

ELEMENTS CLES DU DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE DES CHOLESTASES

Pierre Bedossa

Service d'anatomie pathologique

Hôpital Beaujon, Clichy

Introduction

La biopsie hépatique n'est généralement pas un examen de première intention lorsqu'il existe une cholestase. Lorsqu'un examen histologique est pratiqué, il est indiquée pour orienter la recherche d'une étiologie ou plus rarement pour évaluer le stade d'une maladie cholestatique connue. Dans ce contexte, il est nécessaire de dissocier les lésions non spécifiques des lésions spécifiques permettant une orientation étiologique. L'interprétation des lésions nécessite une bonne connaissance de l'histologie normale et de ses variations, ainsi que de la physiopathologie des principales maladies cholestatiques. Dans ce chapitre, nous rappellerons tout d'abord l'histologie des voies biliaires normales avant de décrire les principaux signes histologiques observés dans le contexte d'une cholestase et les différents syndromes histopathologiques lésionnels évocateurs d'étiologies spécifiques.

HISTOLOGIE DES VOIES BILIAIRES.

L'hépatocyte est un élément clef dans la synthèse et l'excrétion de la bile. Les principaux constituants de la bile hépatocytaire sont extraits du courant circulatoire et pénètrent dans l'hépatocyte par son versant basolatéral. Ils sont ensuite métabolisés dans le cytoplasme de la cellule hépatique et transporté vers le pôle apical de la cellule ou ils sont excrétés dans le canalicules biliaires. Ces mécanismes d'entrée et d'efflux sont des mécanismes actifs finement régulés par des transporteurs situés sur la membrane hépatocytaire qui présentent chacun une spécificité vis-à-vis des substrats transportés. Les transporteurs permettant l'entrée des constituants de la bile à partir du flux sanguin sont situés au pôle basolatéral de la cellule hépatique (OATP, NTCP...) et ceux qui permettent leur excrétion hors de la cellule sont situés au pôle canaliculaire des hépatocytes. Les transporteurs canaliculaires permettant l'efflux des différents constituants nécessitent de l'ATP et constituent la famille des transporteurs ABC (ATP-Binding Cassette) : BSEP, MRP1 , MDR3....

Le canalicule est la plus petite structure figurée (diamètre : 1 à 2 μ m) drainant la bile mais qui n'a pas de paroi propre. La lumière des canalicules est délimitée par des encoches de la

membrane de deux hépatocytes adjacents et l'espace ainsi délimité où se draine la bile est étroitement circonscrit par des jonctions serrées inter-hépatocytaires. Les canalicules forment un réseau anastomosé qui véhicule la bile jusqu'au canal biliaire situé dans l'espace porte.

En pénétrant dans l'espace porte, le flux biliaire chemine dans la première structure tubulaire à paroi propre : le cholangiole, petite formation canalaire arrondie (10-20 μ m) reliant le canalicule au canal biliaire interlobulaire situé au centre de l'espace porte. A la jonction entre canalicule et cholangiole se situe le passage de Hering, segment bordé sur le versant lobulaire par les hépatocytes et sur le versant portal par des cellules biliaires (ou cholangiocytes). C'est dans cette région que se situe la « niche » des cellules souches résidentes du foie ; les cellules ovales. Il s'agit d'un contingent cellulaire très limité dans le foie normal mais capable de s'expandre en cas d'atteinte sévère du parenchyme hépatocytaire ou des canaux biliaires. Ces cellules ont un potentiel de réplication élevé et sont bipotentes, susceptibles de se différencier à la fois en hépatocytes et en cholangiocytes.

Dans l'espace porte, les cholangioles confluent vers le canal biliaire interlobulaire auquel ils s'abouchent perpendiculairement. Ce canal est bordé par les cholangiocytes, rangée régulière de cellules cuboïdales polarisées qui participent au flux biliaire en produisant un fluide riche en bicarbonate et en chlorure. Dans l'espace porte, le canal biliaire interlobulaire chemine parallèlement et à proximité immédiate de l'artère hépatique qui assure sa vascularisation. Le diamètre de l'artère hépatique et du canal biliaire sont sensiblement identiques. Des études systématiques effectuées sur des foies normaux ont montré qu'environ 9 espaces portes sur 10 comportent un canal biliaire. Leur taille augmente depuis la périphérie du foie vers la partie centrale passant de 15 à 100 μ m pour les canaux interlobulaires les plus distaux pour atteindre plus de 800 μ m dans les canaux proximaux. Cette augmentation progressive est due à la convergence progressive des canaux et des études de reconstruction tridimensionnelle montrent qu'entre le hile et la périphérie il existe 15 à 20 dichotomies successives. La terminologie classique identifie, en fonction du calibre, les canaux hépatiques droit et gauche qui sont les plus volumineux et accompagnés d'un plexus glandulaire mucosécrétant peribiliaire, les canaux segmentaires proximaux, les canaux septaux et les canaux interlobulaires plus distaux.

INTERPRÉTATION HISTOLOGIQUE D'UNE CHOLESTASE

La biopsie hépatique effectuée dans le contexte d'une cholestase se doit de rechercher d'une part des signes histologiques non spécifiques conséquences de la stase biliaire dans le parenchyme hépatique et d'autre part des lésions orientant vers une étiologie particulière.

Lorsque la cholestase est liée à un trouble de la synthèse ou de la sécrétion de la bile (médicaments par exemple), les lésions visibles sont principalement liées à l'accumulation des constituants de la bile et leur conséquence délétère sur le foie. Lorsque la cholestase est liée à un trouble de l'excrétion de la bile (atteinte des voies biliaires par un processus pathologique ou cholangiopathie) il s'y ajoute des lésions des espaces porte qui permettent souvent une orientation étiologique.

1. Les lésions parenchymateuses conséquences de la cholestase

La présence d'une cholestase est très couramment associée à des lésions histologiques du parenchyme hépatique mais le parallélisme anatomoclinique dans ce domaine est généralement mauvais et les lésions histologiques sont bien souvent plus limitées que ne le laisseraient penser les perturbations biologiques.

a. Lésion des hépatocytes : bilirubinostase et stase des acides biliaires (« cholate stasis »)

Les principaux constituants de la bile sont la bilirubine, les acides biliaires et le cholestérol. La bilirubine est le seul pigment directement visualisable à l'examen histologique (colorée en brun par la coloration de l'Hématéine Eosine) de sorte que l'accumulation de pigment biliaire devrait plutôt être dénommée sous le terme de bilirubinostase. Cette bilirubinostase peut être localisée dans les hépatocytes, les canalicules ou dans les cellules de Kupffer. L'accumulation d'acide biliaire (« cholate stasis » en anglais) est très délétère pour l'hépatocyte. Les acides biliaires ne sont pas directement visualisables à l'examen histologique mais leur accumulation intrahépatocytaire est responsable de signes de souffrance hépatocytaire caractérisés par une clarification cytoplasmique et, si ces lésions se prolongent, de l'apparition de corps de Mallory ou d'une apoptose des hépatocytes. L'accumulation du cholestérol dans les hépatocytes et les macrophages est responsable de l'augmentation de volume et de l'aspect spumeux de ces cellules. L'accumulation de cuivre, métal normalement secrété par la bile, ou de protéines transportant le cuivre peut également être mis en évidence dans les hépatocytes periportaux en utilisant des colorations spéciales. En pratique, et quelle que soit la cause de la maladie, la bilirubinostase apparaît rapidement et prédominant autour des veines centrolobulaires alors que les lésions liées à l'accumulation des sels biliaires sont plus tardives, traduisant des cholestases prolongées, et prédominant autour des espace porte.

b. Lésion des canalicules

Dans le foie normal, le canalicule n'est pas visible en microscopie optique. Lorsqu'il existe un obstacle à l'écoulement de la bile quelle qu'en soit sa nature, le canalicule se distend et la bilirubine s'y accumule réalisant un thrombus biliaire intracaniculaire. Cette lésion prédomine généralement dans la région péricentrolobulaire. Lorsque la distension des canalicules est majeure, les hépatocytes forment des rosettes (formation pseudoglandulaires, pseudo-acineuses) ou plus de deux hépatocytes s'organisent en formations pseudotubulaires autour de canalicules dilatés optiquement vides.

Ces lésions sont présentes qu'il s'agisse d'une cholestase liée à un défaut de synthèse de la bile ou une cholestase liée à un obstacle. Ce n'est que la mise en évidence de lésions portales en relation avec un obstacle des voies biliaires ou, à l'inverse, la démonstration de l'intégrité du système canalaire qui permettent de rattacher la cholestase hépatocytaire au mécanisme sous-jacent. Une classification physiopathologique simplifiée des cholestases est proposée ci-dessous.

Cholestase par défaut de synthèse de la bile sans atteinte primitive des voies biliaires

- a. Maladies des transporteurs :
 - i. Cholestases familiales progressives intrahépatiques (PFIC1, PFIC2, PFIC3)
 - ii. Cholestases récurrentes bénignes (BRIC)
 - iii. Mucovicirose (CFTR)
- b. Sepsis, infection bactérienne
- c. Médicaments
- d. Nutrition parentérale
- e. Maladies inflammatoires aiguës et chroniques
 - i. Hépatites virales
 - ii. Maladie alcoolique
 - iii. Hépatite à cellules géantes de l'enfant

Cholestase par atteinte primitive des voies biliaires

- a. Voies biliaires terminales
 - iv. Cirrhose biliaire Primitive

- v. GVH aiguës et chroniques
 - vi. Rejet d'allogreffe aigu et chronique
 - vii. Syndrome d'Alagille
 - viii. Paucité non syndromiques (déficit en A1AT, médicaments)
 - b. Voies biliaires moyennes et proximales, Voies biliaires extra-hépatiques
 - ix. Cholangite sclérosante primitives, secondaires
 - x. Atrésie des voies biliaires extrahépatiques
 - xi. Cholestase par obstacle (lithiase, cholangiocarcinome, cancer du pancréas....)
-

2. Lésions histologiques orientant vers une étiologie particulière

Ces lésions sont localisées dans les espaces porte et sont généralement le reflet direct de la maladie causale responsable de la cholestase. Leur spécificité est variable. Elles sont généralement associées aux lésions parenchymateuses décrites au chapitre précédent.

a. Ductopénie.

De nombreuses maladies atteignant initialement les voies biliaires (cholangiopathies) s'accompagnent de la raréfaction, voire de la disparition des canaux biliaires interlobulaires (ductopénie). Il s'agit d'une lésion fréquente mais dont le diagnostic doit tenir compte du fait que tous les espaces porte du foie normal ne contiennent pas de canal biliaire interlobulaire. En pratique, on évoque une ductopénie si plus de 30% des espaces porte ne comportent pas de voie biliaire sur une biopsie dont la taille est suffisante (20 mm, 12 espaces porte). La ductopénie est avérée lorsque plus de 50% des espaces porte ne comportent pas de voie biliaire. Compte tenu de la proximité systématique de l'artère hépatique et du canal biliaire, il est facile d'évaluer l'existence d'une ductopénie. Les maladies responsables d'une ductopénie sont d'étiologie variée : génétique, dysimmunitaire, toxique, ... Les principales maladies potentiellement responsables d'une ductopénie sont résumées dans le tableau ci-dessous.

MALADIES DYSIMMUNITAIRES :

- Cirrhose biliaire primitive
- Cholangite sclérosante

- Cholangite auto-immune
- GVH
- Rejet de greffe
- Sarcoïdose

MALADIES GENETIQUES :

- Maladie d'Alagille
- Paucité non syndromique (idiopathique, déficit en A1AT)

ORIGINE TOXIQUE :

- Ductopénie médicamenteuse

ORIGINE ISCHEMIQUE

- Post-transplantation
- Chimiothérapie

MALADIE TUMORALE :

- Histiocytose X
- Maladie de Hodgkin

b. Prolifération cholangiolaire

Le ductule ou cholangiole est susceptible de proliférer et donne lieu à une manifestation histopathologique fréquente, la prolifération cholangiolaire (ou réaction ductulaire). Elle se caractérise par la multiplication de petits canaux à lumière souvent virtuelle et situés en périphérie d'espace porte souvent élargis. La signification pathologique d'une prolifération cholangiolaire n'est pas univoque.

- Une prolifération ductulaire est précoce au cours d'une cholestase par obstacle liée à une atteinte des voies biliaires intra- ou extrahépatiques. Dans cette circonstance, la prolifération cholangiolaire est confinée à l'espace porte. Les ductules ont une lumière souvent tortueuse et dilatée optiquement vide ou comportant des amas de bilirubine.
- La prolifération ductulaire est également presque constante dès qu'existe une inflammation des espace porte quelle qu'en soit son étiologie et en l'absence de toute cholestase histologique ou clinico-biologique. Des arguments expérimentaux montrent en effet que de nombreuses cytokines et facteurs de croissance secrétés lors de la réaction fibro-inflammatoire sont susceptibles de stimuler la prolifération des cellules cholangiolaires. Dans ces conditions, les ductules qui prolifèrent sont situés à

la lisière ou en dehors des espaces porte, pénétrant parfois plus profondément dans le lobule periportal.

- Lorsque les ductules sont de grande taille, situés en périphérie des espaces porte et gorgés de pigment biliaire, la signification lésionnelle est différente. Cet aspect est très évocateur d'un état septique (cholangitis lenta).
- Lorsque la prolifération cholangiolaire associée à des amas biliaires est principalement intraportale et associée à des polynucléaires neutrophiles (péricholangiolite neutrophilique), ces lésions suggèrent un obstacle mécanique proximal à l'élimination biliaire doublé d'un processus infectieux. Lorsque l'obstacle est majeur et d'apparition récente, un élargissement de l'espace porte par de l'oedème est habituel.

c. Cholangite lymphocytaire et cholangite destructrice non suppurée

Il s'agit de lésions atteignant les canaux biliaires interlobulaires les plus distaux et donc facilement accessibles à la biopsie. La présence d'une destruction des cholangiocytes des canaux interlobulaires par un infiltrat inflammatoire est très évocatrice d'une cirrhose biliaire primitive. D'un point de vue histologique, différents stades lésionnels peuvent être observés. La lésion initiale est la pénétration de l'épithélium biliaire par des lymphocytes après franchissement de la lame basale (cholangite lymphocytaire). Cette lésion est peu spécifique, pouvant également s'observer dans différents contextes cliniques comme le rejet aigu de greffe allogénique, la GVH aiguë ou même associée à un infiltrat inflammatoire portal dense comme dans l'hépatite chronique C et l'hépatite auto-immune. A un stade plus évolué, les cellules épithéliales manifestent des signes de souffrance : clarification, apoptose responsable, à terme, de la perte de continuité de l'épithélium biliaire, de la rupture de la membrane basale et de l'irruption de bile dans l'espace porte (cholangite destructrice non suppurée). C'est à ce stade qu'apparaissent des granulomes, amas d'histiocytes et de cellules épithélioïdes sans nécrose caséuse associés à l'effacement du canal biliaire interlobulaire. De telles lésions granulomateuses centrées ou à proximité des canaux biliaires sont très évocatrices de la cirrhose biliaire primitive. Dans ce contexte la prolifération ductulaire est souvent observée, conséquence de l'obstacle d'aval et de la réaction inflammatoire associées. Dans certains cas, la prolifération ductulaire peut être absente car le processus auto-immun peut s'étendre et détruire les cholangiocytes. Les cholangites auto-immunes présentent des lésions histologiques identiques à celle de la cirrhose biliaire primitive mais un profil immunitaire différent.

d. Péricholangite fibreuse obstructive

Les canaux biliaires sont normalement engainés par un tissu fibreux qui se mêle au tissu conjonctif assurant le soutien de l'espace porte. La présence d'un manchon fibreux hypertrophique engainant le canal biliaire est très évocateur d'une cholangite sclérosante. Celui-ci s'organise en anneaux fibreux concentriques cernant le canal biliaire («onion skin fibrosis»). Cette fibrose s'associe progressivement à une atrophie de l'épithélium biliaire puis à une disparition complète de la lumière épithéliale qui sera finalement remplacée par un cordon fibreux. La progression des lésions s'accompagne d'une fibrose extensive de type biliaire ou la cholestase histologique est majeure. La cholangite sclérosante atteint généralement les voies biliaires extrahépatiques et intrahépatiques de gros et moyen calibre de sorte que ces lésions sont rarement accessibles à la biopsie. Celle-ci met le plus souvent en évidence des lésions indirectes liées à l'obstacle sous-jacent. La situation est différente dans le contexte des maladies inflammatoires du tube digestif ou la cholangite sclérosante prédomine dans les petites voies biliaires. Des lésions de pericholangite fibreuse obstructive peuvent également s'observer dans le cadre d'autres maladies : cholangites sclérosantes secondaires associées à une pancréatite auto-immune, dans le cadre d'une maladie infectieuse bactérienne, virale (VIH), d'une atteinte toxique ou vasculaire.

e. **Fibrose biliaire**

Le développement d'une fibrose voire d'une cirrhose est habituel lorsque la cholestase est chronique et prolongée. Elle est secondaire à l'extravasation de la bile en dehors du système canalaire dont les constituants et en particulier les acides biliaires sont susceptibles de stimuler les myofibroblastes portaux et periportaux. L'aspect d'une fibrose d'origine biliaire est assez caractéristique. Sa distribution est très irrégulière, en carte de géographie. Elle est à point de départ portal, tendant à établir des ponts porto-porte, respectant les régions centrolobulaires et la veine centrale. Lorsque la fibrose est évoluée, elle réalise une cirrhose respectant très longtemps les régions centrolobulaires.

Au total, l'analyse histologique d'une biopsie au cours d'une cholestase révèle habituellement des lésions liées aux effets délétères de la stase des composants de la bile sur les hépatocytes. Plus rarement, des lésions portales orientent vers des étiologies particulières mais aucune n'est spécifique. Les lésions histologiques doivent, particulièrement dans ce contexte, être interprétées en fonction des critères cliniques, radiologiques et sérologiques, ce qui est réalisé au mieux par une étroite collaboration entre cliniciens, radiologues et pathologistes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Review by an international group. Histopathology of the intrahepatic biliary tree. Liver 1983 ; 3 : 161-75.

Crawford AR, Lin XZ, Crawford JM. The normal adult human liver biopsy: a quantitative reference standard. Hepatology 1998 ; 28 : 323-31.

Li KM, Crawford J. The pathology of cholestasis. Seminars in Liver diseases. 2004; 24:21-42