

CIRRHOSES

Introduction

Définition : histologique

Processus diffus Caractérisé bouleversement de l'architecture lobulaire normale du foie par une fibrose étendue et mutilante délimitant des nodules de régénération et correspondant à l'évolution ultime de la plupart des maladies chroniques du foie.

Ces modifications morphologiques s'associent à

- Perturbations profondes de la circulation intra-hépatique → HTP.
- Modifications fonctionnelles des hépatocytes → IHC.
- Altérations précancéreuses → favorisent la survenue du carcinome hépatocellulaire.

ANATOMOPATHOLOGIE

1. Macroscopie :

1.1 Taille du foie : variable

- Réduite → cirrhose atrophique
- Augmentée → cirrhose hypertrophique
- Dymorphique → cirrhose atropho-hypertrophique

1.2 Couleur : variable : verdâtre, rouge vif ou jaunâtre

1.3 Nodules de régénération :

- < 3mm → cirrhose micronodulaire
- > 3mm → cirrhose macronodulaire
- < Et > 3mm → cirrhose mixte

2. Microscopie :

2.1 Lésions élémentaires : → DC +

- Fibrose *miliaire*
- Nodules de régénération
- Signes d'évolutivité = infiltrat inflammatoire + nécrose

2.1.1 Fibrose

- ◆ Correspond à ↑ de la matrice extracellulaire liée à 3 types de processus diversement associés :
 1. ↑ harmonieux de tous les constituants physiologiques de la matrice ;
 2. Modification sélective → déséquilibre qualitatif des différents composants
 3. Répartition nouvelle, au sein du lobule, de cette matrice
- ◆ MME de la fibrose repose sur les colorations spéciales qui ne sont pas équivalentes mais complémentaires :
 - ☉ le trichrome permet une étude globale,
 - ☉ l'imprégnation argentique : étude fine de la fibrose sinusoïdale
 - ☉ Rouge Sirius : différencier les fibroses encore réversibles de celles déjà fixées
- ◆ 2 types de fibrose au cours des cirrhoses : la fibrose septale et la fibrose postnécrotique
- ◆ D'autres types de fibrose sont décrits comme la fibrose péricanalaire ou la fibrose sinusoïdale. Toutefois, ils sont toujours associés aux aspects décrits ci-dessus. la fibrose péricanalaire évoque une maladie biliaire,
- ◆ La quantification de la fibrose hépatique → méthodes semi-quantitatives comme le score de Knodell ou le système Métavir

2.1.2 Nodules : classification :

- Cirrhoses micronodulaires : constituées par des nodules dérivant d'un acinus, voire d'une partie d'un acinus,
- Les nodules des cirrhoses macronodulaires englobent plusieurs acini. Il est alors possible de retrouver EP au sein des nodules de cirrhose macronodulaire, ce qui n'est pas le cas des cirrhoses micronodulaires.

2.1.3 Régénération Dans les foyers de régénération : Marquée par des lésions architecturales et des lésions cytologiques :

- ◆ Les travées comportent deux assises cellulaires, voire plus, perdent leur disposition radiaire par rapport à la veine centrolobulaire
- ◆ Les cellules régénératives sont de plus grande taille tout en conservant un rapport nucléocytoplasmique normal. Leur cytoplasme est volontiers clair et contient moins de dépôts PAS positifs que celui des hépatocytes avoisinants.

2.2 DC DIFFERENTIEL : Se pose en pratique lors d'une cirrhose macronodulaire.

2.2.1 Hyperplasie nodulaire régénérative

- ◆ Histologique : existence de foyers de régénération en l'absence de fibrose.
- ◆ Pathologie vasculaire primitive, repérée par la présence de lésions des branches de division de la veine porte et associée à des phénomènes régénératifs secondaires.

2.2.2 Hyperplasie nodulaire focale : l'aspect d'une « cirrhose focale ».

2.3 lésions orientant vers une étiologie : → DC étiologique

Alcool

- ◆ La cirrhose alcoolique est, le plus sv micronodulaire mais peut évoluer vers macronodulaire, surtout si l'intoxication est arrêtée
- ◆ Les lésions témoignant de l'actualité de l'intoxication alcoolique - hépatite aiguë, stéatose, notamment microvésiculaire, grosses mitochondries

VHB :

- ◆ Hépatocytes au cytoplasme en « verre dépoli » : accumulation intracytoplasmique de Ag HBs souvent identifiable sur les colorations de routine mais mieux mise en évidence par l'orcéine modifiée selon Shikata ou le bleu Victoria.
- ◆ Les noyaux sableux : présence intranucléaire de Ag HBc
- ◆ Détection immunohistochimique de l'Ag HBc

Virus de l'hépatite C (VHC)

- ◆ Infiltrat inflammatoire portal nodulaire
- ◆ Lésions biliaires
- ◆ Stéatose macrovésiculaire

Hépatites chroniques auto-immunes

- ◆ Forte activité nécrotico-inflammatoire.
- ◆ L'infiltrat inflammatoire y est particulièrement abondant et riche en plasmocytes.
- ◆ Les phénomènes de nécrose confluyente ou en « pont » y sont nombreux
- ◆ Hépatocytes en pseudorosettes.

Hémochromatose génétique

- ◆ Cirrhose micronodulaire
- ◆ Surcharge (dépôts sidériques) diffuse : hépatocytes et toutes les structures
- ◆ Distribution homogène de la surcharge d'un lobule à l'autre

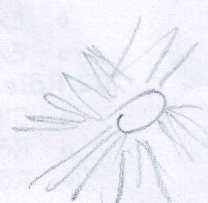
→ hépatosidérose II : modérée, répartie de façon hétérogène et n'intéresse pas le tissu fibreux

Maladie de Wilson

- ◆ Souvent de type macronodulaire
- ◆ Dépôts intrahépatocytaires de Cu → également moins abondante dans cirrhoses biliaires
- ◆ Lésions associées : stéatose, la vacuolisation nucléaire, l'aspect oncocytaire de certains foyers hépatocytaires et les corps de Mallory (préférentiellement repérés dans les zones périportales et périfibreuses).

Déficit en alpha-1-antitrypsine

- ◆ Globules AAT au sein des hépatocytes repérés par leur positivité au PAS ou par IHC.



MECANISMES DE LA FIBROGENESE HEPATIQUE

1. COMPOSITION DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE

1.1 Dans le foie normal

- La matrice extracellulaire ne représente qu'une faible proportion du volume hépatique.
- Elle est composée de collagènes, de glycoprotéines et de protéoglycanes
- Présents dans les **espaces portes** (s'organisent en lame basale autour des vaisseaux et des canaux biliaires), dans l'**espace périsinusoïdal de Disse**, et dans **paroi des VCL**

1.2 Dans la fibrose

- Un foie cirrhotique contient 6 fois plus de matrice extracellulaire qu'un foie normal.
- La localisation initiale du dépôt selon lésion causale (portal dans les maladies virales ou cholestatiques, et centrolobulaire dans les causes cardiaques).
- La fibrose périsinusoïdale s'observe toutefois précocement dans la fibrose hépatique quelle que soit son étiologie.
- Le dépôt de matrice dans l'espace de Disse est constitué initialement de collagènes de type III et V, et de fibronectine, puis essentiellement de collagènes de type I et IV, d'élastine et de laminine dans les lésions chroniques.
- Après une agression aiguë, le processus de fibrose reste modéré et réversible grâce à une dégradation concomitante de la matrice.
- Les principales enzymes permettant ce remodelage sont la plasmine, les cathepsines, l'élastase, et surtout les matrice-métalloprotéases (MMP) synthétisées principalement par les CEF et les cellules de Kupffer.

2. Conséquences physiopathologiques de la fibrose hépatique

- ↓ Perméabilité du sinusoiide ayant pour conséquence une diminution de perfusion des hépatocytes, donc de leur activité métabolique et de leurs échanges avec le sinusoiide ;
- ↑ de la pression portale, due à une composante mécanique liée à la rigidification des sinusoiides et à une composante dynamique liée aux propriétés contractiles qu'acquièrent les CEF au cours de la fibrose

3. CELLULES ÉTOILÉES DU FOIE ET FIBROGÉNÈSE

3.1 Morphologie des cellules étoilées du foie (cellules de Ito) CEF :

- 5 CEF pour 100 hépatocytes dans le foie, réparties de façon homogène dans le lobule.
- Situées entre la face sinusoiidale des hépatocytes et les cellules endothéliales
- Expriment : vimentine, desmine et α -actine → origine mésenchymateuse.
- Expriment marqueurs neuraux → suggérant origine neurale ou neuroendocrinienne.

3.2 Rôle physiologique des cellules étoilées du foie

- Site majeur de stockage de la vitamine A.
- Rôle dans le contrôle du tonus vasomoteur → présence actine de type musculaire lisse.
- Rôle central dans le dépôt matriciel, en sécrétant les composants en excès et en modulant la dégradation de la matrice

3.3 L'activation des CEF, phénomène central de la fibrogénèse

- L'agression des hépatocytes ou des cellules épithéliales biliaires → foyers d'inflammation, infiltrés par les cellules de Kupffer, les macrophages, et les plaquettes.
- Ces diverses cellules synthétisent des cytokines et facteurs de croissance conduisant au recrutement, à la prolifération des CEF (et/ou des fibroblastes portaux), et à leur transformation en myofibroblastes synthétisant la matrice extracellulaire.

4. Modification de synthèse de la matrice extracellulaire. Activation du TGF-1

- Le TGF 1 est l'un des médiateurs les plus importants de la fibrogénèse.
- Il est produit principalement par les cellules de Kupffer et les CEF, mais probablement également par les cell endothéliales, les cell épithéliales biliaires et les hépatocytes.
- Il stimule la synthèse des collagènes de type I, III et IV, de protéoglycanes, et de glycoprotéines par les CEF.
- Dans les fibroblastes, il inhibe la production d'enzymes dégradant la matrice,

5. LA FIBROGÉNÈSE, UN PROCESSUS DYNAMIQUE

- La fibrogénèse n'est probablement pas un processus unidirectionnel vers l'aggravation, mais un état d'équilibre instable entre dépôt de matrice (fibrogénèse) et dégradation de la matrice (fibrolyse).
- Après une agression aiguë, la régression du tissu fibreux s'effectue grâce à l'élimination des cellules fibrogéniques et la protéolyse du dépôt matriciel.
- En cas d'agression prolongée, la fibrose est généralement irréversible en raison de pontages intra- et intermoléculaires touchant les gros faisceaux de collagène.
- Toutefois certaines observations → régression de fibrose dans la galactosémie après mise en route du régime, ou après TRT dans CBP, HAI, hémochromatose, HVC.
- Ces observations remettent en question le dogme de l'irréversibilité de la cirrhose.

ETUDE CLINIQUE ET PARACLINIQUE TDD : CIRRHOSE COMPENSEE

1. CLINIQUE

1.1 Hépatomégalie inconstante : surface ferme ou dure, à bord inférieur mince ou tranchant

1.2 Signes IHC

- Asthénie
- Angiomes stellaires, érythrose palmoplantaire, angles blancs,
- Hippocratisme digital
- Endocriniens :
- Homme : hypogonadisme, impuissance, féminisation
- Femme : aménorrhée, stérilité
- Foetor hépatique

1.3 Signes HTP :

- Splénomégalie
- CVC porto cave
- Syndrome de Cruveilhier Baumgarten : Circulation veineuse péri ombilicale dite en tête de Méduse par reperméabilisation d'une veine para ombilicale à partir de la branche gauche de la veine porte.

1.4 Signes d'orientation étiologique

2. BIOLOGIE

2.1 Valeur DC +

- Syndrome IHC
- Signes d'hypersplénisme
- ↑ Polyclonale des Ig avec bloc Béta-Gamma
- ± Cytolyse, cholestase

2.2 Valeur DC étiologique

3. MORPHOLOGIE

3.1 FOGD

3.2 Echographie : systématique

3.2.1 Parenchyme hépatique :

- Le volume : normal, diminué ou augmenté.
- Les contours : normaux ou déformés
- Echogénicité : normale ou augmentée ;
- **l'hypertrophie du lobe caudé (segment I)**
- **l'hétérogénéité diffuse du parenchyme**
- **la surface nodulaire diffuse**

3.2.2 Rechercher lésion focalisée parenchymateuse évocatrice de **CHC.**

3.2.3 Signes de HTP:

- Splénomégalie
- L'augmentation du calibre de la veine porte >12mm
- Dilatation de la veine mésentérique sup et veine splénique
- Reperméabilisation d'une veine para ombilicale
- Circulation collatérale portocave

3.2 TDM : Faire si suspicion de CHC.

3.3 Echodoppler :

→ 4 stades évolutifs :

- Stade I : dimin. de la vélocité avec absence de modulation respiratoire
- Stade II : flux porte en va-et-vient
- Stade III : flux porte stagnant
- Stade IV : inversion du flux porte

→ Recherche des thromboses portes

→ Exploration des VSH lorsqu'elles ne sont pas parfaitement visibles en échographie

4. LA PONCTION-BIOPSIE HEPATIQUE

4.1 Elle permet :

- DC + : On peut considérer la cirrhose comme :
 - Certaine en présence d'au moins un nodule régénératif entouré de fibrose ;
 - Probable en présence d'au moins deux des critères suivants : fragmentation du spécimen, fibrose entourant la plus grande partie du fragment, distorsion du réseau de réticuline, signes de régénération ;
 - Possible en présence d'une architecture remaniée ou d'une fibrose intralobulaire
- DC ≠
- DC étiologique : orientation
- Rechercher lésion néoplasique.
- Sévérité

4.2 DC POSITIF :

→ Avantages :

- Considérée comme l'examen de référence pour faire DC de cirrhose
- Excellente spécificité, proche de 100 %,
- Concordance intra- et interobservateur est très bonne.
- Autres avantages

→ Inconvénients :

- On admet que 10 à 30 % (24% en moyenne) des cas de cirrhose ne sont ainsi pas diagnostiqués par la PBH → Faux négatifs de la méthode sont liés à
 - Répartition hétérogène de la fibrose dans le parenchyme hépatique
 - Taille variable des nodules hépatocytaires de régénération
 - Si le prélèvement hépatique est de trop petite taille (moins de 1,5 cm) l'aspect histologique caractéristique de la cirrhose peut ne pas être visualisé.
 - L'expérience de l'anatomopathologiste est alors un élément important, car le diagnostic peut être suspecté du fait de la fragmentation du prélèvement ou de la désorganisation des travées hépatocytaires.
- Examen invasif.
 - Douleurs d'intensité variable surviennent dans 25 %
 - CPL graves (0,1%) et mortalité (0,01 %) : Ess II aux accidents hémorragiques
- Nécessite une hospitalisation,

5. EVALUATION NON INVASIVE DE LA FIBROSE HEPATIQUE

5.1 Marqueurs sanguins de fibrose hépatique

5.1.1 Marqueurs Indirects : Les plus performants :

1. **a2macroglobuline**
2. **Plaquettes** : Thrombopénie <150 000 → Bonne spécificité ; Sensibilité basse
3. **TP** : TP < 70% → Bonne spécificité
4. **ASAT & ALAT** : Hépatite chronique virale → ALAT > ASAT ; au stade de cirrhose, le rapport s'inverse ; mais : Sensibilité basse et Ne peut pas être utilisé en cas de maladie alcoolique du foie

5.1.2 Marqueurs directs (d'origine matricielle) :

Acide hyaluronique : le plus fiable, surtout utile pour exclure une cirrhose si taux < 60 µg/L avec VPN > 90 %

5.1.3 Scores (tests) :

→ Fibrotest

- Le mieux évalué
- **Le plus validé : Validation interne et externe**
- Il combine cinq variables biologiques (apolipoprotéine A1, haptoglobine, alpha 2-macroglobuline, bilirubine, gamma-glutamyltransférase)

→ APRI « ASAT.Plaquettes.Ratio.Index »

- = $[\text{ASAT (LSN)} / \text{plaquettes (10}^9\text{/l)}] \times 100$
- Cut-off < 0.5 : pas de fibrose ≥ 3 (score d'Ishak) (VPN 86 %)
- Cut-off > 1.5 : fibrose ≥ 3 (score d'Ishak) (VPP 88 %)
- Seuil < 1 : pas de cirrhose
- Cut-off > 2 : il y a cirrhose

score d'Ishak : $\geq F3 \rightarrow$ fibrose significative; $\geq F5 \rightarrow$ cirrhose

5.2 Elastométrie ultrasonore impulsionnelle (Fibroscan)

Mesure quantitative et indépendante de l'opérateur la dureté du foie qui est corrélée au degré de la fibrose hépatique

Valeurs / PBH	Prédiction d'une fibrose $\geq F2$	Prédiction d'une fibrose $\geq F3$	Prédiction d'une fibrose = F4
FibroTest	80%	81%	80%
FibroScan	73%	83%	90%
FibroTest + FibroScan	84%	95%	94%

5.3 Radiologie:

- Sur 212 malades avec hépatopathie compensée \rightarrow surface nodulaire et vitesse du flux portal \rightarrow permettaient DC de cirrhose avec une sensibilité de 87 % et une spécificité de 98 %

5.4 Endoscopie : spécificité élevée mais sensibilité basse (20 % ont des VO ou cardiotubérositaires lors du DC de la cirrhose, et 20 % environ n'en ont aucune)

Conclusion : en pratique

- \rightarrow La fiabilité du résultat est d'autant meilleure que les résultats individuels des marqueurs sont homogènes entre eux
- \rightarrow Les tests sanguins qualitatifs sont à interpréter de façon quantitative
- \rightarrow Un diagnostic est acceptable s'il repose sur au moins 2 examens non invasifs indépendants et concordants
- \rightarrow La place des tests non invasifs dans le diagnostic de la fibrose hépatique n'a pas fait l'objet de recommandation récente
- \rightarrow il est peu probable que ces méthodes se substituent complètement à la PBH, tout au moins à court et moyen terme. Par contre, elles permettront probablement de limiter les indications de cet examen en identifiant d'une part, les sujets ayant une très forte probabilité de cirrhose (ou au contraire d'absence de cirrhose), chez qui le recours à la PBH pourrait être évité et, d'autre part, les sujets « intermédiaires » chez lesquels la réalisation de cet examen restera le moyen le plus fiable d'aboutir à la certitude DC
- \rightarrow De plus, les méthodes non invasives auront certainement un rôle dans la surveillance périodique des malades n'ayant pas de cirrhose constituée lors de l'évaluation initiale.

6. EVOLUTION

6.1 Evolution spontanée :

- \rightarrow Stabilisation de la maladie
- \rightarrow Aggravation \rightarrow CPL

6.2 PC : Dépend de : cause, contexte épidémiologique, manifestations cliniques et biochimiques, sévérité des lésions histologiques, possibilité de TRT.

6.3 Scores PC :

évaluation de la sévérité de la cirrhose

	CALCUL DU SCORE DE CHILD-PUGH			valeur
	nombre de points			
	1	2	3	
ALBUMINÉMIE (g/L)	> 35	28 - 35	< 28	
TP (%)	> 54	44 - 54	< 44	+
BILIRUBINE ($\mu\text{mol/L}$)	< 30	30 - 50	> 50	+
ENCÉPHALOPATHIE	0	asterixis	confusion ou coma	+
ASCITE	0	lame (+)	volumineuse (++)	+

Score	Classe
5 - 6	Child A
7 - 9	Child B
10 - 15	Child C

\rightarrow Score MELD (Model to predict survival in patients with End-Stage Liver Disease)

$$\text{MELD} = 9,57 \times \log_e (\text{créatinine mg/dL}) + 3,78 \times \log_e (\text{bilirubinémie mg/dL}) + 11,20 \times \log_e (\text{INR}) + 6,43$$
$$9,6 \log (\text{créatinine mg/dl}) + 3,8 \log_e (\text{bilirubine mg/dl}) + 11,2 \log (\text{INR}) + 6,4$$

FORMES CLINIQUE

1. Formes compliquées
2. Formes étiologiques
2. Formes selon le terrain

Alcool

Hépatites virales B, B-D, C

Médicaments et toxiques

Hépatite chronique active auto-immune

Maladies métaboliques

- hémochromatose
- maladie de Wilson
- déficit en α 1-antitrypsine [29]
- mucoviscidose
- glycogénose
- galactosémie
- tyrosinémie héréditaire
- intolérance héréditaire au fructose
- maladie de Rendu-Osler
- abêtalipoprotéinémie
- protoporphyrurie érythropoïétique

Maladies biliaires

- cholestase extrahépatique (cirrhose biliaire secondaire)
- cirrhose biliaire primitive
- cholangite sclérosante
- cholestases familiales intrahépatiques progressives

Hépatite stéatosique non alcoolique

- obésité
- diabète non insulino-dépendant
- court-circuit intestinal
- médicaments

Obstruction des veines sus-hépatiques

- maladie veino-occlusive
- syndrome de Budd-Chiari
- insuffisance cardiaque et péricardite constrictive

Sarcoïdose

DIAGNOSTIC

1. DC POSITIF
2. DC DIFFERENTIEL

TRAITEMENT

Les recommandations de la HAS :

1. Dans hépatite chronique C :

- Deux tests seulement ont été validés, le Fibrotest® et le FibroScan®,
- Validés si : hépatite chronique C, jamais traités et sans comorbidité.
- La réalisation d'un des deux tests non invasifs, Fibrotest® ou FibroScan®, est recommandée en première intention.
- Le diagnostic de cirrhose, notamment, est fortement suggéré lorsque la valeur du Fibrotest® dépasse 0,75 sur l'échelle visuelle ou que le coefficient d'élasticité du FibroScan® est supérieur à 13-15 kPa. Le choix initial est surtout fondé sur les limites respectives de chaque test : le FibroScan® sera préféré chez un malade ayant une anomalie connue des paramètres constitutifs du Fibrotest® (par exemple une maladie de Gilbert ou une hémolyse) ; à l'inverse le Fibrotest® sera privilégié si le sujet est obèse (cause fréquente d'impossibilité technique du FibroScan®)

2. La PBH conserve donc beaucoup d'indications :

— c'est encore le seul examen validé pour évaluer les lésions hépatiques en cas de maladie alcoolique du foie, d'hépatite chronique B, ou de toute autre cause d'hépatopathie chronique en dehors de l'hépatite chronique C ;

— il en est de même en cas d'association de plusieurs causes de maladie chronique du foie ou de la présence de comorbidités (par exemple, association d'une infection par le VHC et d'une consommation excessive d'alcool ou d'une infection par le VIH) ;

— en cas d'hépatite chronique C non traitée et sans comorbidité, la PBH est indiquée en cas d'impossibilité de réalisation ou d'interprétation des tests non invasifs ou en cas de discordance entre ces tests ;

— après traitement antiviral chez un malade atteint d'hépatite chronique C, le résultat des tests non invasifs ne reflète plus nécessairement le stade lésionnel : par exemple, l'élasticité mesurée par le FibroScan® pourrait être normale ou peu perturbée après éradication virale (traduisant probablement la diminution de la fibrose), alors que le trouble architectural caractéristique de la cirrhose persiste (le risque d'évolution ultérieure vers les complications sévères, comme le cancer, étant encore inconnu).

3. Les méthodes non invasives sont susceptibles d'occuper une place centrale pour détecter la progression des lésions hépatiques et notamment identifier les malades parvenant au stade de cirrhose.

- cholangite = inflammato^o des VB

- cholestase = obstruct^o des VB ou diminut^o

de la sécrét^o de la bile par anomalie de fonctionnement des VB.

- angiocholite = infect^o bact de la bile et des VB.