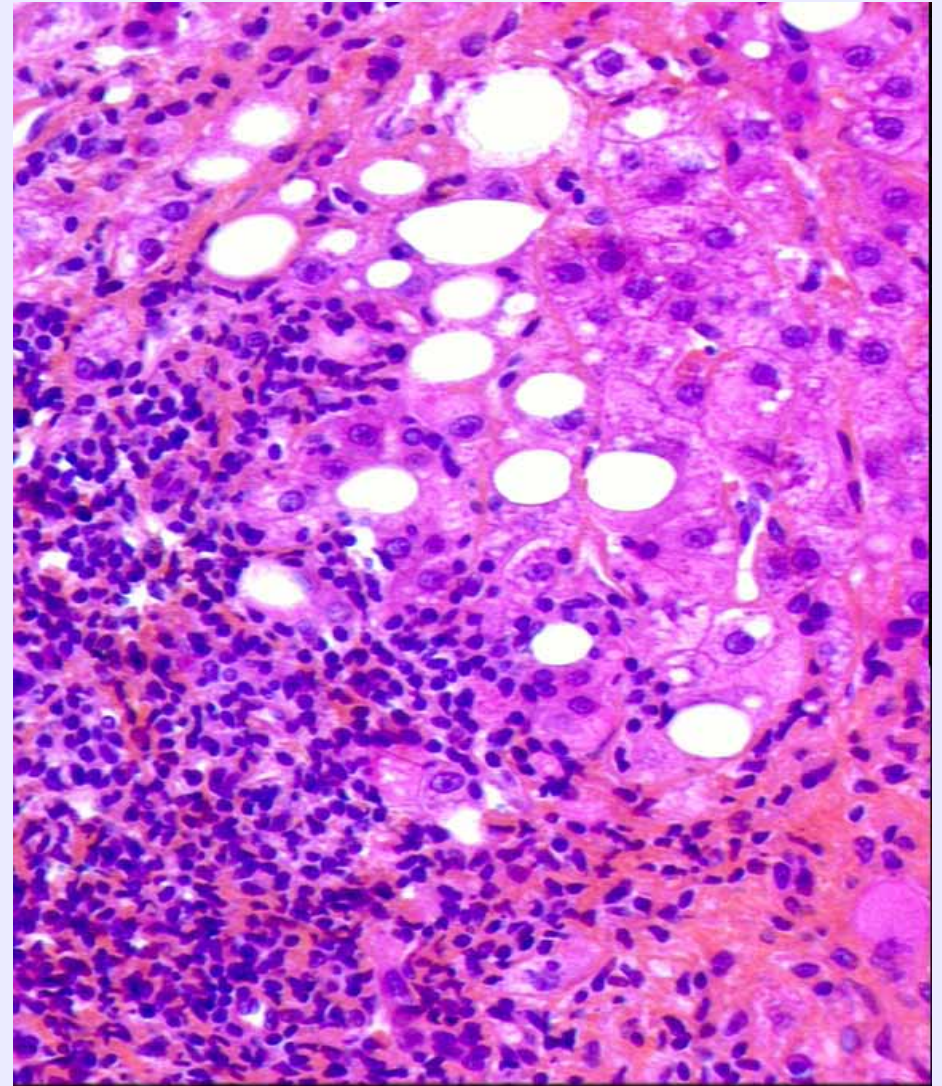
METAVIR		ISHAK	
0	Absent	0	Absent
1	Focale / rares	1	Focale /rare
2	Focale / tous ou Continue / rare	2	Focale / tous
		3	Continue / rare
3	Continue /Tous	4	Continue / tous

Nécrose périportale

Focale



Diffuse

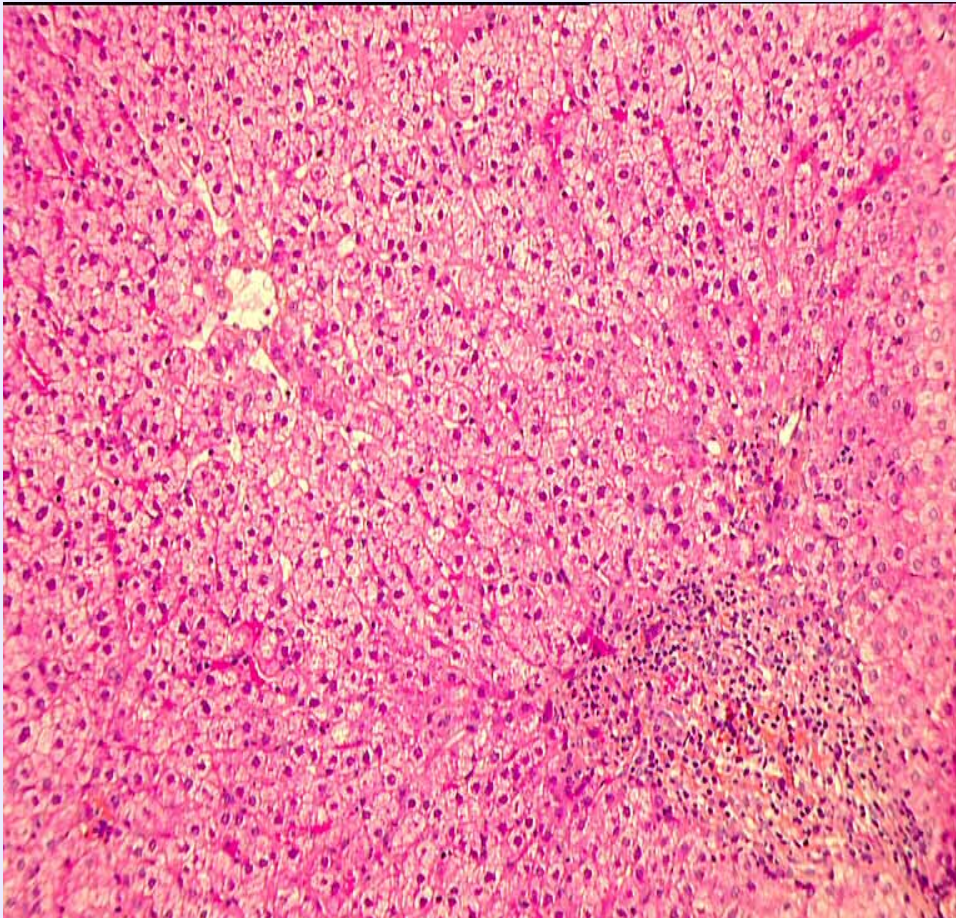


Nécrose lobulaire

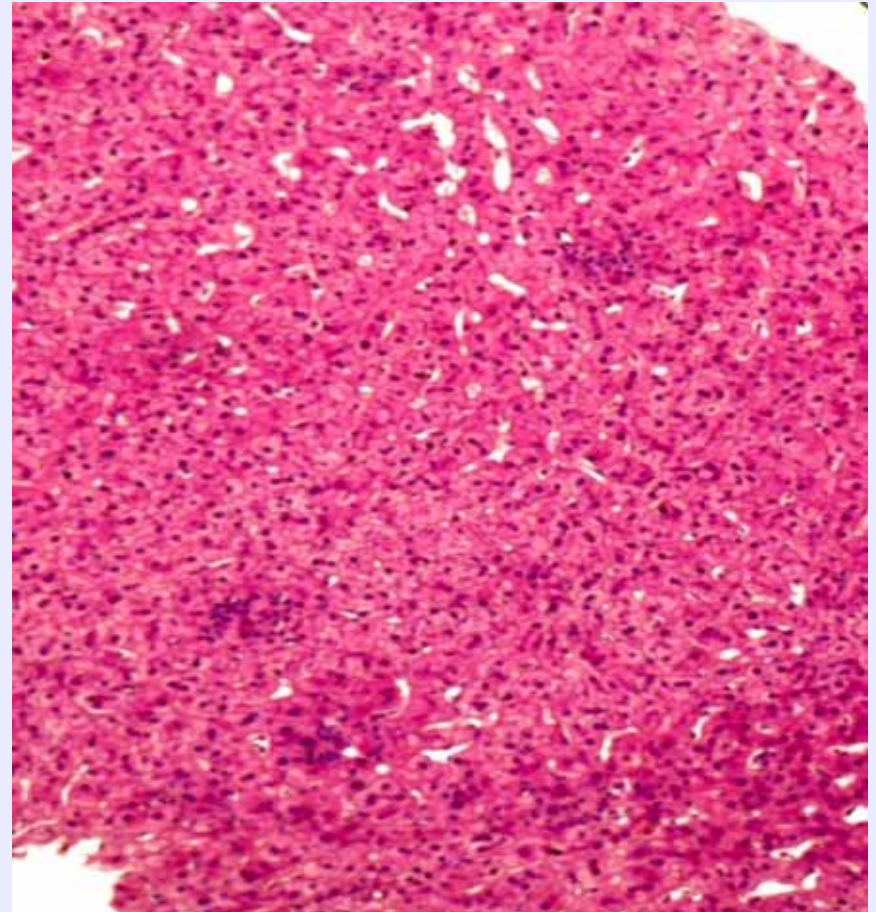
METAVIR		ISHAK	
0	≤ 1 / lobule	0	0
1	>1 / lobule	1	1/ X10
		2	2-4 / X10
		3	5-10 / X10
2	Nx foyers / lobule (confluent, pont)	4	>10 / X10

Nécrose lobulaire

NL = 0



NL = 1



Activité = grade

- Σ Lésion nécrotico-inflammatoires = index de Knodell
(Espace portes + interface + lobule)
- Evaluation indépendante des 3 lésions - (Sheuer)
 - Lésion portale
 - Lésion périportale
 - Lésion lobulaire

- Algorithme METAVIR:

Nécrose parcellaire

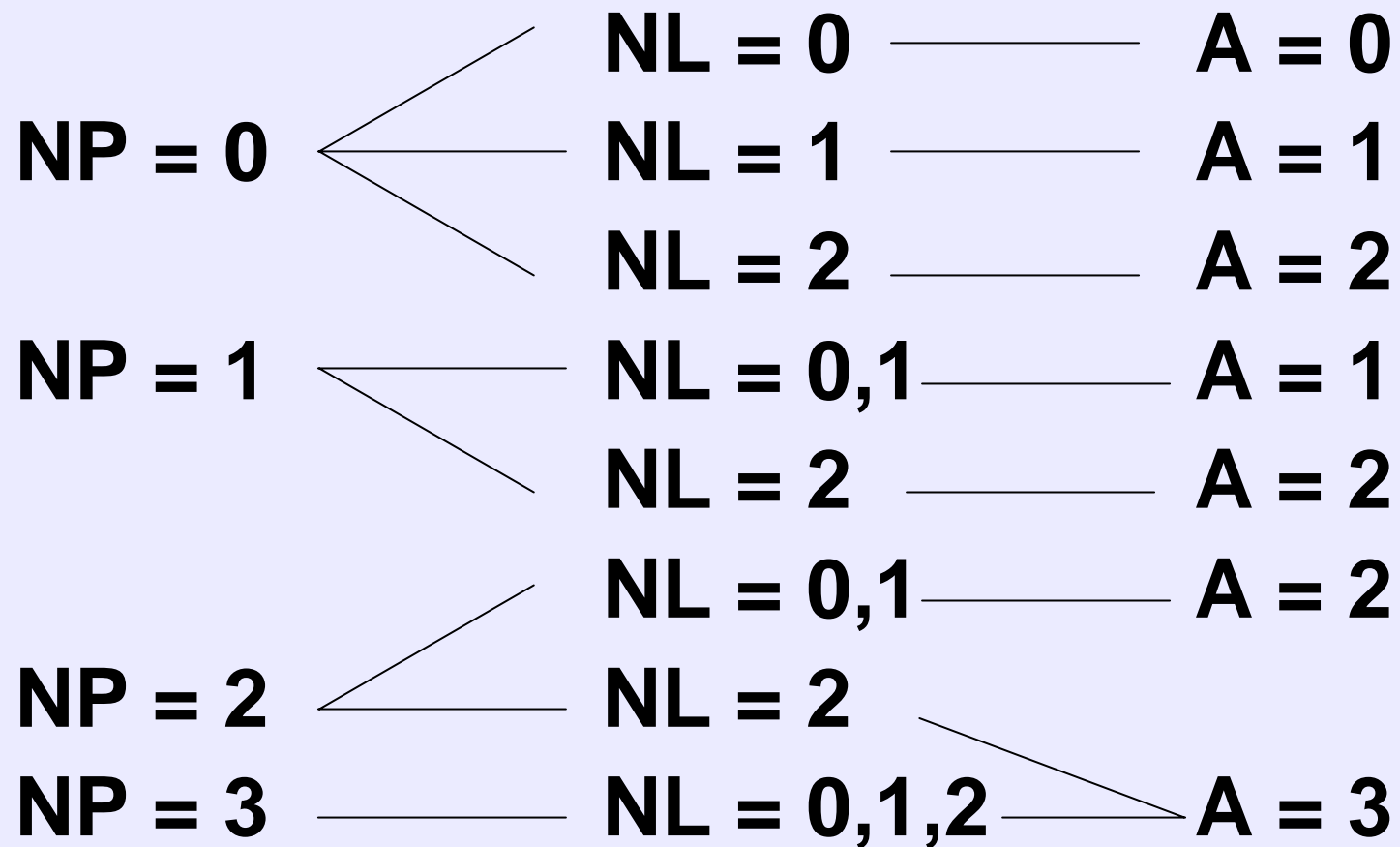
Nécrose lobulaire



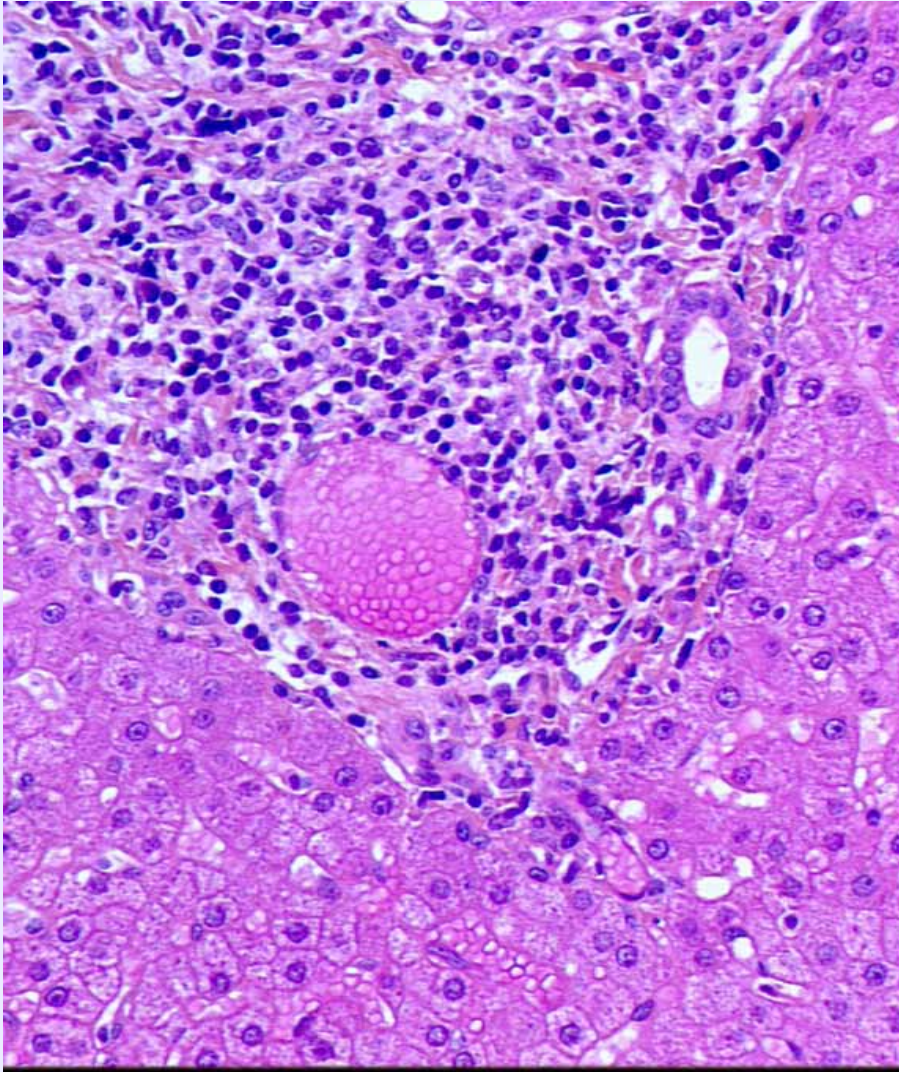
Activité selon score METAVIR

- 3 principes
 - Ne pas tenir compte de l'inflammation portale
 - Intégration des lésions: algorithme
 - Simplicité - Reproductibilité

METAVIR - Algorithmme

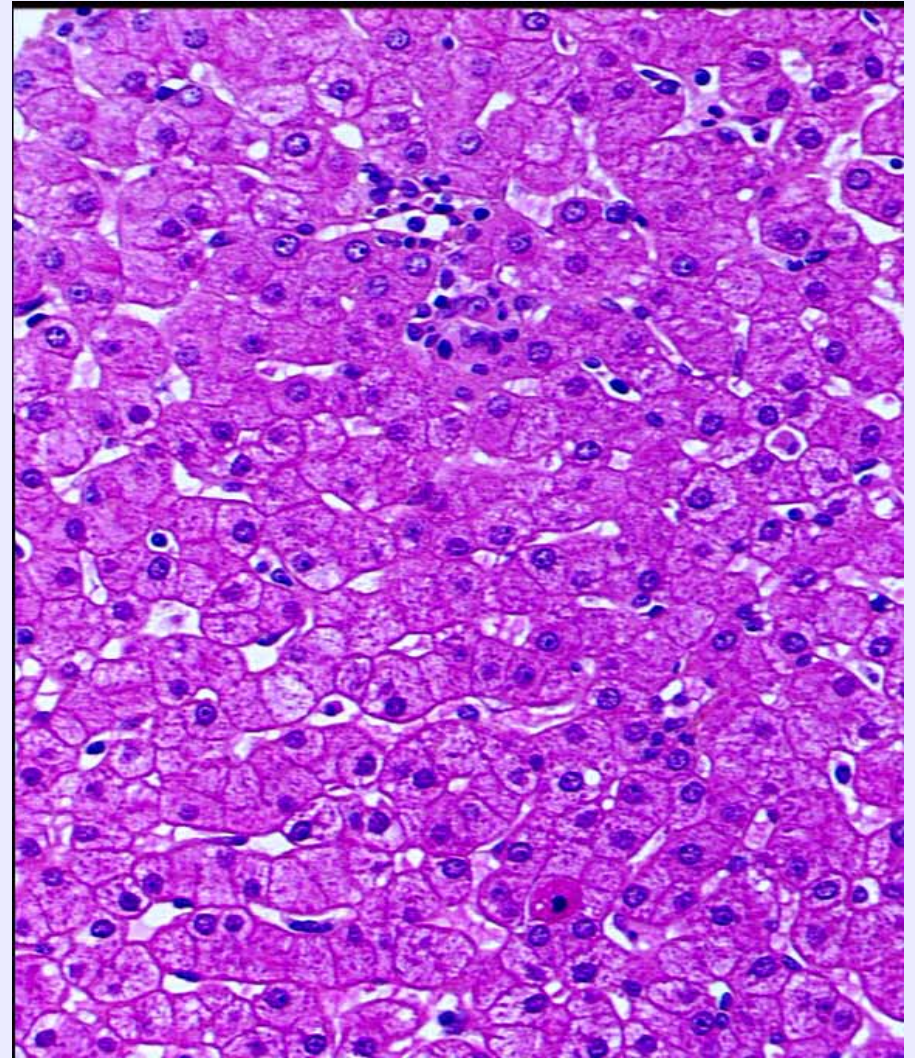


ACTIVITE MINIME (A1)



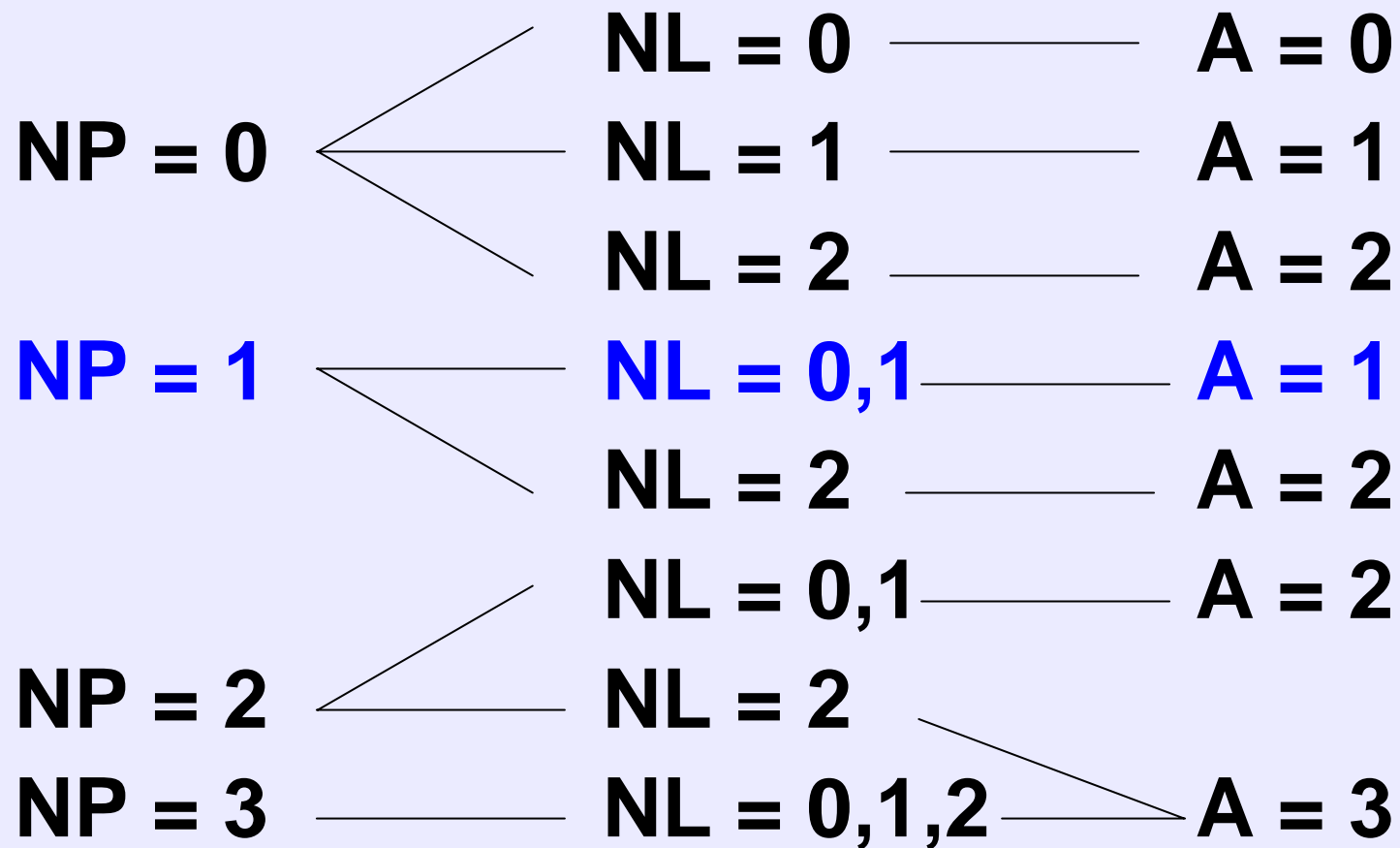
Nécrose parcellaire = 1

+

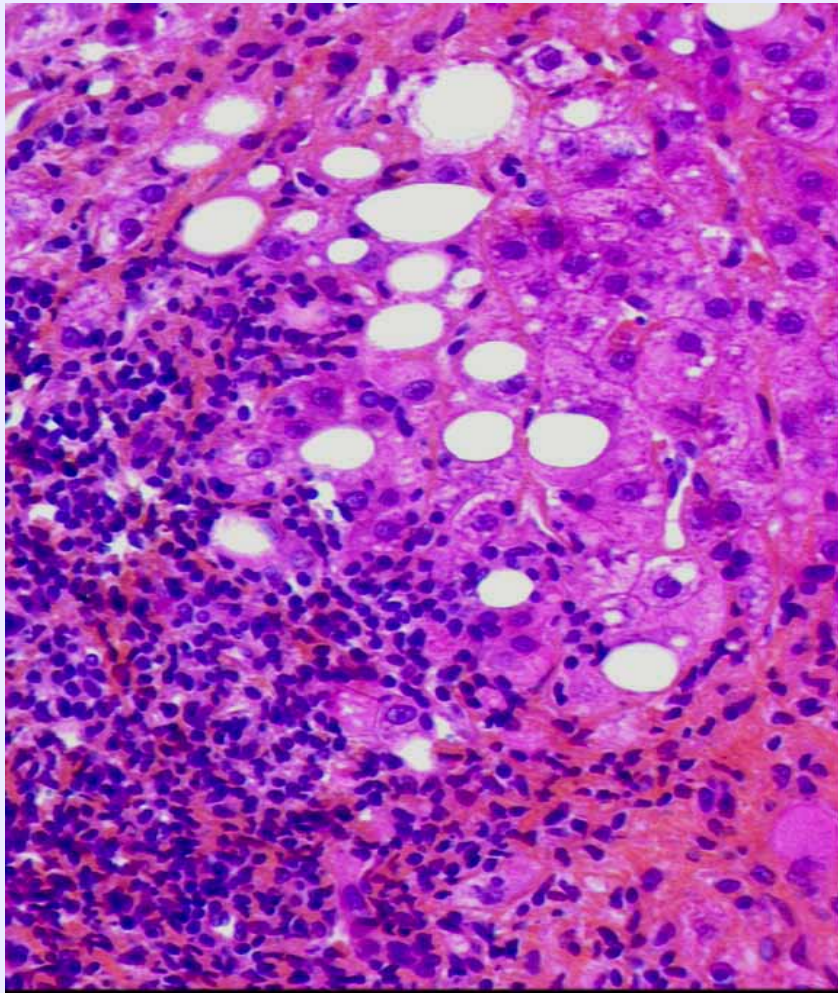


Nécrose lobulaire =1

METAVIR - Algorithmme

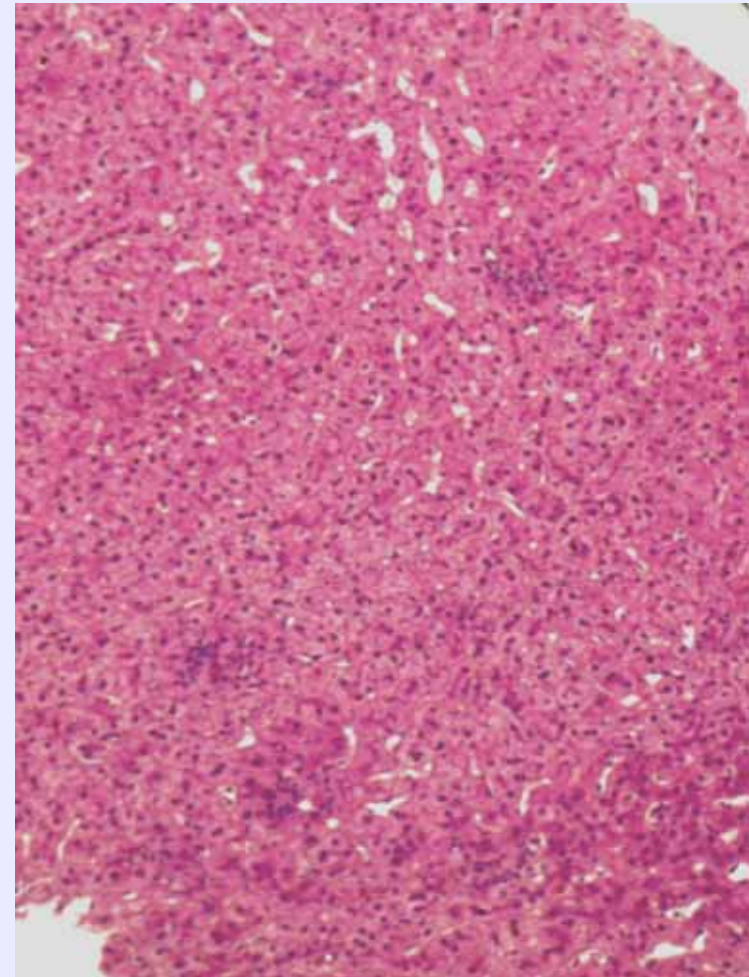


ACTIVITE SEVERE (A3)



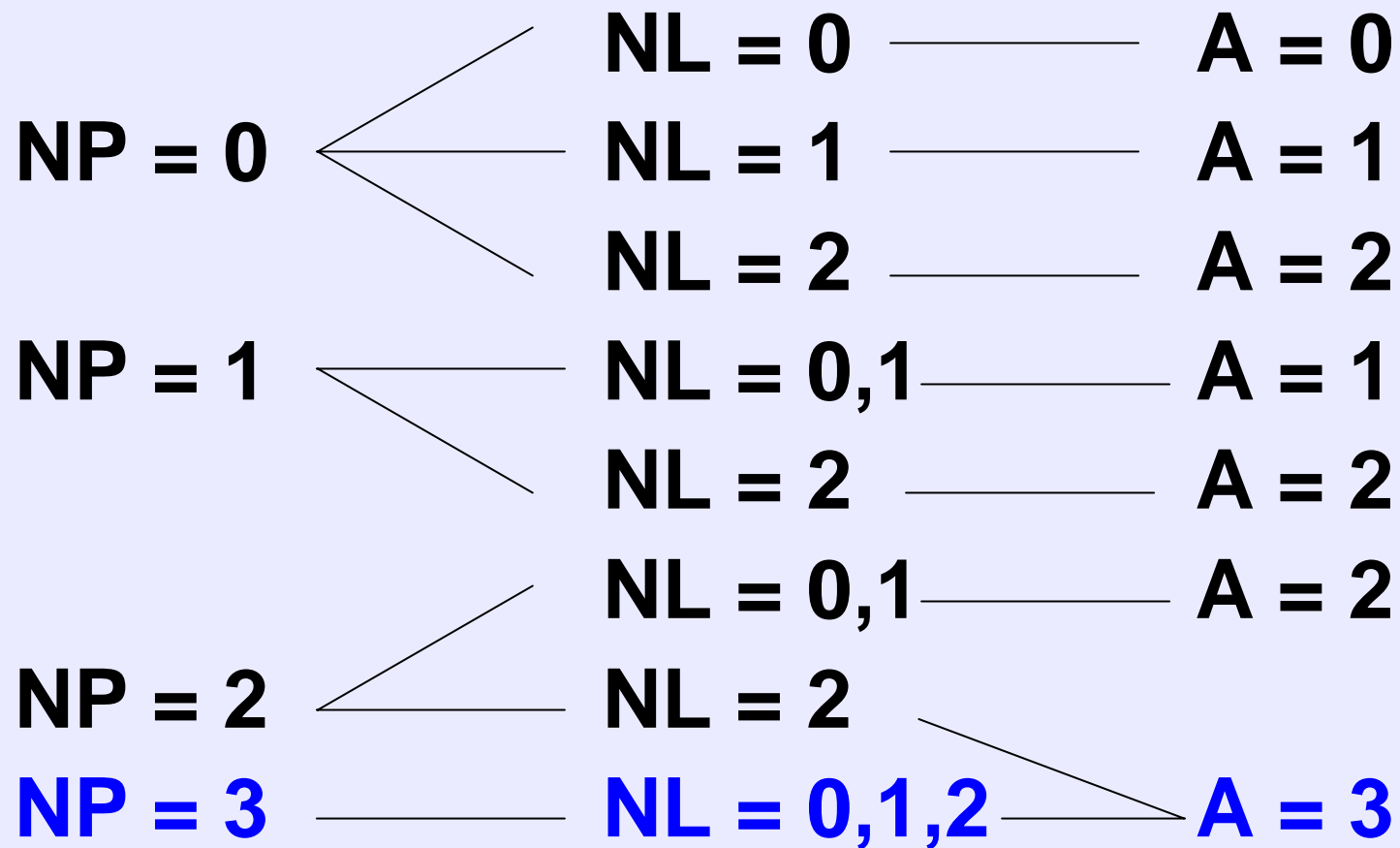
Nécrose parcellaire = 3

+



Nécrose lobulaire =1

METAVIR - Algorithmme



Compte rendu PBH hépatite C

- Description: Taille, nombres d 'espaces portes, description analytique
- Conclusion: p.e.
 - Hépatite chronique virale C avec fibrose et quelques septa et signes d 'activité minime (score METAVIR A1F2)
 - Cirrhose virale C avec activité modérée (score METAVIR: A2F4)
- Mentionner si stéatose importante, surcharge en Fer +++ ou autre lésion inhabituelle

Plan

- Hépatites aiguës
- Hépatites chroniques
 - Hépatites C
 - Lésions élémentaires
 - classifications
 - Autres hépatites chroniques
 - Virales
 - Non virales

Hépatite à virus B

- Peut induire tous les types d 'hépatites :
 - Hépatite aiguë
 - Hépatite grave
 - Hépatite chronique
- Etiologie la plus fréquente des hépatites virales dans le monde
- Principale cause de carcinome hépatocellulaire

Virus B - Virus Delta

Virus B

- Virus à ADN
- Infection fréquente dans le tiers monde, rare en France (groupe à risque)
- HbS, Hbc, Hbe
 - Replication virale : ADN ds sérum, Ag Hbc en IHC
- 3 Phases :
 - Au début : multiplication virale, lésions discrètes
 - Plusieurs années après : baisse de la X virale, augmentation des signes histo.
 - Disparition de la X virale et de l'activité histologique
Reactivation possible

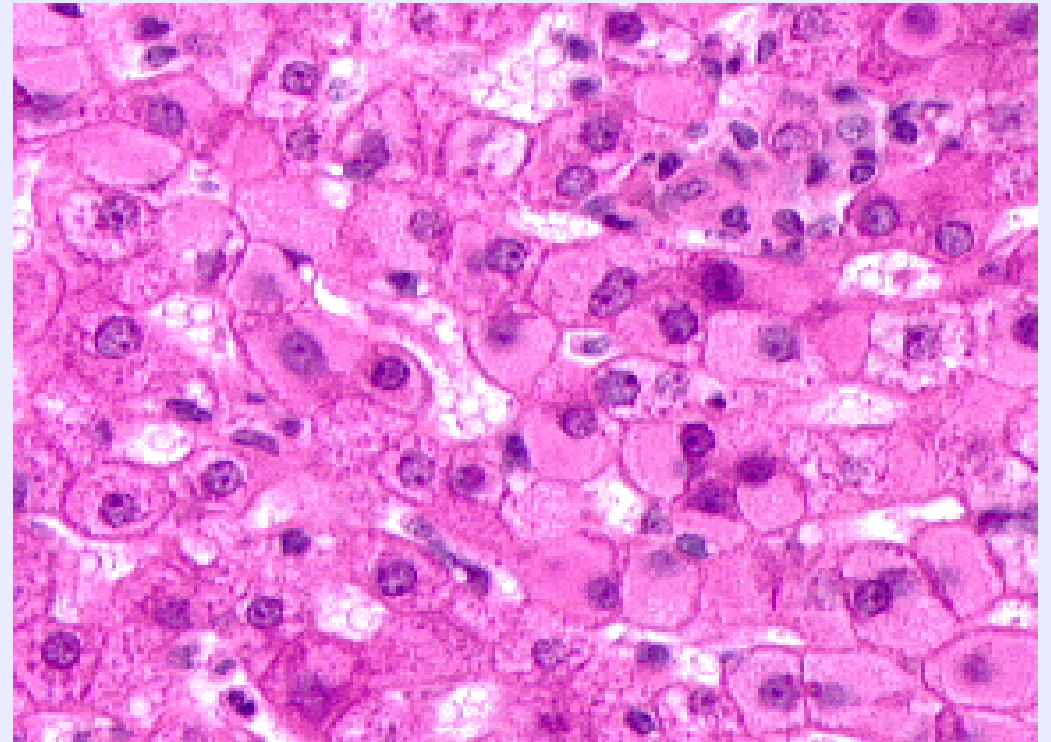
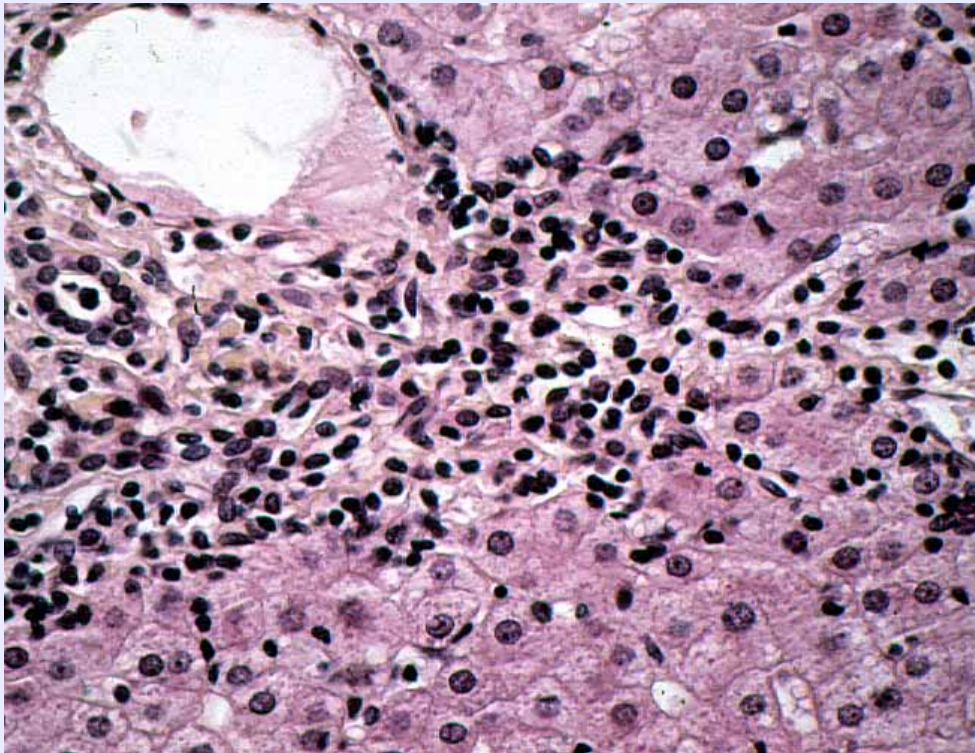
Virus Delta

- Virus défectif dépendant du virus B
- ARN circulaire simple brin
- Endémie Italie, Afrique du Nord
- 2 hépatites :
 - Coinfection
 - Surinfection
- Dc sur sérologie et immunofluorescence

Hépatite B : caractères histologiques

- Inflammation portale diffuse
- Nécrose parcellaire étendue
- Nécrose lobulaire plus diffuse
- Pas de stéatose
- Hépatocytes en verre dépoli
- Immunohistochimie AgHbS, Ag HbE

Hépatite B



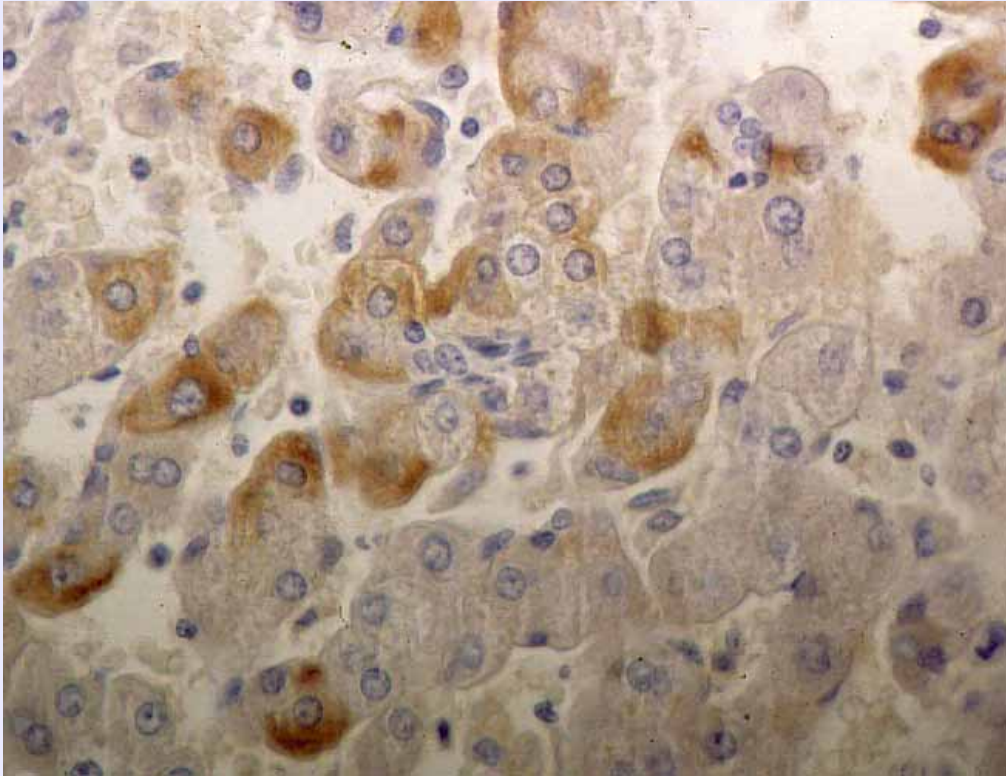
Hépatite virale et immunohistochimie

- Pas d 'anticorps spécifiques pour le virus C
- Virus B
 - Antigène Hbs (cytoplasmique)
 - Antigène Hbc (nucléaire), marqueur de réplication virale

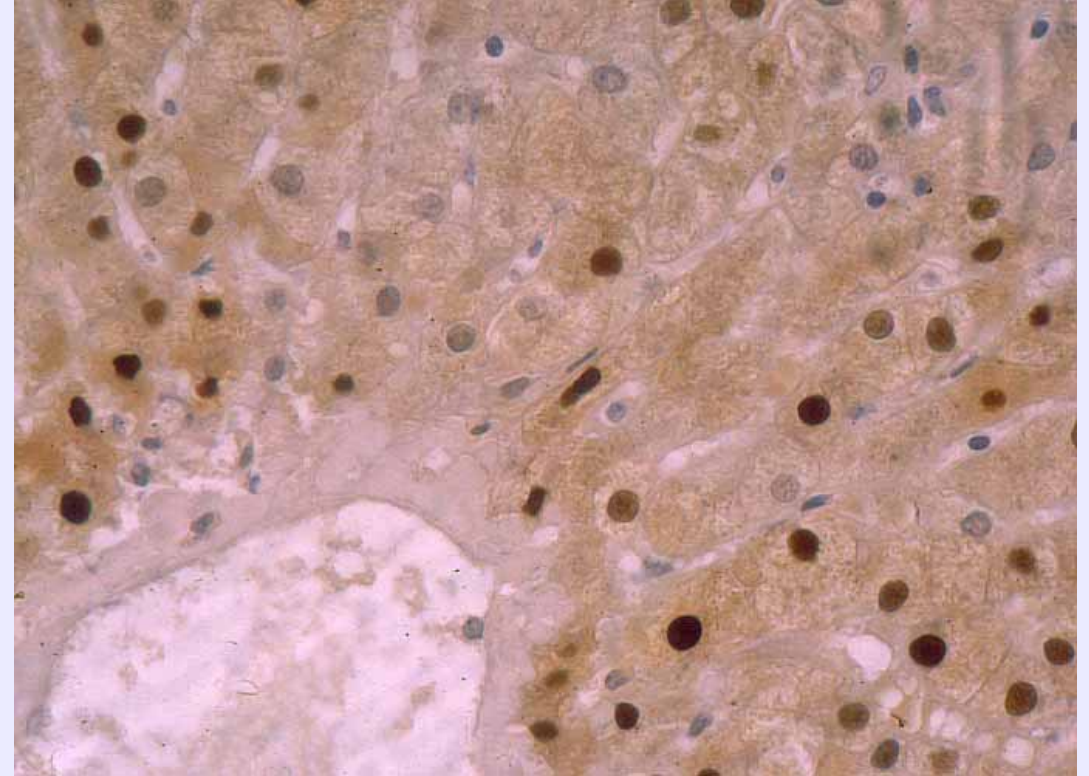
La place de l 'immunohistochimie est limitée (sujets immunodéprimés, transplantés)

- Virus Delta
 - Immunofluorescence

Hépatite B



Antigène HbS



Antigène Hbc
Réplication virale active

Hépatite Delta

- Lésions d'hépatite aiguë surajoutées
- Stéatose spongiocytaire
- Ag Delta (coupes fixées)

Autre hépatites virales

- Virus G, Virus TTV
 - Infection fréquente , produits sanguins et transfusion parentérale
 - Pas de lésion spécifique ni d'aggravation en cas de coinfection
- Coinfections :
 - B + C : la réplication de l'un des virus inhibe la réplication de l'autre virus
 - HIV + B ou C : aggravation des lésions, plus grande évolutivité

Hépatites autoimmunes

- Femme
- Signes cliniques et cytololyse marquée
- Sg biologiques : hyper gammaglobulinémie, marqueurs viraux négatifs
- Diagnostic sur présence d 'autoanticorps :
 - Ac anti-nucléaires
 - Ac anti-muscles lisses
 - Ac anti-mitochondries.....
- Sensible aux corticoïdes
- autres atteintes auto-immunes extra-hépatiques

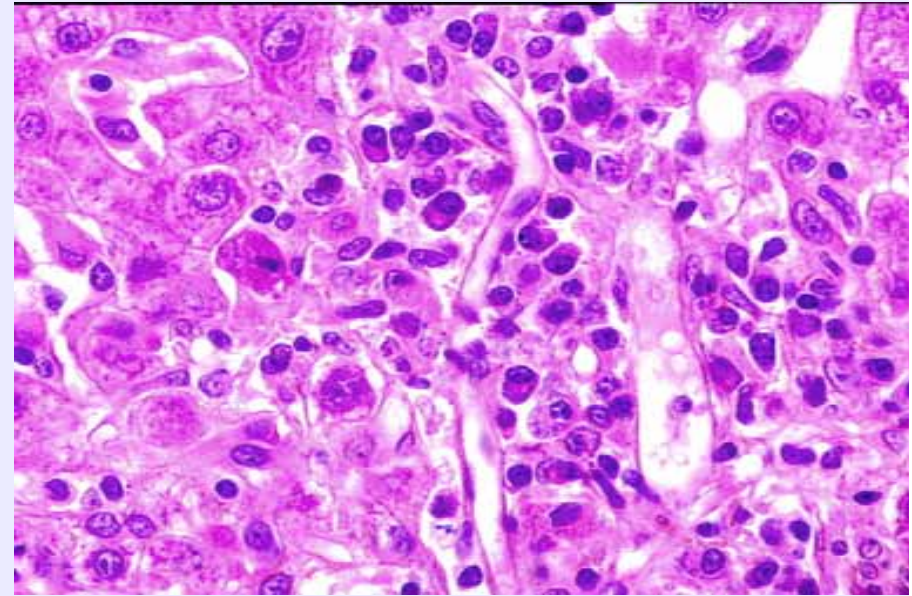
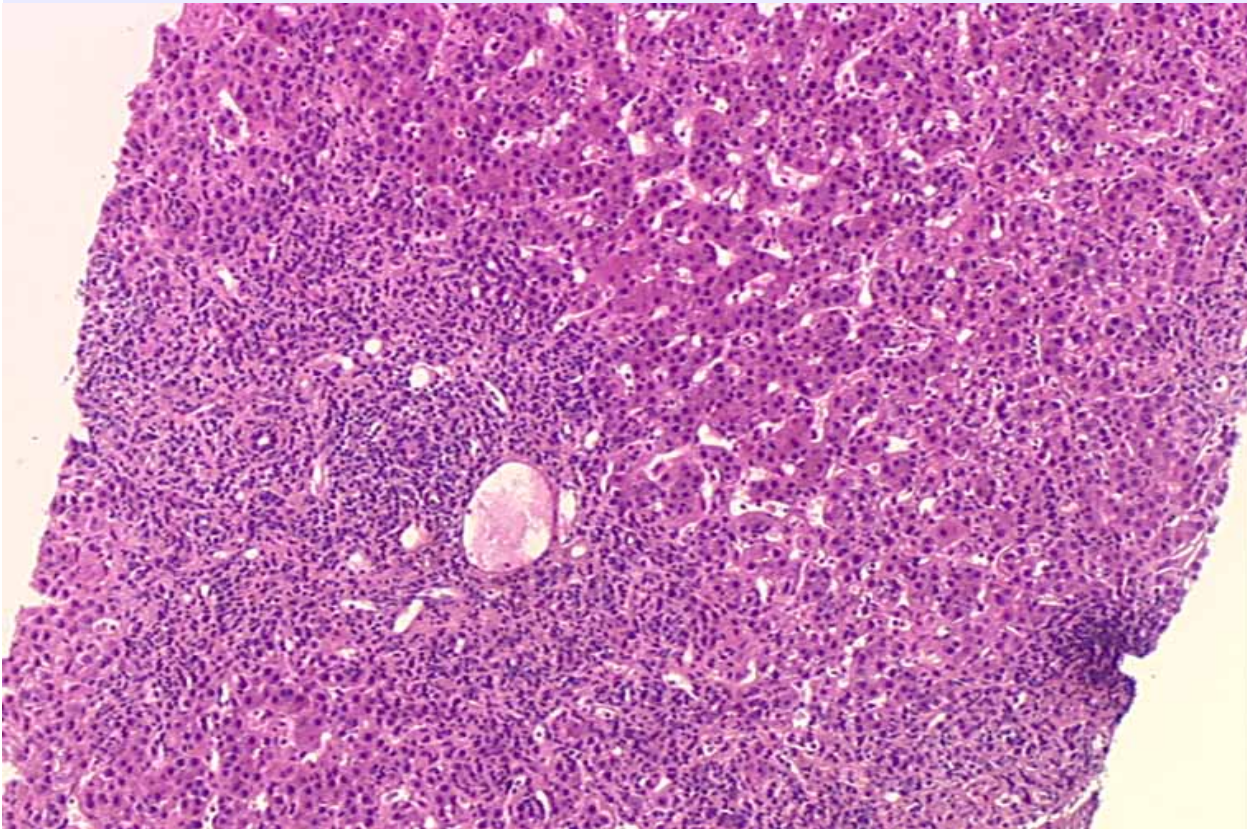
Hépatites autoimmunes

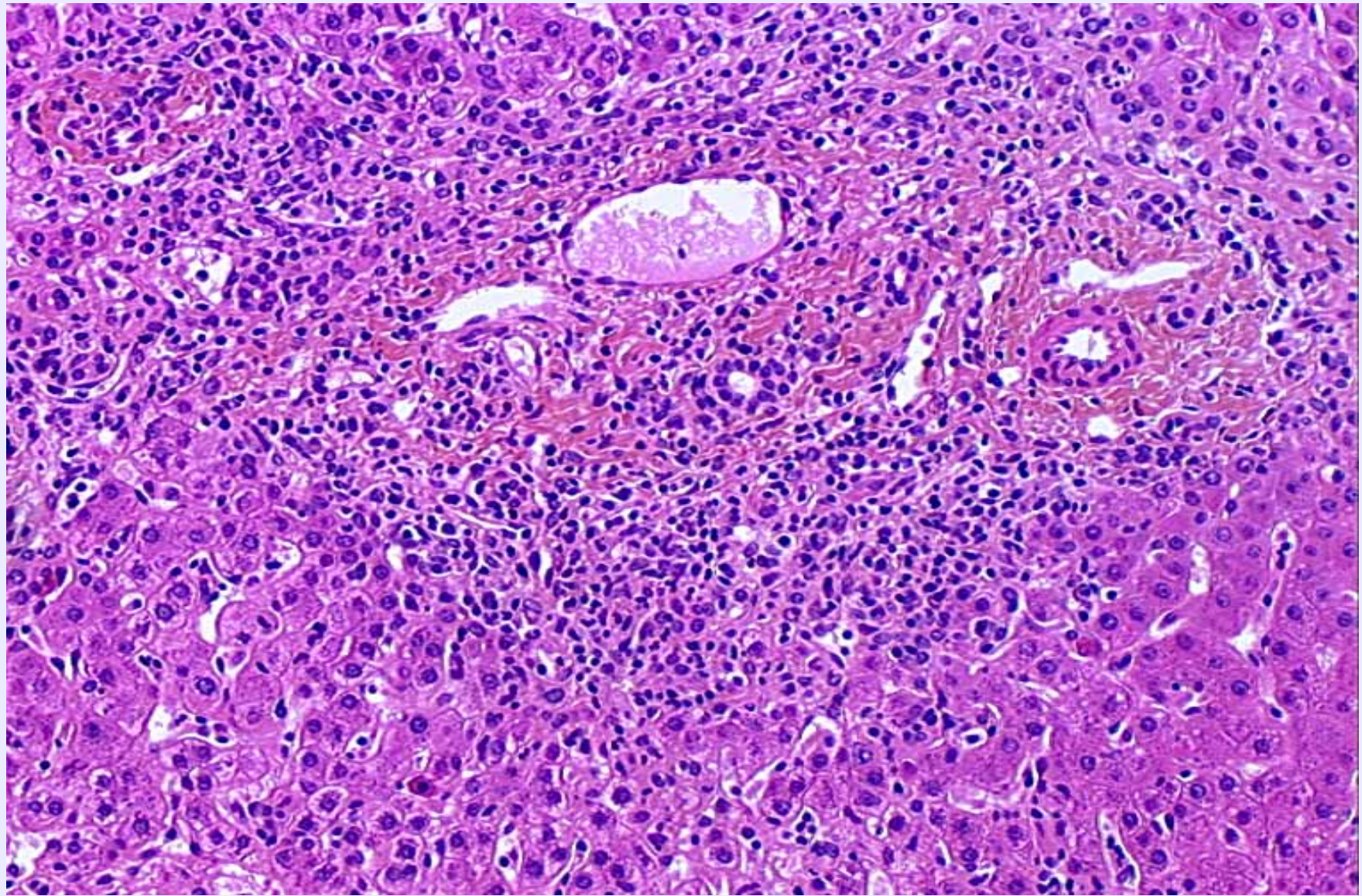
- Femme jeune ou > 40 ans
- Signes cliniques et cytolyse marquée
- Présence d'autoanticorps :
 - 2 Types (sérologiques)
 - Type 1: présence d'AML, et AAN
 - Debut insidieux souvent chronique d'emblée
 - Svt associée à d'autres maladies auto-immunes
 - Cytolyse et nécrose ++
 - Type 2 : anti-LKM1
 - Chez l'enfant

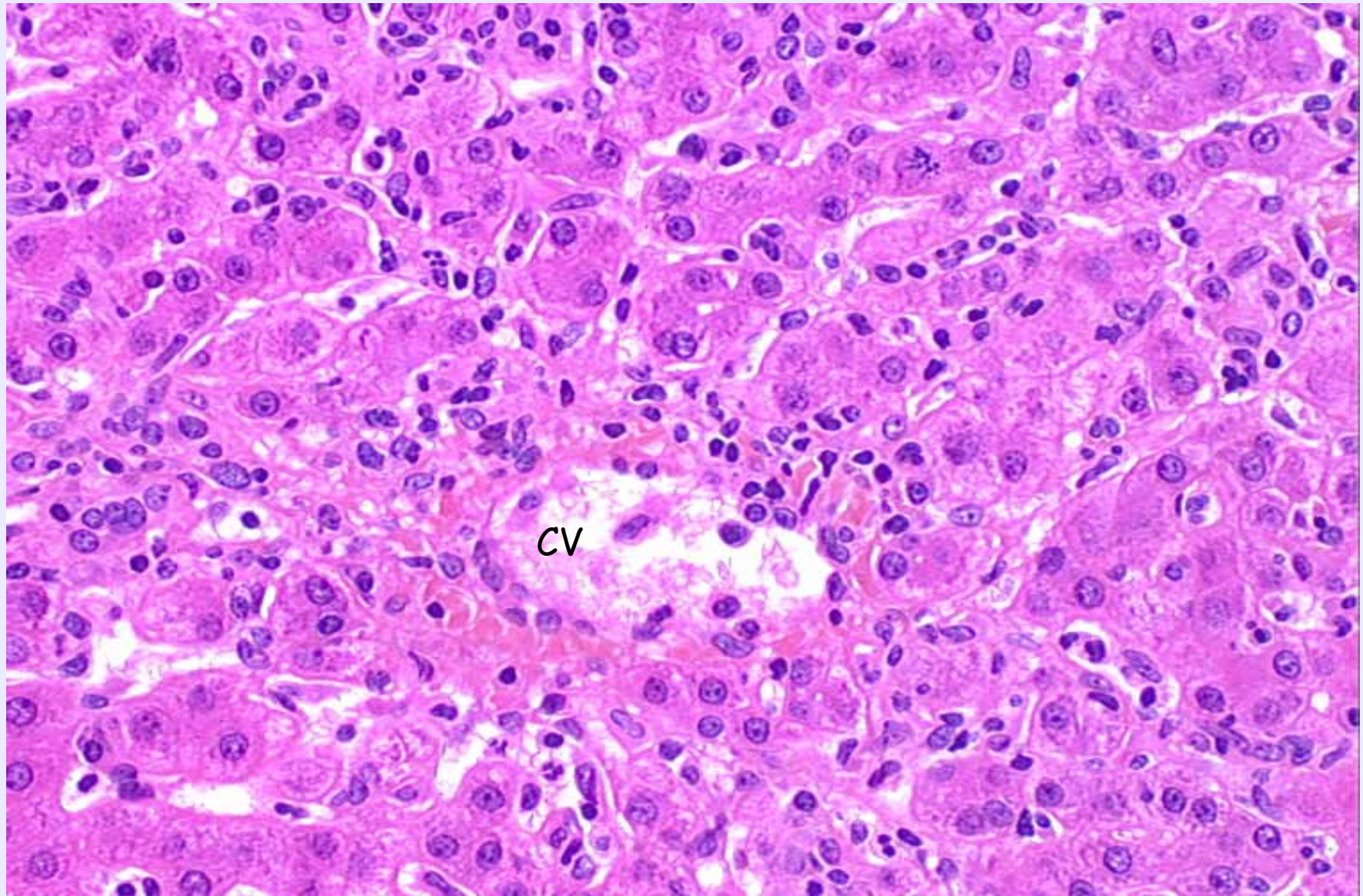
Hépatites autoimmunes

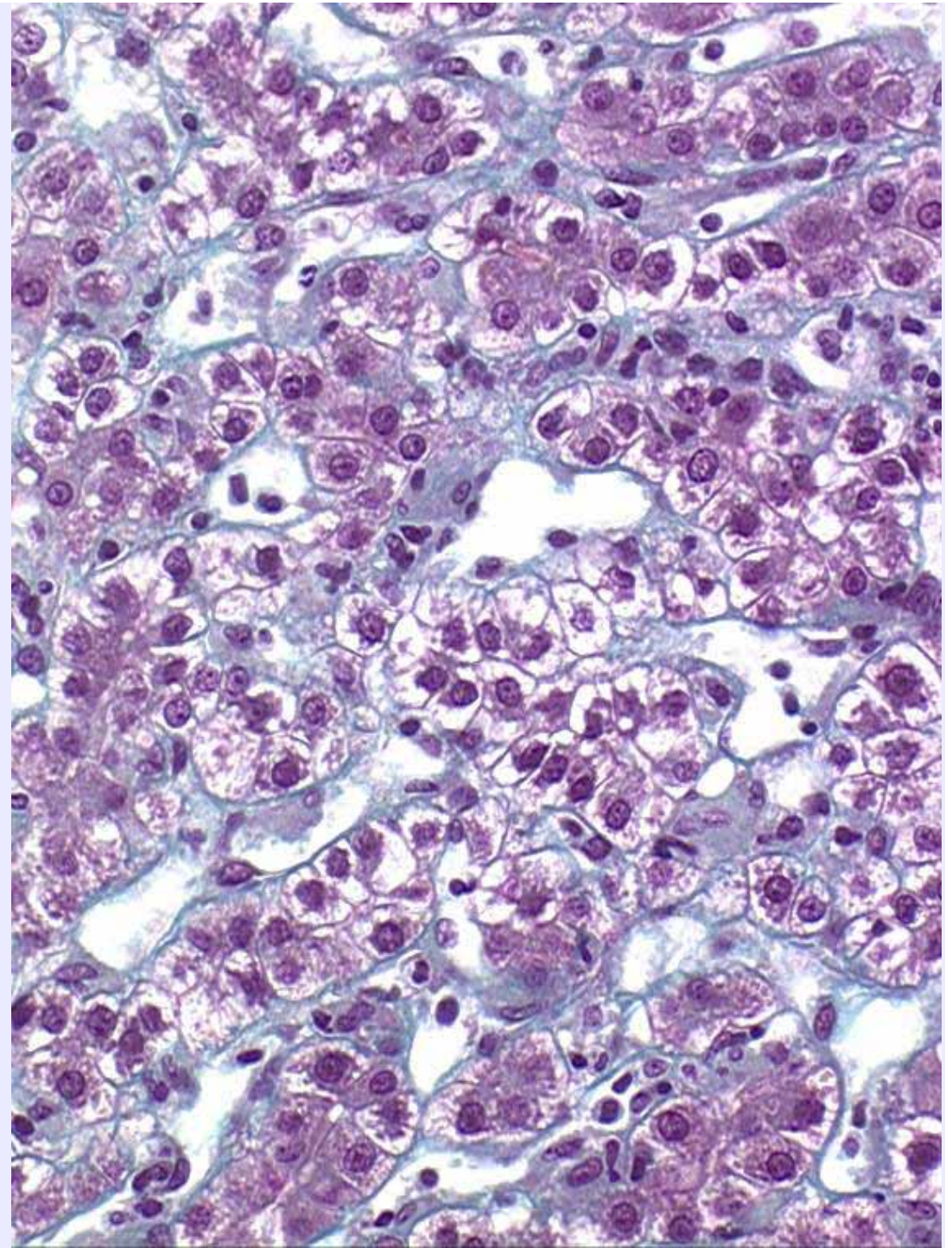
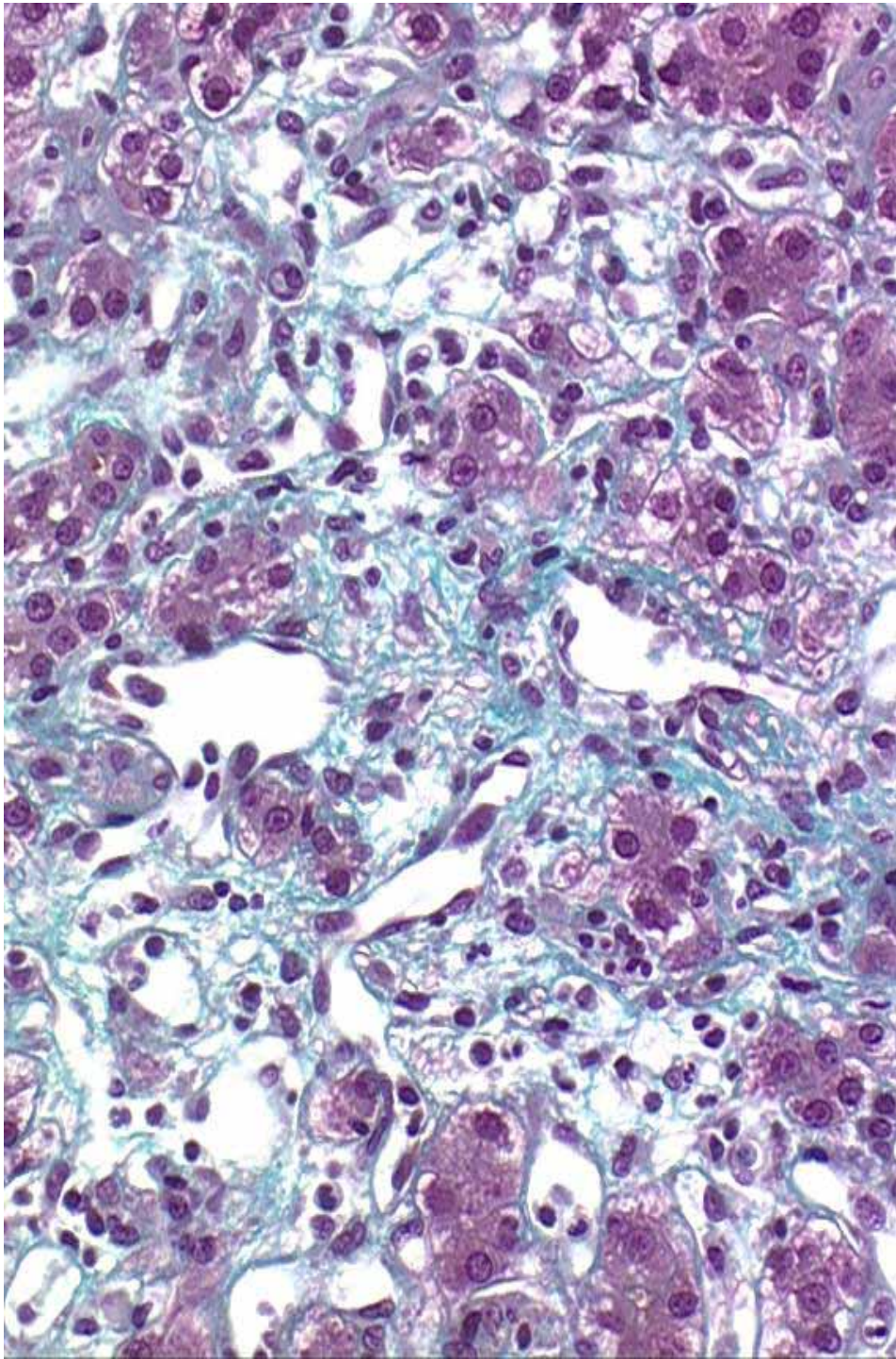
- Lésions histologiques évocatrices :
Hépatite chronique avec activité marquée
 - Activité marquée périportale et lobulaire, nécrose confluente (zone 3)
 - Infiltrat lymphoïde nodulaire
 - Plasmocytes +++
 - Hépatocytes en rosette
 - Hépatocytes plurinucléés

Hépatite auto-immune









Autres hépatites chroniques

- Médicaments:
 - évolution lente, subaiguë, cirrhose possible
 - Hypersensibilité : PN éosinophiles, granulome, cholestase et lésion des voies biliaires
 - Cytotox. Directe : nécrose systématisée, stéatose
- Aspect histologique d 'Hépatite Chronique dans certaines :
 - cirrhoses biliaires primitives
 - maladies de Wilson
 - maladies alcooliques du foie