

CARREFOUR PATHOLOGIE 2018

Scoring en pathologie hépatique

Pathologies auto-immunes

Hépatite auto-immune

Cholangite biliaire primitive

Cholangite sclérosante primitive

Pr Dominique Wendum

*Hôpital St Antoine, APHP, Paris
Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie
Sorbonne Université*

Scoring en pathologie hépatique

1. Hépatites auto-immunes (HAI)

Hépatites chroniques de cause inconnue, presque toujours associées à la présence d'auto-anticorps circulants

	HAI type 1	HAI type 2
Frqce relative	90%	10%
Auto anticorps	anti noyaux (ANA) anti muscle lisse (SMA) anti SLA (soluble liver ag)	anti LKM1 (liver kidney microsomes) anti LC1 (liver cytosol ag)
Age	10-20 ans 40-50 ans	Nourrisson < 15 ans

1. Hépatites auto-immunes (HAI)

L' HAI se caractérise par :

- une hyper - γ globulinémie
- la présence d'auto anticorps circulants ($\geq 1/40$ chez l'adulte en IFI)
- des lésions d'hépatite d'interface en histologie
- une réponse au traitement immunosuppresseur

Scores et Biopsie hépatique

Diagnostic

Pronostic

Modification traitement

1. Hépatites auto-immunes (HAI)

- Le diagnostic d'HAI repose sur
 - la clinique
(hépatite de présentation aiguë dans 25% des cas)
 - la biologie
 - l'histologie
 - l'exclusion d'autres pathologies hépatiques (hépatites virales, médicamenteuses...)

L'histologie est un élément clé du diagnostic

•Scores

Score diagnostique d'hépatite auto-immune (1999)

Score diagnostique simplifié (2008)

1. Hépatites auto-immunes (HAI)

Score diagnostique simplifié (2008)

	Résultat	Points
Ac anti noyaux ou anti muscle lisse	≥ 1/40	1
	≥ 1/80	2
Ac anti LKM1	≥ 1/40	2
Ac ant SLA	positifs	2
IgG sériques	Augmentés,	1
	> 1,1 normale	2
Histologie	Compatible	1
	Typique	2
Absence d'hépatite virale	oui	2

Histologie typique = hépatite d'interface + rosettes + emperipolèse

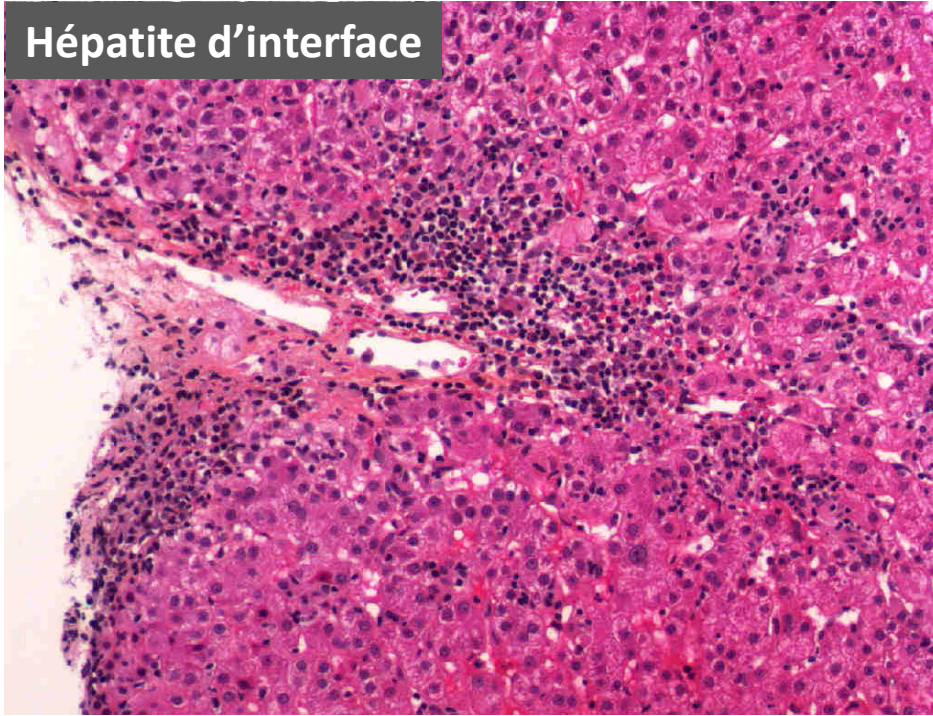
Histologie compatible = hépatite d'interface

Histologie atypique : par exemple aspect de steatohépatite

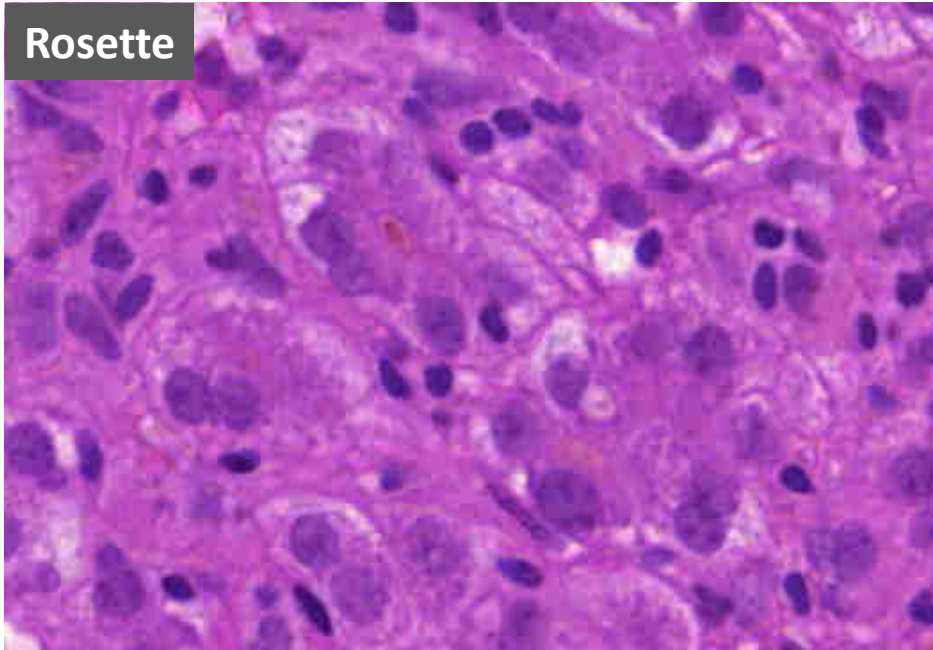
score 6 : HAI probable

score ≥7 : HAI certaine

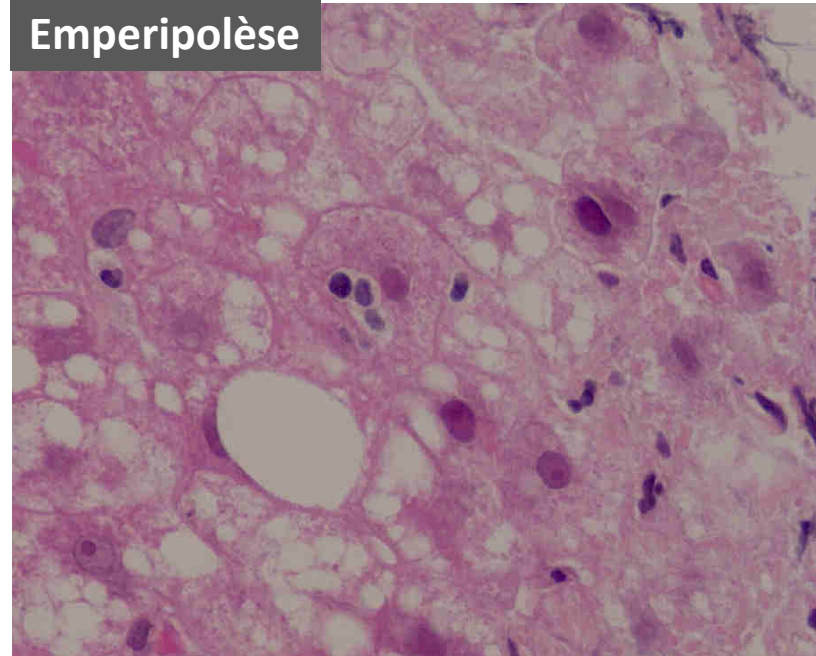
Hépatite d'interface



Rosette



Emperipolèse



1. Hépatites auto-immunes (HAI)

Les lésions histologiques dites diagnostiques d'HAI ne sont pas spécifiques, ni toujours sensibles

Histologie	Sensibilité	Spécificité
Typique (hépatite d'interface + rosette+emperipolèse)	26-40%	89% (VHC/VHB chronique) 62 % (Hep aigue non auto-immune)

1. Hépatites auto-immunes (HAI)

- Pour vos compte -rendus

Description de des aspects lésionnels incluant les aspects diagnostiques et pronostiques

Interprétation en fonction du contexte

+ Aide pour le score diagnostique qui sera fait par le clinicien

Exemple :

« Hépatite avec activité marquée sous forme d'hépatite d'interface et présence d'une fibrose periportale sans ponts ni septa.

L'aspect histologique est évocateur d'hépatite auto-immune (présence de rosettes et d'images d'emperipolèse) mais non spécifique.

Il est dit « typique » suivant les critères du score diagnostique simplifié d'hépatite auto-immune (2008). »

NB ce système n'est pas utilisé pour le diagnostic des syndrome de chevauchement

1. Hépatites auto-immunes (HAI)

Scores et Biopsie hépatique **Diagnostic**
Pronostic
Modification traitement

- Tentative d'arrêt du traitement immunosuppresseur possible après deux ans de rémission biochimique (transaminases /IgG) mais risque de rechute à l'arrêt du traitement élevé (50 à 90%)
- Certains font une biopsie avant décision d'arrêt du traitement :
Si activité histologique significative persistante sur la biopsie, l'arrêt du traitement est déconseillé

EASL : si score d'activité selon Ishak ≥ 4 , arrêt du traitement déconseillé

Score d'activité selon Ishak appelé aussi « HAI »: Hepatitis activity index

Interface Hepatitis (A)	Score	Confluent Necrosis (B)	Score	Focal (spotty) Lytic Necrosis, Apoptosis, and Focal Inflammation* (C)	Score	Portal Inflammation (D)	Score
Absent	0	Absent	0	Absent	0	None	0
Mild (focal, few portal areas)	1	Focal confluent necrosis	1	One focus or less per 10x objective	1	Mild, some or all portal areas	1
Mild/moderate (focal, most portal areas)	2	Zone 3 necrosis in some areas	2	Two to four foci per 10x objective	2	Moderate, some or all portal areas	2
Moderate (continuous around <50% of tracts or septa)	3	Zone 3 necrosis in most areas	3	Five to ten foci per 10x objective	3	Moderate/marked, all portal areas	3
Severe (continuous around >50% of tracts or septa)	4	Zone 3 necrosis + occasional portal-central (P-C) bridging	4	More than ten foci per 10x objective	4	Marked, all portal areas	4

J Hepatol 1995; 22 : 696-699
J Hepatol 2015; 63: 971-1004

Scoring en pathologie hépatique

Pathologies auto-immunes

Cholangite biliaire primitive

- Maladie auto immune caractérisée par une inflammation et une destruction des canaux biliaires intrahépatiques de petite taille (20-100µm)
- Touche uniquement l'adulte, 20-40/100 000 (F > 40 ans : 1/1000)
- Cholestase biologique
- Anticorps anti mitochondries présents dans 90% à 95%
- Association possible avec une hépatite auto-immune (Sd de chevauchement)

Biopsie problème diagnostique (CBP « seronegatives »)
non réponse au traitement par AUCD

Recherche sur la biopsie

- d'aspects diagnostiques de CBP
- d'arguments histologiques pour un syndrome de chevauchement (hépatite d'interface modérée ou sévère)
- **des facteurs histopronostiques > score**

Cholangite biliaire primitive

Les facteurs histologiques pronostiques de la CBP sont

- la fibrose +++
- la présence de lésions d'hépatite d'interface modérée ou sévère
- la présence d'une ductopénie
- la présence d'une cholestase

Ces lésions sont à évaluer et à quantifier sur toutes les biopsies faites dans le cadre d'une CBP (biopsies initiales ou au cours du suivi)

Les **scores** mis au point pour la CBP sont des scores principalement à but pronostique

Cholangite biliaire primitive

Les scores histologiques pour la CBP

- Score de Ludwig (1978)
- Score « FBI » (2015)
- Système « Japonais » (2006)

Score de Ludwig

Stade 1 : portal (lésions portales uniquement)

Stade 2 : périportal (hépatite d'interface)

Stade 3 : fibrose en pont

Stade 4 : cirrhose

Cholangite biliaire primitive

Les scores histologiques pour la CBP

Score « FBI » (2015)

- **Fibrose** : 0 - 4 selon METAVIR
- **Bile duct ratio** : nombre d'espaces portes avec un canal biliaire / nombre total d'espaces portes présents sur la biopsie
- **Interface hepatitis** : Hépatite d'interface 0-3 selon METAVIR

HI légère (1) : focale / minorité des EP

HI modérée (2) : focale / majorité des EP ou diffus / minorité des EP

HI marquée (3) : diffuse, /majorité des EP

Cholangite biliaire primitive

Les scores histologiques pour la CBP

Système « japonais » (Score de Nakanuma) (2006)

- Grade et Stade
- Grade : score tenant compte de la présence des lésions de cholangite et du degré d'hépatite d'interface

Grades	Activity of cholangitis (CA)
CA 0 (no activity)	No cholangitis ± mild duct epithelial damage
CA 1 (mild activity)	At least one focus of evident chronic cholangitis
CA 2 (moderate activity)	Two or more foci of evident chronic cholangitis
CA 3 (marked activity)	At least one focus of chronic non-suppurative destructive cholangitis (granulomatous cholangitis)
Activity of hepatitis (HA)	
HA 0 (no activity)	No interface hepatitis and no or minimal lobular hepatitis
HA 1 (mild activity)	Focal interface hepatitis and mild to moderate lobular hepatitis
HA 2 (moderate activity)	Between HA1 and HA3
HA 3 (marked activity)	Marked interface hepatitis, moderate to marked lobular hepatitis or bridging or zonal necrosis

Hiramatsu et al. Histopathology 2006;49: 466

Nakanuma et al. Pathol Internat 2010; 60: 167-174

Stade : tient compte du degré de fibrose, du degré de perte des canaux biliaires et du degré de cholestase (coloration d'orcéine modifiée nécessaire)

Scores	Fibrosis
0	No fibrosis or fibrosis limited to portal tracts
1	Fibrosis extends beyond portal areas with occasional incomplete septa
2	Bridging fibrosis with variable lobular distortion
3	Cirrhosis (extensive fibrosis and regenerative nodules)
Bile duct loss	
0	Bile ducts are present in all portal tracts
1	Bile ducts are missing in <1/3 of portal tracts
2	Bile ducts are missing in 1/3–2/3 of portal tracts
3	Bile ducts are missing in >2/3 portal tracts
Cholestasis (deposition of orcein-positive granules)	
0	No deposition
1	Deposition in <1/3 of periportal hepatocytes in at least one portal tract
2	Between score 1 and 3
3	Deposition in >2/3 of hepatocytes along all portal tracts and fibrous septa

Score 0 > stade 1
Score 1-3 > stade 2
Score 4-6 > stade 3
Score 7-9 > stade 4

Cholangite biliaire primitive

Les scores histologiques pour la CBP

- Score de Ludwig (1978)
- Score « FBI » (2015)
- Système « Japonais » (2006)

	Simplicité /Reproductibilité	Valeur pronostique
Score de Ludwig	oui	oui
Score FBI	oui	?
Stade suivant le système japonais (Nakanuma)	bof	oui

Cholangite biliaire primitive

Les scores histologiques pour la CBP

EASL

Le stade de la maladie peut être défini comme débutant ou avancé en fonction de

- l'histologie (si une biopsie a été faite) : peu ou pas de fibrose VS fibrose en pont ou cirrhose
- l'élastographie ($\leq 9,6$ kPa VS $> 9,6$ kPA)
- les taux sériques de bilirubine et d'albumine

Cholangite biliaire primitive

- Pour vos compte-rendus :

Description et analyse des aspects lésionnels incluant les aspects diagnostiques et pronostiques (fibrose, l'hépatite d'interface, la ductopénie)

Interprétation

Utiliser un score en accord avec les cliniciens (le plus répandu étant le Ludwig)

Scoring en pathologie hépatique

Pathologies auto-immunes

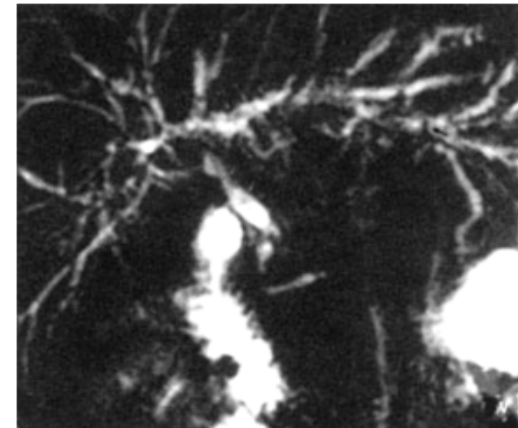
Cholangite sclérosante primitive

Maladie caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra et/ou extra hépatiques.

- Touche l'adulte et l'enfant, trois fois moins fréquente que la CBP
- Age au moment du dg < 40 ans, prédominance masculine (2/3 des cas)
- Cholestase biologique, puis ictérique
- Pas d'anticorps diagnostiques

- Imagerie des voies biliaires : aspects typiques, diagnostiques présents dans 90-95% des cas

- Association à une MICI dans 70% des cas (plutôt RCH)
Association possible avec une hépatite auto immune
(surtout chez l'enfant, syndrome de chevauchement ou « overlap »)



Scoring en pathologie hépatique

Pathologies auto-immunes

Cholangite sclérosante primitive

Biopsie problème diagnostique (CSP « des petits canaux»)
recherche de syndrome de chevauchement

Recherche sur la biopsie

- d'aspects diagnostiques de CSP
- d'arguments histologiques pour un syndrome de chevauchement (hépatite d'interface)
- des **facteurs histopronostiques** > score

Cholangite sclérosante primitive

Les scores histologiques pour la CSP

- Score de Ludwig

Stade 1 : portal (lésions portales uniquement)

Stade 2 : périportal (hépatite d'interface)

Stade 3 : fibrose en pont

Stade 4 : cirrhose

- Autres scores ?

Stade de fibrose suivant Ishak (0-6)

Stade suivant le système japonais (Nakanuma)

J Hepatol 2015, 63; 1212-1219

Hepatology 2017, 65: 907-919

Cholangite sclérosante primitive

Hazard ratio	Décès liée à la CSP ou Transplantation	Transplantation	Complications hépatiques	Reproductibilité inter observateur (Kappa)
Score de Ludwig		2.62 [1.19-5.80]	2.06 [1.09-3.89]	0.62
Stade de fibrose suivant Ishak		1.55 [1.10-2.18]	1.43 [1.10-1.85]	0.64
Stade suivant le système japonais (Nakanuma)	2.14 [1.22-3.77]	3.16 [1.49-6.68]	2.05 [1.17-3.57]	0.56

Cholangite sclérosante primitive

- Pour vos compte-rendus :

Description et analyse des aspects lésionnels incluant les aspects diagnostiques et pronostiques (lésions biliaires, fibrose, l'hépatite d'interface, la ductopénie)

Interprétation

Utiliser un score en accord avec les cliniciens (le plus répandu étant le Ludwig)

Scoring pathologies hépatiques auto-immunes

Points à retenir

Hépatite auto immune

Score simplifié de diagnostic avec une composante histologique

Histologie « typique » = hépatite d'interface + rosettes + emperipolèse

Histologie compatible = hépatite d'interface

Ces signes « diagnostiques » ne sont ni spécifiques , ni très sensibles

Evaluation de l'activité histologique résiduelle après rémission biologique sous traitement

Grade d'activité suivant Ishak

CBP (pronostic)

Stade de Ludwig / Score FBI / Stade suivant le système japonais (Nakanuma)

CSP (pronostic)

Stade de Ludwig/ Stade suivant le système japonais (Nakanuma)

Utiliser un score en accord avec les cliniciens

Le score est à rajouter à l'évaluation et l'analyse de toutes les lésions (diagnostiques, pronostiques)