

Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

Date de création du document

2011-2012

Sommaire

1	Adaptation cellulaire et tissulaire	6
1.1	Atrophie (hypotrophie).....	6
1.2	Hypertrophie.....	6
1.3	Aplasie et hypoplasie.....	7
1.4	Hyperplasie.....	7
1.5	Métaplasie	8
1.6	Dystrophie	9
2	Mort cellulaire et tissulaire.....	9
2.1	Dégénérescence cellulaire	10
2.2	Nécrose cellulaire	11
2.2.1	Causes de la nécrose.....	11
2.2.2	Aspects de la nécrose.....	11
2.2.3	Evolution de la nécrose	13
2.2.4	Physiopathologie, mécanismes biochimiques généraux.....	13
2.3	Apoptose.....	14
2.3.1	Circonstances d'apparition.....	15
2.3.2	Aspects de l'apoptose.....	16
2.3.3	Evolution	16
3	Accumulation de pigments et de substances	17
3.1	Stéatose hépatocytaire	17
3.1.1	Causes.....	17
3.1.2	Macroscopie	17
3.1.3	Histologie	18
3.1.4	Macroscopie	18
3.1.5	Histologie	19
3.1.6	Causes.....	19
3.2	Cholestase.....	19
3.2.1	Macroscopie	19
3.2.2	Histologie	19
3.2.3	Causes.....	19
3.3	Calcifications.....	20
3.4	Hémosidérose	22
3.4.1	Caractéristiques histologiques	22
3.4.2	Hémosidérose généralisée	23
3.4.3	Hémosidérose généralisées secondaires	23

3.5	Maladies de surcharge lysosomiale	24
4	Pathologie des substances intercellulaires.....	24
4.1	Amylose.....	24
4.1.1	Amyloses généralisées.....	26
5	Lésions liées au vieillissement	27
5.1	Vieillissement cellulaire	27
5.2	Aspects morphologiques du vieillissement des organes.....	28

OBJECTIFS

- Savoir définir les termes suivants : homéostasie, lésion, adaptation cellulaire.
- Savoir définir et donner des exemples pour les termes suivants : atrophie, hypertrophie, aplasie, hypoplasie, hyperplasie, métaplasie.
- Savoir définir et donner des exemples de nécrose.
- Savoir définir et donner des exemples d'apoptose.
- Savoir définir la stéatose. Connaître les aspects macroscopiques et microscopiques de la stéatose.
- Savoir définir la cholestase. Connaître les aspects macroscopiques, microscopiques et les causes de la cholestase.
- Savoir donner des exemples de calcifications.
- Savoir définir l'hémossidérose. Connaître les caractéristiques microscopiques et les étiologies principales de l'hémossidérose.
- Savoir définir l'amylose. Connaître les caractéristiques microscopiques et les différents types d'amylose.

PREAMBULE

L'homéostasie normale est assurée par les capacités d'adaptation cellulaire à des modifications physiologiques normales. Lorsque l'environnement cellulaire ou tissulaire est modifié, par des exigences physiologiques plus importantes ou des circonstances pathologiques, il existe des possibilités d'adaptation cellulaire et tissulaire, avec un nouvel équilibre, préservant la viabilité des cellules et permettant leur fonctionnement dans ce nouvel environnement.

Ces réponses adaptatives peuvent se traduire par :

- une augmentation du nombre de cellules, appelée hyperplasie ;
- une augmentation de la taille de la cellule, appelée hypertrophie ;
- une hypoplasie, une atrophie, une métaplasie...

Ces phénomènes peuvent être réversibles lors du retour aux conditions antérieures, mais si les limites de la réponse adaptative sont dépassées, ou que celle-ci est impossible, on observe alors des lésions irréversibles, avec apparition de la mort de la cellule par nécrose ou par apoptose, selon les circonstances (tableau 2.1).

Tableau 2.1: Réponses cellulaires à une agression

Tableau 2.1 Réponses cellulaires à une agression	
Nature et gravité de l'agression	Réponse cellulaire
Modifications des stimuli physiologiques	Adaptation cellulaire
– augmentation des besoins, des stimuli de trophicité (ex : facteurs de croissance, hormones)	– hyperplasie, hypertrophie
– carence nutritionnelle, diminution des stimuli	– atrophie
– irritation chronique, chimique ou physique	– métaplasie
Diminution apport O ₂ ; agression chimique ; infection microbienne	Lésion cellulaire
– aiguë et résolutive	– lésion aiguë réversible
– progressive et sévère (y compris lésion de l'ADN)	– lésion irréversible : mort cellulaire, nécrose ou apoptose
– agression légère prolongée	– altérations des organites intracellulaires
Altérations métaboliques, génétiques ou acquises	Accumulations intracellulaires, calcifications
Allongement de la vie avec agressions subléthales répétées	Viellissement cellulaire

Une lésion est constituée par toute altération morphologique d'un élément vivant décelable par un quelconque moyen d'observation, dans un viscère, un tissu, une cellule, un organite, un constituant moléculaire. Elle représente la cause ou la conséquence d'un processus morbide.

Les lésions sont observables à différentes échelles :

- à l'œil nu : pour les études macroscopiques ;
- en microscopie photonique pour les études histologiques ;
- en microscopie électronique pour les études ultrastructurales.

Les causes des lésions, et donc potentiellement de la mort cellulaire, sont multiples :

- agression physique (trauma, chaleur) ou chimique (toxique, caustique) ;
- trophiques (vasculaires, nerveuses) ;
- métaboliques ;
- infectieuses ;
- immunologiques ;
- cancéreuses.

Des anomalies du métabolisme cellulaire peuvent être à l'origine d'une accumulation anormale de substances variées, parfois d'un pigment, normalement absentes ou présentes, seulement en petites quantités. Elles peuvent être génétiques ou acquises et à l'origine de pathologies locales (stéatose, cholestase) ou générales (hémochromatose, maladies de surcharges lysosomiales).

Le vieillissement cellulaire est responsable de lésions tissulaires aboutissant à la sénescence et à la mort.

1 ADAPTATION CELLULAIRE ET TISSULAIRE

Lors de modifications durables de l'environnement, la cellule peut s'adapter, ce qui conduit à des transformations structurales de la cellule ou de certains de ses constituants.

Les principales réponses adaptatives d'une cellule et d'un tissu sont l'atrophie (ou hypotrophie), l'hypertrophie, l'hypoplasie et l'aplasie, l'hyperplasie, la métaplasie, et la dystrophie.

1.1 Atrophie (hypotrophie)

Définitions

L'atrophie cellulaire est la diminution de la masse fonctionnelle d'une cellule habituellement liée à une diminution de son activité.

Elle se traduit par une diminution du volume cellulaire en rapport avec une diminution du nombre et de la taille des constituants normaux de la cellule (ex : myofibrilles).

L'atrophie d'un tissu ou d'un organe est due à l'atrophie cellulaire et/ou à la diminution du nombre des cellules.

Conditions d'apparition, exemples

- Atrophie physiologique : elle est liée le plus souvent à une involution hormonale : atrophie du thymus après la puberté, atrophie des ovaires et de l'endomètre après la ménopause.
- Atrophie pathologique : une atrophie musculaire peut être observée après dénervation, ou lors de l'immobilisation prolongée d'un membre, rapidement régressive à la reprise de l'activité. Une atrophie cérébrale peut apparaître lors du vieillissement.

1.2 Hypertrophie

Définitions

- L'hypertrophie cellulaire est une augmentation réversible de la taille d'une cellule en rapport avec une augmentation de la taille et du nombre de ses constituants. Cette hypertrophie va habituellement de pair avec une augmentation des stimuli et de l'activité de la cellule.
- L'hypertrophie tissulaire est une augmentation du volume d'un tissu ou d'un organe, liée soit à une hypertrophie cellulaire, soit à une hyperplasie, soit aux deux à la fois.

Conditions d'apparition, exemples

L'hypertrophie relève de deux mécanismes :

- augmentation de l'activité mécanique ou métabolique de la cellule : hypertrophie cardiaque par hypertrophie des cellules myocardiques (réponse à une surcharge de pression ou de volume, et impossibilité pour les cellules musculaires de se multiplier), hypertrophie des muscles squelettiques du sportif ;

- stimulation hormonale accrue : hypertrophie musculaire lisse du myomètre au cours de la grossesse sous l'effet des œstrogènes, hypertrophie mammaire lors de la lactation sous l'effet de la prolactine et des œstrogènes, hypertrophie thyroïdienne par hypersécrétion d'hormone thyroïdienne.

L'hypertrophie est à distinguer d'autres causes d'augmentation de la taille d'un organe, liée à la dilatation de cavités ou à l'accumulation d'un tissu interstitiel fibreux, lipomateux ou d'une substance anormale comme l'amylose (ex : lipomatose pancréatique, gliose cérébrale, amylose cardiaque). Ces modifications du tissu interstitiel peuvent masquer une réelle atrophie (ex : lipomatose musculaire).

1.3 Aplasie et hypoplasie

Définitions

- L'aplasie est l'absence d'un organe provoquée par l'absence de développement de son ébauche embryonnaire, et par extension, l'arrêt transitoire ou définitif de la multiplication cellulaire dans un tissu qui devrait normalement se renouveler en permanence.
- L'hypoplasie est un développement embryologique anormal d'un viscère ou d'une partie d'un viscère aboutissant à un organe fonctionnel mais trop petit, et par extension le développement insuffisant d'un tissu lorsque les stimuli assurant sa trophicité normale diminuent ou cessent.

Conditions d'apparition, exemples

Une aplasie ou une hypoplasie de la moelle hématopoïétique apparaît après action des radiations ionisantes, une hypoplasie endométriale et testiculaire se produit au cours de la sénescence (de pair avec une atrophie).

1.4 Hyperplasie

Définitions

L'hyperplasie est l'augmentation anormale du nombre de cellules d'un tissu ou d'un organe, sans modification de l'architecture, résultant habituellement en l'augmentation de volume du tissu ou de l'organe concerné. Elle est habituellement témoin d'une hyperactivité fonctionnelle.

Elle est souvent associée à une hypertrophie cellulaire, avec laquelle elle partage des causes communes.

Conditions d'apparition, exemples

Elle survient surtout dans les tissus capables de renouvellement (épiderme, épithélium intestinal, parenchyme hépatique) et ne s'observe pas dans les tissus à renouvellement lents ou stables (myocarde, muscle squelettique, tissu neuronal).

- *Hyperplasie physiologique*, par exemple hyperplasie compensatrice d'un organe après chirurgie (hyperplasie compensatrice du foie après hépatectomie partielle, hyperplasie rénale compensatrice après néphrectomie controlatérale) ou hyperplasie mammaire par stimulation hormonale au cours de la grossesse.

- *Hyperplasie pathologique*, par exemple hyperplasie surrénalienne au cours d'un hypercorticisme hypophysaire.

1.5 Métaplasie

Définition

La métaplasie est une anomalie acquise résultant de la transformation d'un tissu normal en un autre tissu normal, de structure et de fonctions différentes, normal quant à son architecture, mais anormal quant à sa localisation.

Conditions d'apparition, exemples

Elle intéresse surtout les tissus épithéliaux, particulièrement les muqueuses, et s'observe aussi dans les tissus conjonctifs. La métaplasie peut être physiologique ou pathologique.

- *physiologique*, métaplasie déciduale du chorion cytogène de l'endomètre ;
- *pathologique*, le plus souvent, secondaire à une cause toxique, chimique, hormonale ou inflammatoire. La nouvelle différenciation se fait le plus souvent par une « reprogrammation » des cellules souches sous l'effet de signaux induits par des cytokines, facteurs de croissance et constituants de la matrice extra-cellulaire dans l'environnement de la cellule souche. On peut ainsi observer :
 - une métaplasie malpighienne d'un revêtement cylindrique dans les bronches ou l'endocol utérin (figure 2.1) ;
 - une métaplasie intestinale d'une muqueuse gastrique (figure 2.2) ;
 - une métaplasie glandulaire d'un épithélium malpighien (œsophage de Barrett) (figure 2.3) ;
 - une métaplasie idrosadénoïde (sudoripare) des canaux galactophores ;
 - une métaplasie osseuse du cartilage, dans les bronches, le larynx, la trachée

Figure 2.1 : Métaplasie malpighienne endocervicale (HES)

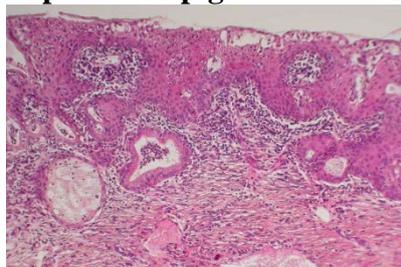


Figure 2.2 : Gastrite atrophique de Biermer : métaplasie intestinale (flèches) (HES)

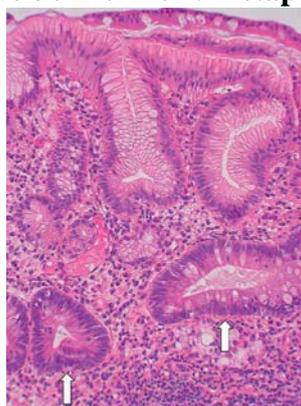
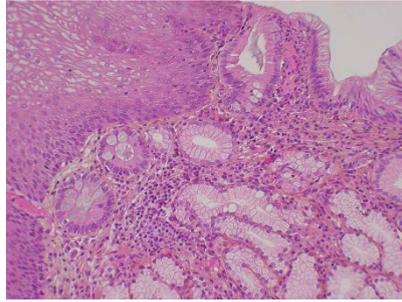


Figure 2.3 : Métaplasie intestinale et gastrique au niveau de lésions d'endobranchyœsophage (HES)



1.6 Dystrophie

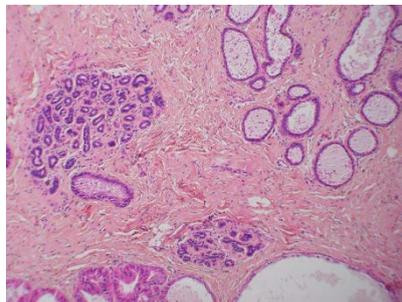
Définition

La dystrophie désigne toute altération cellulaire ou tissulaire acquise, liée à un « trouble nutritionnel » (vasculaire, hormonal, nerveux, métabolique).

Conditions d'apparition, exemples

La dystrophie d'un organe peut combiner par exemple les lésions d'atrophie, d'hypertrophie et de métaplasie. La dystrophie fibrokystique du sein constitue un bon exemple de cette complexité. L'architecture de l'organe est globalement préservée. On trouve côte à côte des lésions d'atrophie des canaux galactophores, des territoires de régénération, parfois une métaplasie idrosadénoïde canalaire et une fibrose interstitielle (figure 2.4).

Figure 2.4 : Dystrophie mammaire, associant fibrose, dilatation des canaux galactophores et métaplasie idrosadénoïde (HES)



2 MORT CELLULAIRE ET TISSULAIRE

La réponse cellulaire à une agression dépend du type de l'agression, de sa durée et de sa sévérité. Les conséquences sur la cellule dépendent de son type, de son état et de ses capacités d'adaptation.

Dans la cellule quatre systèmes sont particulièrement vulnérables aux agressions et liés entre eux : le maintien de l'intégrité des membranes cellulaires, la respiration aérobie, les synthèses protéiques et la préservation de l'intégrité de l'appareil génétique.

La mort cellulaire est le terme ultime de la lésion cellulaire. On distingue deux types de mort cellulaire : la nécrose et l'apoptose, qui s'opposent sur beaucoup de points.

La nécrose, irréversible, peut être précédée par des lésions de dégénérescence cellulaire, réversibles.

Les différents types de mort cellulaire, nécrose ou apoptose, sont à distinguer de l'autolyse qui est une autodestruction cellulaire ou tissulaire qui survient après la mort ou par défaut de fixation.

2.1 Dégénérescence cellulaire

La nécrose peut être précédée de lésions réversibles, dites lésions dégénératives. Celles-ci, peuvent aussi conduire à un retour à la normale.

Définition

Il s'agit de l'ensemble des lésions élémentaires cellulaires, réversibles, pouvant précéder l'apparition de modifications cellulaires irréversibles correspondant à la nécrose.

Conditions d'apparition, exemples

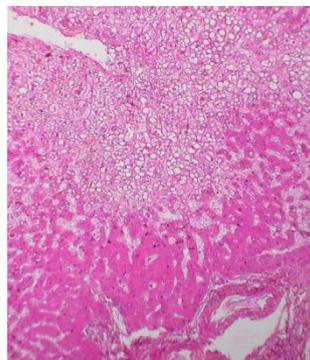
Les causes sont les mêmes que pour la nécrose, et elles sont le plus souvent d'origine hypoxique, métabolique et toxique.

Les lésions sont cytoplasmiques, sans atteinte nucléaire, et ne sont d'abord observables qu'en microscopie électronique : dilatation des organites cellulaires, désagrégation des ribosomes, accumulation de lipides, protéines... En microscopie optique, les modifications sont plus tardives, parfois difficiles à détecter, et correspondent à des lésions plus importantes.

On reconnaît différents types de lésions dégénératives :

- *hydropique*, par œdème intracellulaire, avec clarification et/ou vacuolisation cytoplasmique ;
- *graisseuse*, par impossibilité pour la cellule d'utiliser les triglycérides, par exemple la stéatose hépatique (figure 2.5).

Figure 2.5 : Dégénérescence grasseuse : stéatose hépatocytaire centrolobulaire, au cours de lésions de congestion passive (HES)



Entre la dégénérescence cellulaire et la mort cellulaire, il existe « un point de non-retour » qui semble correspondre à deux modifications mitochondriales visibles en microscopie électronique :

- survenue d'une dilatation brutale, de grande amplitude des mitochondries ;
- apparition de densifications matricielles mitochondriales.

2.2 Nécrose cellulaire

La nécrose est une forme de mort cellulaire et s'oppose en de nombreux points à l'apoptose.

Définition

La nécrose cellulaire désigne les modifications morphologiques irréversibles coïncidant avec la mort cellulaire. Ces modifications touchent aussi bien le noyau que le cytoplasme.

Elles sont observables lorsque la cellule morte reste dans un environnement vivant, et doit donc être distinguée de l'autolyse.

2.2.1 Causes de la nécrose

- Anoxie, en particulier ischémie.
- Agents physiques, trauma mécanique, thermique, radiations.
- Agents chimiques et médicamenteux.
- Agents infectieux : virus, bactéries, champignons, parasites.
- Réactions immunologiques.
- Déséquilibres nutritionnels.

2.2.2 Aspects de la nécrose

Les modifications observables en microscopie optique traduisent la dénaturation protéique et la digestion des organites par les enzymes protéolytiques des lysosomes.

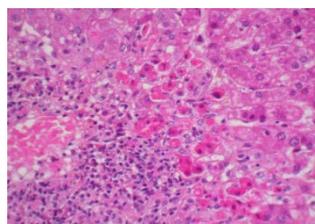
La nécrose n'est manifeste que plusieurs heures après la mort cellulaire.

Nécrose cellulaire

Lésions élémentaires

- Le cytoplasme de la cellule nécrosée est habituellement éosinophile, par diminution de l'ARN cytoplasmique (responsable de la basophilie cytoplasmique) et par augmentation de la liaison de l'éosine aux protéines cytoplasmiques dénaturées (figure 2.6). Il peut être homogène ou vacuolaire (par digestion enzymatique des organites).
- *Les modifications nucléaires* sont constantes et prennent plusieurs formes :
 - pycnose : condensation avec rétraction du noyau et agglutination des amas chromatiniens contre la membrane nucléaire (figure 2.6) ;
 - caryolyse : dissolution nucléaire avec perte des affinités tinctoriales ;
 - caryorrhexis : fragmentation de la masse nucléaire.

Figure 2.6 : Nécrose hépatocytaire, au cours d'une hépatite toxique. Noter l'éosinophilie cytoplasmique, et la pycnose nucléaire (HES)



Nécrose tissulaire

La nécrose cellulaire concerne habituellement des groupes de cellules dans un tissu, soumises aux mêmes agressions, par exemple lors d'un infarctus du myocarde après thrombose coronarienne, d'une nécrose œsophagienne après ingestion de caustiques etc., et non pas des cellules isolées, comme pour l'apoptose.

Les différentes formes de nécrose

- *Nécrose de coagulation*, fréquente, lorsque la dénaturation protéique est l'événement essentiel, comme au cours de l'ischémie (figures 2.7–2.8), des brûlures, de l'action de caustiques (figure 2.9). L'architecture tissulaire est préservée, fantomatique, les cytoplasmes sont éosinophiles et les noyaux pycnotiques ou en caryolyse.
- *Nécrose de liquéfaction*, lorsque la digestion enzymatique domine, comme dans les infections à pyogènes. Elle comporte une perte totale de l'architecture tissulaire.
- *Nécrose caséuse*, caractéristique de la tuberculose. Macroscopiquement, elle rappelle le lait caillé, d'où son nom de caséum (figure 2.10). Histologiquement, on observe un matériel nécrotique grumeleux, éosinophile, sans architecture cellulaire ou tissulaire (figure 2.11).
- *Nécrose gangréneuse* : elle est liée aux effets combinés de l'ischémie et de germes anaérobies.
- *Stéatonécrose* : c'est la nécrose du tissu adipeux (figure 2.12) qui est habituellement observée au cours de la pancréatite aiguë, par libération des enzymes pancréatiques lors de la nécrose du tissu exocrine (lipase). Macroscopiquement, la stéatonécrose a un aspect caractéristique crayeux, blanchâtre.

Figure 2.7 : Aspect macroscopique d'une nécrose ischémique : infarctus rénal récent



Figure 2.8 : Nécrose myocardique ischémique récente : noter l'aspect homogène éosinophile des cytoplasmes et la disparition des noyaux dans la zone nécrosée

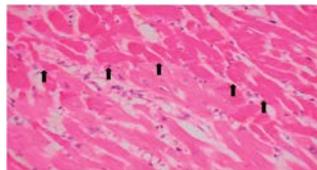


Figure 2.9 : Aspect macroscopique d'une nécrose gastrique d'origine caustique (ingestion d'acide chlorhydrique)



Figure 2.10 : Aspect macroscopique d'une nécrose caséuse ganglionnaire

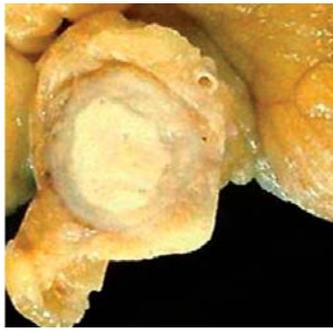


Figure 2.11 : Aspect histologique de la nécrose caséuse, éosinophile, acellulaire, grumeleuse (HES)

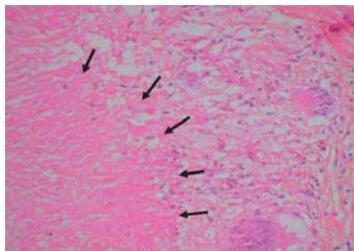
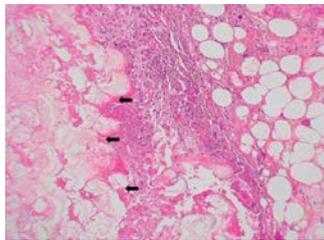


Figure 2.12 : Aspect histologique caractéristique d'une cytotéatonecrose pancréatique au cours d'une pancréatite aiguë (HES)



2.2.3 Evolution de la nécrose

Habituellement la nécrose, quelle qu'elle soit, induit une réaction inflammatoire commune autour des cellules nécrosées, et selon la localisation, l'étendue, et la cause on aboutit soit à une restitution *ad integrum* soit à une cicatrice.

2.2.4 Physiopathologie, mécanismes biochimiques généraux

Quel que soit le facteur déclenchant, plusieurs mécanismes biochimiques sont possibles pour induire l'apparition d'une lésion cellulaire.

Ce n'est que dans certains cas que la cible est parfaitement connue : par exemple, certaines bactéries anaérobies, comme *Clostridium perfringens*, élaborent des phospholipases qui attaquent les phospholipides membranaires.

- *Déplétion en ATP* : produit par phosphorylation oxydative ou glycolyse anaérobie, l'ATP intervient dans les transports membranaires, les synthèses protéiques, la lipogenèse, et les réactions de déacylation/réacylation. Ainsi les cellules à activité glycolytique élevées (hépatocytes) sont avantagées. Une déplétion en ATP et une diminution de sa synthèse sont induites par les agressions ischémiques et toxiques.

- *Oxygène et radicaux libres* : la réduction de l’oxygène moléculaire en eau induit la formation de dérivés oxygénés réactifs, susceptibles de provoquer des lésions. Un déséquilibre entre leur production et leur élimination aboutit au « stress oxydatif ». Certaines agressions, comme les irradiations, participent à la création de radicaux oxygène actifs.
- *Perte de l’homéostasie du calcium* : l’ischémie et certaines toxines provoquent une augmentation précoce de la concentration cytosolique du calcium, qui entraîne une augmentation non spécifique de la perméabilité membranaire et une activation de certaines enzymes qui ont une action délétère, comme les phospholipases, les ATPases, les endonucléases.
- *Anomalies de la perméabilité membranaire* : une atteinte directe est possible par certaines toxines bactériennes, protéines virales, fractions lytiques du complément, produits des lymphocytes cytotoxiques, etc.
- *Lésions mitochondriales irréversibles* : pouvant être induites par une augmentation du calcium, un stress oxydatif, par une destruction des phospholipides, elles sont une clé de la mort cellulaire.

2.3 Apoptose

L’apoptose est une forme de mort cellulaire et s’oppose presque en tous points à la nécrose (tableau 2.2).

Tableau 2.2 : Principaux caractères différentiels de la nécrose et de l’apoptose

Tableau 2.2 Principaux caractères différentiels de la nécrose et de l’apoptose	
Nécrose	Apoptose
Pathologique	Physiologique
« Assassinat »	« Suicide »
Processus passif	Processus actif
Affecte les tissus	Affecte les cellules isolément
Noyau longtemps intact	Atteinte nucléaire +++
Altération des organelles	Organelles intactes
Rupture de la membrane cellulaire	Membrane cellulaire intacte
Inflammation +++	Pas d’inflammation

Définition

L’apoptose est la mort cellulaire programmée.

Nommée ainsi d’après le terme grec « tombé » elle fut individualisée en 1972 pour qualifier la mort cellulaire destinée à éliminer des cellules indésirables.

Elle concerne des *cellules isolées*, et non pas des groupes de cellules comme dans la nécrose.

La mort cellulaire programmée est le plus souvent un mécanisme physiologique de « suicide » cellulaire essentiel au développement, à la maturation, et au renouvellement normal des tissus.

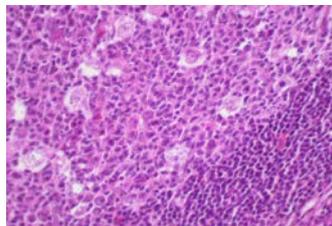
C’est un processus actif nécessitant des signaux d’activation, une transduction de signal, l’expression de gènes et une synthèse protéique.

Elle peut être induite ou prévenue par l’adjonction ou la suppression de stimuli particuliers.

2.3.1 Circonstances d'apparition

- *Physiologique* :
 - au cours de l'organogénèse (neurones) et de la croissance (involution thymique) ;
 - au cours du développement de l'immunité (destruction des lymphocytes T autoréactifs) ;
 - comme mécanisme d'homéostasie dans des tissus où le renouvellement cellulaire est permanent comme les cellules de l'épithélium gastro-intestinal, et les centres germinatifs des ganglions (figure 2.13) ;
 - au cours de l'involution hormono-dépendante chez l'adulte : destruction des cellules endométriales au cours du cycle, régression des lobules mammaires après sevrage ;
 - au cours du vieillissement.

Figure 2.13 : Cellules apoptotiques dans un centre germinatif, phagocytées par les macrophages (corps tingibles) HES



- *Processus pathologiques* :
 - elle intéresse alors des cellules lésées ou des cellules reconnues comme étrangères ou tumorales par les lymphocytes T cytotoxiques ou NK, comme au cours du rejet de greffe, des hépatites virales ;
 - elle peut être induite par des stimuli qui à petites doses entraînent une apoptose, alors qu'à doses élevées ils induisent une nécrose : chaleur, irradiations, chimiothérapies anticancéreuses ;
 - elle est observée dans certains organes lors d'une obstruction canalaire, par exemple dans le pancréas, la parotide, le rein.

Physiopathologie

L'apoptose passe par plusieurs étapes clés. De nombreux moyens de déclenchement sont possibles faisant intervenir des molécules de la famille TNF (Tumor necrosis factor). Puis il y a un stade de contrôle avec l'intervention de systèmes de régulations positifs et négatifs, comportant notamment la famille protéique Bcl-2 (oncogène, inhibiteur de l'apoptose), le gène TP53 (inducteur de l'apoptose, suppresseur de tumeur). Enfin, il y a un stade d'exécution mettant en jeu l'activité des caspases, capables de protéolyse terminale aboutissant à une fragmentation nucléaire rapide et régulière en 300 000 puis 50 000 paires de bases, puis en fragments qui sont des multiples d'un oligonucléosome de 180 paires de bases.

Une dysrégulation de l'apoptose est ainsi considérée comme étant à l'origine de nombreuses maladies

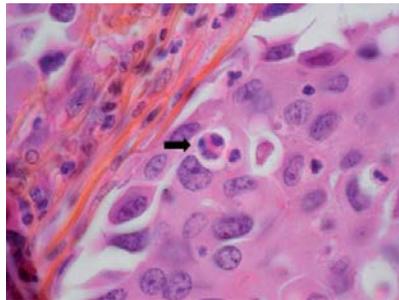
- celles associées à une inhibition de l'apoptose et à une augmentation de la survie cellulaire, où un taux trop bas d'apoptose permet la survie de cellules anormales, dans certains cancers où existe une mutation du gène TP53 par exemple, et certaines maladies auto-immunes, si les lymphocytes autoréactifs ne sont pas supprimés après une réponse immunitaire ;

- celles associées à une apoptose excessive, caractérisées par une perte de cellules normales ou protectrices comme la déplétion lymphocytaire viro-induite du VIH, certaines maladies neurodégénératives (amyotrophie spinale).

2.3.2 Aspects de l'apoptose

La cellule apoptotique apparaît en *microscopie optique* comme une cellule isolée des autres, rétractée, avec un cytoplasme éosinophile, comportant des fragments de chromatine nucléaire dense. À un stade débutant, la chromatine est condensée en périphérie du noyau. L'apoptose est quelquefois difficile à identifier car elle concerne des cellules isolées, ou très peu nombreuses, et n'induit pas de réaction inflammatoire (figure 2.14)

Figure 2.14 : Apoptose au sein d'une prolifération tumorale carcinomateuse (HES)



Les lésions sont mieux visibles, surtout aux stades précoces en microscopie électronique. La chromatine est condensée en périphérie du noyau, le nucléole est le siège d'une désintégration fibrillaire, des granulations éosinophiles apparaissent dans le nucléoplasme. Les organites intracytoplasmiques sont conservés, et les membranes restent très longtemps intactes, au contraire de la nécrose. Les structures de la surface cellulaire disparaissent, par exemple les micro-villosités de sorte que la cellule présente des contours lisses et s'isole des cellules voisines. Le volume cellulaire diminue.

Finalement le noyau et la cellule elle-même se clivent en plusieurs fragments, entourés de membrane plasmique : ce sont les corps apoptotiques.

2.3.3 Evolution

Les cellules apoptotiques ainsi que les corps apoptotiques sont phagocytés par des macrophages ou par des cellules vivantes voisines. La cellule en apoptose est alors progressivement dégradée. Lorsque les cellules apoptotiques siègent dans un épithélium bordant une lumière elles peuvent aussi être éliminées dans la lumière (épithélium intestinal, etc.).

Mise en évidence sur coupes de tissus

Plusieurs méthodes de détection *in situ* peuvent être utilisées : immunohistochimie, pour mettre en évidence la caspase 3 activée, et hybridation *in situ* pour la détection des terminaisons 3'OH au niveau des brisures internucléosomales de l'ADN (méthodes ISEL, *In situ end labelling* et TUNEL, *TdT-mediated dUTP-biotin nick end labelling*).

3 ACCUMULATION DE PIGMENTS ET DE SUBSTANCES

Une anomalie du métabolisme cellulaire peut se traduire par l'accumulation anormale de substances variées, qui peuvent correspondre soit à une substance normalement absente, soit à une substance normalement présente en petites quantités, comme un pigment. Dans certains cas la cellule produit elle-même la substance, et dans d'autres cas elle accumule la substance anormale venue d'ailleurs. On distingue trois mécanismes principaux :

- la substance normale est produite en quantité normale ou augmentée mais le métabolisme n'est pas adapté : stéatose hépatique, cholestase ;
- une substance endogène, normale ou anormale, s'accumule en raison d'anomalies génétiques ou acquises de son métabolisme, de son transport, de son excrétion, etc. Exemples : hémosidérose, déficit en alpha-1 antitrypsine et maladies de surcharge lysosomiales : glycogénoses, gangliosidoses, etc. ;
- une substance exogène anormale s'accumule, par exemple particules de carbone, de silice.

3.1 Stéatose hépatocytaire

Définition

La stéatose ou dégénérescence graisseuse est l'accumulation anormale de triglycérides dans les cellules parenchymateuses. Elle est fréquemment observée dans les hépatocytes, fortement impliqués dans le métabolisme lipidique : stéatose hépatocytaire.

3.1.1 Causes

Elles sont multiples : toxiques (alcool, médicament), nutritionnelles, diabète, obésité, hypoxie, infection (hépatite virale C). Dans les pays développés, sa cause la plus fréquente est l'alcoolisme.

Physiopathologie

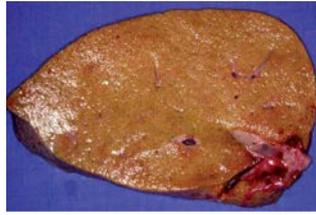
À l'état normal, les acides gras issus du tissu adipeux ou de l'alimentation sont transportés dans les hépatocytes, où ils sont estérifiés en triglycérides, puis convertis en cholestérol ou en phospholipides ou oxydés en corps cétoniques. D'autres acides gras peuvent être synthétisés à partir de l'acétate. La libération des triglycérides par les hépatocytes se fait sous forme de lipoprotéines après leur conjugaison à des apoprotéines.

L'accumulation de triglycérides peut être liée, selon l'étiologie, à une anomalie au niveau de chaque étape métabolique, depuis l'entrée des acides gras jusqu'à leur sortie sous forme de lipoprotéines : l'alcool est un toxique pour les fonctions mitochondriales et microsomiales des hépatocytes, la malnutrition diminue les synthèses d'apoprotéines, l'anoxie inhibe l'oxydation des acides gras, et le jeûne en augmente la mobilisation périphérique.

3.1.2 Macroscopie

Dans les stéatoses importantes, le volume du foie est augmenté, sa consistance est molle, sa couleur est jaune, laissant à la coupe une marque de dépôts graisseux (figure 2.15).

Figure 2.15 : Aspect macroscopique de la stéatose hépatique : le foie est jaune, mou, de taille augmentée

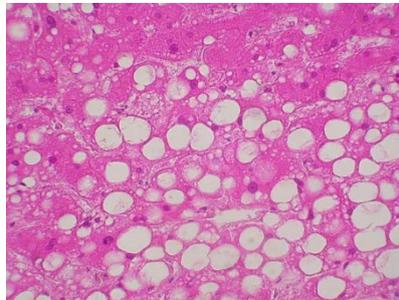


3.1.3 Histologie

Les cytoplasmes des hépatocytes contiennent des vacuoles optiquement vides si les prélèvements ont été colorés après inclusion en paraffine car les triglycérides contenus dans ces vacuoles ont été dissous lors de la technique du prélèvement (passage dans les solvants tels que le toluène). La stéatose peut ainsi se présenter sous deux formes :

- **macrovacuaire**, la plus fréquente, où les gouttelettes de stéatose refoulent le noyau en périphérie de la cellule, et peuvent à l'extrême provoquer une rupture des membranes cellulaires et provoquer la formation de kystes graisseux (figure 2.16) ;
- **microvacuaire**, rare, où le noyau reste central et où les vacuoles, très petites, peuvent être difficiles à voir. Certaines étiologies en sont plus volontiers à l'origine : stéatose aiguë gravidique, stéatose toxique médicamenteuse.

Figure 2.16 : Stéatose hépatocytaire, micro et surtout macrovacuaire (HES)



Pour visualiser les graisses, le prélèvement doit être congelé frais, puis coloré par des techniques spéciales comme le rouge à huile ou le noir Soudan.

La stéatose peut être répartie de façon aléatoire dans le parenchyme hépatique ou siéger préférentiellement dans un territoire fonctionnel, par exemple dans la région centrolobulaire en cas d'hypoxie ou d'intoxication.

Évolution

Les lésions de stéatose sont réversibles à l'arrêt de l'agression.

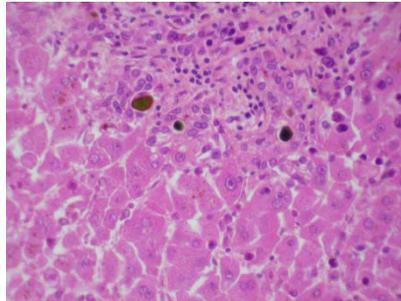
3.1.4 Macroscopie

La cholestase est responsable d'une coloration verte du foie.

3.1.5 Histologie

La cholestase peut se manifester par des amas de bile dans les canalicules inter hépatocytaires, de couleur brun verdâtre sur une coloration par l'HES (figure 2.17), voire dans les canaux biliaires interlobulaires des espaces portes. La bile peut également siéger dans les hépatocytes et les macrophages et peut être difficile à différencier des lipofuschines.

Figure 2.17 : Cholestase intracanaliculaire : pigment brun verdâtre sur l'HES



3.1.6 Causes

La cholestase peut être secondaire à un obstacle sur les voies biliaires comme une lithiase, une tumeur (tumeur primitive des voies biliaires, tumeur pancréatique avec infiltration des voies biliaires) ou à une atteinte hépatocytaire, d'origine toxique, virale.

3.2 Cholestase

Définition

Une cholestase est définie histologiquement comme une accumulation visible de bile dans le tissu hépatique.

Physiopathologie

Elle résulte d'un dysfonctionnement hépatocytaire ou peut être secondaire à un obstacle sur les voies biliaires (intra ou extra-hépatiques).

3.2.1 Macroscopie

La cholestase est responsable d'une coloration verte du foie.

3.2.2 Histologie

La cholestase peut se manifester par des amas de bile dans les canalicules inter hépatocytaires, de couleur brun verdâtre sur une coloration par l'HES (figure 2.17), voire dans les canaux biliaires interlobulaires des espaces portes. La bile peut également siéger dans les hépatocytes et les macrophages et peut être difficile à différencier des lipofuschines.

3.2.3 Causes

La cholestase peut être secondaire à un obstacle sur les voies biliaires comme une lithiase, une tumeur (tumeur primitive des voies biliaires, tumeur pancréatique avec infiltration des voies biliaires) ou à une atteinte hépatocytaire, d'origine toxique, virale.

3.3 Calcifications

Causes

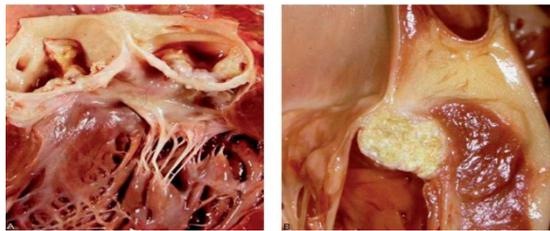
Les dépôts intratissulaires anormaux de calcium s'observent dans deux circonstances :

- *calcifications dystrophiques*, dans les tissus lésés, nécrosés, alors que la calcémie est normale ;
- *calcifications dites métastatiques*, dans les tissus sains à la faveur d'une élévation anormale de la calcémie.

Aspects macroscopiques

L'existence de calcifications se traduit macroscopiquement par une induration et une coloration blanc opaque, pierreuse (figure 2.18).

Figure 2.18 : Aspect macroscopique de calcifications valvulaires, aortique (A) et mitrale (B)



Divers aspects peuvent être réalisés, selon l'abondance et la distribution des précipités :

- « os de sèche » des pachypleurites ;
- « coque » des péricardites calcifiées ;
- « coquille d'œuf », dans l'athérosclérose calcifiée des gros vaisseaux ;
- « pierres », dans les fibromyomes utérins et les adénomes thyroïdiens involutifs calcifiés ;
- « craie » en cas de calcification partielle d'un tubercule caséux ;
- « sable » dans le cas des sympexions prostatiques et des méningiomes psammomateux.

L'existence de ces calcifications est souvent bien mise en évidence par les radiographies.

Aspects histologiques

Sur une coloration par l'HES les dépôts calciques apparaissent denses, amorphes ou finement granulaires bleu-noir ou violacés (figures 2.19, 2.20). Ils sont le plus souvent extra-cellulaires, plus rarement intracellulaires, et alors débutants, surtout observés en microscopie électronique, en particulier dans les mitochondries.

Figure 2.19 : Aspect histologique d'une coupe d'artère coronaire : calcifications (coloration bleutée) dans la plaque d'athérosclérose

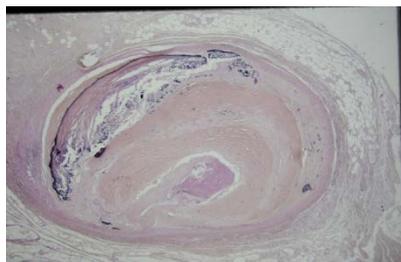
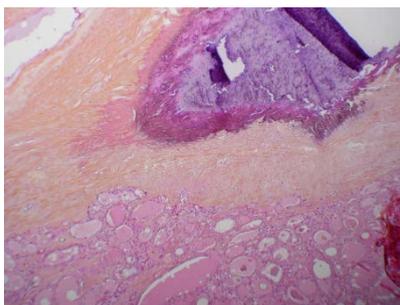


Figure 2.20 : Aspect histologique de calcifications dans un adénome thyroïdien



Ils peuvent s'accompagner d'une réaction macrophagique, type réaction à corps étrangers, voire d'une véritable ostéogénèse métaplasique.

Ils peuvent être mis en évidence par des colorations électives, comme le rouge d'alizarine et la réaction de Von Kossa.

Leur présence en abondance peut nécessiter une décalcification préalable du tissu (chélateurs de calcium, acide) avant réalisation de techniques standards, ou bien l'utilisation de microtomes spéciaux pour objets durs.

Calcifications dystrophiques

Les calcifications peuvent survenir sur les tissus nécrosés, plus particulièrement dans la nécrose caséuse de la tuberculose, la stéatonecrose, les infarctus anciens (myocarde), la « bouillie » athéromateuse (figure 2.19).

Elles peuvent aussi être favorisées par des altérations de la matrice conjonctive, comme dans la médiocalcose observée dans la média des artères au cours de la sénescence, les calcifications des tendons, de la dure-mère, des valves cardiaques (figure 2.18) ou du tissu sous-cutané.

Des calcosphérites, ou psammomes (calcification en strates concentriques) sont observées dans certaines tumeurs (ménigiomes, carcinomes papillaires de la thyroïde ou de l'ovaire).

Des produits de sécrétion protéique accumulés dans des canaux peuvent servir de matrice aux dépôts de sels de calcium et donner naissance à des calculs (pancréas, voies biliaires).

La chondrocalcinose est à l'origine d'arthrites aiguës par précipitation de cristaux de pyrophosphate de calcium.

Calcifications métastatiques

Elles peuvent s'observer au cours d'hypervitaminose D, d'une ostéopathie destructrice (métastases osseuses, myélome), d'une hyperparathyroïdie primaire ou secondaire.

Elles siègent dans le rein, au niveau de l'interstitiel et des cellules tubulaires, dans les poumons, dans les cloisons inter alvéolaires et dans les vaisseaux, le foie et le myocarde.

3.4 Hémosidérose

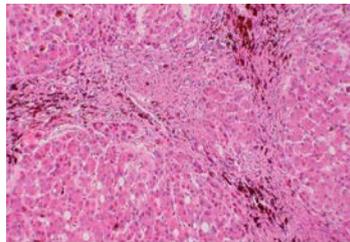
L'hémosidérine est un pigment endogène brun jaunâtre qui dérive de l'hémoglobine. C'est une forme de stockage du fer dans les cellules. L'hémosidérine peut s'accumuler dans l'organisme, localement ou de façon diffuse. La surcharge peut être localisée (évolution d'une lésion hémorragique par exemple) ou diffuse (anomalie génétique du métabolisme du fer par exemple).

On peut aussi observer, rarement, des surcharges en fer *d'origine exogène*, divers tissus pouvant être infiltrés de particules de fer exogène, par exemple le poumon chez des soudeurs à l'arc et les ouvriers des mines de fer. La sidérose pulmonaire est sans conséquences physiopathologiques mais elle est fréquemment associée à une surcharge en silice (silicose), présente aussi dans l'air inhalé.

3.4.1 Caractéristiques histologiques

Sur une coloration par l'HES, les amas d'hémosidérine suffisamment volumineux sont visibles sous l'aspect de granulations brun ocre un peu brillantes (figure 2.21).

Figure 2.21 : Surcharge ferrique hépatique : accumulation d'un pigment brun dans les hépatocytes et la fibrose, au cours d'une hémochromatose



Des réactions sensibles et spécifiques permettent de caractériser le fer ionisé, la plus utilisée étant la réaction de Perl qui colore le fer ionisé en bleu (figure 2.22).

Hémosidérose localisée

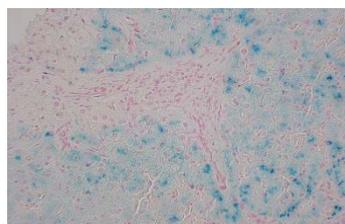
L'accumulation locale de fer peut être liée à une hémorragie macroscopique ou de multiples hémorragies microscopiques.

Quand les hématies sont lysées, les lysosomes des macrophages transforment l'hémoglobine en hémosidérine, en passant par les diverses étapes de pigments intermédiaires (biliverdine, bilirubine), ce qui explique les variations de teinte de la zone traumatisée.

Exemples :

- sidérose du « poumon cardiaque » ;
- cicatrices « tatouées » des infarctus hémorragiques (poumon) ;
- évolution des thromboses.

Figure 2.22 : Hépatose sidérose : la coloration de Perl colore en bleu le fer ionisé



3.4.2 Hémosidérose généralisée

Elle correspond à une augmentation des réserves de fer de l'organisme, aboutissant à une surcharge poly viscérale. Le fer en excès s'accumule dans les macrophages et dans les cellules parenchymateuses. La surcharge peut être visible macroscopiquement si elle est importante, et se traduit alors par une coloration brune des viscères, voire une sensation de dureté et de crissement à la coupe (figure 2.23).

L'hémosidérose généralisée peut être primitive ou secondaire. Plusieurs mécanismes sont possibles :

- accroissement de l'absorption duodénale du fer alimentaire ;
- anomalie de l'utilisation du fer ;
- anémie réfractaire, hémolyses ;
- transfusions sanguines répétées.

Figure 2.23 : Aspect macroscopique d'un foie hémochromatosique : cirrhose et surcharge ferrique massive, avec coloration rouille du foie



3.4.3 Hémosidérose généralisées secondaires

Il s'agit habituellement d'une hémosidérose pure, sans sclérose. Le fer s'accumule dans les phagocytes mononucléés du foie (cellules de Kämpfer), de la rate, de la moelle osseuse, des ganglions lymphatiques et dans les macrophages dispersés dans d'autres organes (peau, pancréas, rein). Lorsque la surcharge augmente, les cellules parenchymateuses peuvent être atteintes (foie, pancréas, cœur, glandes endocrines). La localisation des dépôts peut varier en fonction du mécanisme en cause.

Hémosidérose généralisée primitive ou hémochromatose

C'est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive. L'accumulation de fer dans les cellules parenchymateuses aboutit à leur destruction et à une *fibrose*, en particulier le foie, le pancréas, le cœur, et les glandes endocrines. Les manifestations cliniques résultent surtout de l'atteinte de ces organes. Elles apparaissent pour un stock de fer de 30 à 50 g (10 fois le stock normal).

Foie

Une surcharge ferrique est présente dans les hépatocytes, les cellules de Kämpfer, les macrophages des espaces portes, et s'associe à une fibrose qui aboutit à une cirrhose micronodulaire souvent hypertrophique, de teinte rouille (figure 2.23). Le développement d'un carcinome hépatocellulaire est relativement fréquent.

Pancréas

La sidérose concerne les acini et les îlots de Langeras et s'associe à une fibrose mutilante. L'atteinte pancréatique explique en partie l'apparition d'un diabète insulino-dépendant.

Myocarde

La sidérose concerne les cellules musculaires. Elle conduit à une fibrose à prédominance sous-

endocardique pouvant être à l'origine d'une insuffisance cardiaque.

Glandes endocrines

Toutes peuvent être atteintes. En pratique, elles se manifestent surtout par une insuffisance hormonale

- de la corticosurrénale, qui participe, en particulier, à la mélanodermie ;
- de l'antéhypophyse, spécialement par diminution de l'action gonadotrope. Ceci se traduit chez l'homme par une atteinte testiculaire. Chez la femme, une aménorrhée et une ménopause précoce résultent du même mécanisme.

Peau et muqueuses

Elles présentent une hyperpigmentation spéciale de teinte un peu ardoisée, diffuse ou localisée qui résulte de deux facteurs associés :

- la présence d'hémosidérine dans les histiocytes du derme et dans les cellules épithéliales des glandes sudoripares ;
- une mélanose épidermique, sans prolifération mélanocytaire en rapport avec la stimulation hypophysaire consécutive à l'insuffisance endocrinienne périphérique.

3.5 Maladies de surcharge lysosomiale

Les thésaurismoses lysosomiales sont induites par toute anomalie génétique mettant en jeu une protéine essentielle de la fonction lysosomiale normale (absence d'enzyme, d'activateur enzymatique, de protéine activatrice du substrat). Un métabolite s'accumule alors, et la localisation de l'activité enzymatique normale explique la localisation de la surcharge et donc les manifestations cliniques. Ce trouble métabolique peut concerner le glycogène (glycogénose), les sphingolipides (gangliosidoses GM1 et GM2), les mucopolysaccharides (mucopolysaccharidoses I et II), et les mucolipides.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la surcharge dans les tissus prélevés par biopsie (peau, muscle, rectum). Des colorations appropriées doivent être réalisées, complétées par une étude ultrastructurale, et la mise en évidence de l'anomalie enzymatique par les techniques d'histo-enzymologie. Le diagnostic nécessite une confirmation biochimique.



En savoir plus : « [Les maladies de surcharge](#) ».

4 PATHOLOGIE DES SUBSTANCES INTERCELLULAIRES

4.1 Amylose

L'amylose est une substance protéique pathologique, qui se dépose entre les cellules de divers tissus et organes dans des circonstances très variées, et est responsable d'une grande variété de manifestations cliniques. Elle peut être localisée à un tissu, ou diffuse. Le diagnostic repose sur sa mise en évidence sur les prélèvements anatomopathologiques, par des colorations électives et l'immunohistochimie.

Le terme d'amylose a été introduit par Virchow qui avait constaté une réactivité identique à celle de l'amidon lorsque l'on appliquait sur une tranche de tissu une solution iodée, obtenant alors une coloration jaunâtre, puis bleue après application d'acide sulfurique.

Nature et caractéristiques physiques de la substance amyloïde

L'analyse chimique de la substance amyloïde montre qu'elle est composée à 95 % de protéines fibrillaires, caractéristiques de chaque variété d'amylose, et à 5 % de glycoprotéines, composant P constant quel que soit le type d'amylose. Une quinzaine de formes biochimiques distinctes de protéines amyloïdes sont connues.

Les plus courantes sont :

- la protéine AL (chaîne légère amyloïde), qui provient des plasmocytes et correspond à une chaîne légère d'immunoglobuline ;
- la protéine AA (associée à l'amylose), synthétisée par le foie ;
- la protéine bêta-amyloïde, trouvée dans les lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer ;
- la transthyrétine, protéine normale (amylose sénile) ou mutée (amyloses familiales) ;
- la bêta-2-microglobuline, molécule de classe 1 du CMH ;
- certaines hormones (procalcitonine) peuvent être à l'origine de dépôts amyloïdes.

À l'échelle *ultra-structurale*, presque toutes les amyloses ont les mêmes caractéristiques.

Elles sont formées de fibrilles droites, non branchées de 10 nm de diamètre environ et de longueur variable. Chaque fibrille est formée de deux filaments.

Les chaînes de polypeptides qui les constituent, sont disposées selon le mode de feuillets anti-parallèles β plissés.

Macroscopie

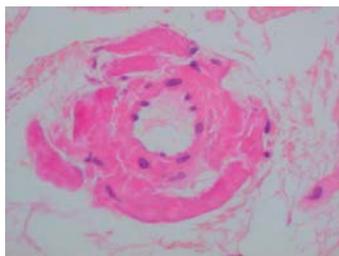
La présence de dépôts amyloïdes s'accompagne, lorsque les dépôts sont abondants, d'une augmentation de volume de l'organe lésé (foie, rate, rein, cœur, langue). Ils peuvent être inapparents, ou responsables d'une infiltration cireuse et ferme, nodulaire ou diffuse, selon les organes et le siège des dépôts. Dans la rate par exemple, l'atteinte peut être nodulaire en « grains de tapioca » (rate sagou) ou diffuse, lardacée. L'aspect macroscopique dépend de la topographie des dépôts.

Histologie

Les dépôts amyloïdes sont extra-cellulaires, et sur une coloration par l'HES, éosinophiles, finement craquelés, siégeant dans le tissu conjonctif commun et les parois vasculaires (figure 2.24).

Ce sont leurs affinités tinctoriales qui caractérisent les dépôts amyloïdes :

Figure 2.24 : Amylose vasculaire : dépôt éosinophile, finement craquelé sur une coloration par l'HES



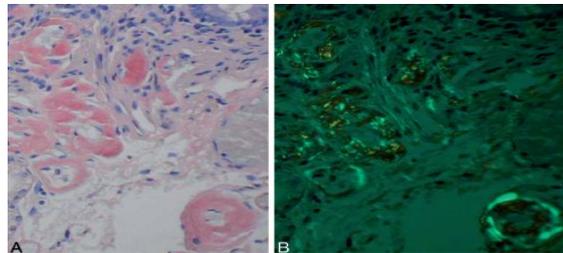
- avec le rouge Congo ils se colorent en rouge groseille et, examinés en lumière polarisée ils donnent lieu à une biréfringence de couleur jaune et verte (figure 2.25) ;
- avec la Thioflavine (T ou S) examinée en lumière ultra-violette, ils émettent une fluorescence jaune-verte.

L'étude immunohistochimique permet aussi d'identifier et de mieux caractériser les dépôts : la fraction constante est facilement identifiée par un anticorps dirigé contre le composant P, et la fraction variable selon la nature du dépôt, par les Ac spécifiques : anti-transsthyréline, protéine AA, -kappa, -lambda, -bêta-2-microglobuline, etc.

Classification

Il faut distinguer les amyloses systémiques généralisées des amyloses localisées dont la signification est habituellement totalement différente.

Figure 2.25 : Mise en évidence de l'amylose par la coloration par le rouge Congo (A), avec examen en lumière polarisée (B)



4.1.1 Amyloses généralisées

Elles peuvent être acquises ou liées à une anomalie génétique et peuvent dans tous les cas être classées selon la nature de la protéine fibrillaire.

Les localisations préférentielles des dépôts amyloïdes sont les organes richement vascularisés, le foie, la rate, les reins, les surrénales, et le tube digestif. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des dépôts dans l'une des localisations, par biopsie rectale, salivaire, voire rénale, musculaire, ou nerveuse. En cas d'amylose généralisée, la biopsie rectale profonde, comportant la sous-muqueuse et ses vaisseaux, permet un diagnostic dans 95 % des cas.

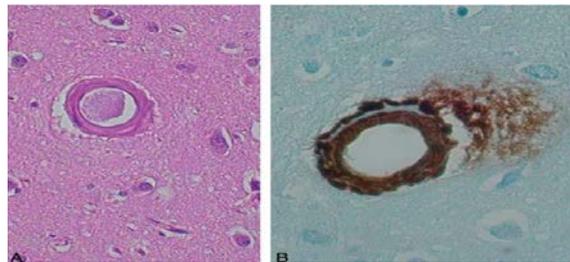
Des entités cliniques différentes sont ainsi individualisées :

- *amylose AL* : la plus fréquente, encore appelée amylose « primitive », par référence aux anciennes classifications purement cliniques, elle est de type AL, parfois liée à un myélome, avec sécrétion de chaînes légères libres, mais plus souvent seulement associée à une sécrétion anormale d'immunoglobulines monoclonales ;
- *amylose AA* : elle est dite « secondaire » à une maladie inflammatoire au long cours. Elle devient plus rare compte tenu des thérapeutiques actuelles, et apparaît maintenant le plus souvent secondaire à une polyarthrite rhumatoïde, plus rarement à une maladie de Crohn, ou une maladie de Hodgkin ;
- *amyloses familiales héréditaires* ; deux formes principales sont observées :
 - maladie périodique, dont les dépôts amyloïdes contiennent la protéine AA, avec dépôts généralisés digestifs, hépatiques, spléniques, rénaux, etc.,
 - « amylose portugaise », dont les dépôts amyloïdes contiennent une transthyréline mutée, et comportent surtout une atteinte nerveuse réalisant une « polyneuropathie amyloïde » ;
- *amylose des hémodialysés* : elle est constituée de dépôts de bêta-2-microglobuline, avec principalement des localisations aux synoviales et aux tendons.

Amyloses localisées

- Elles peuvent prendre un caractère pseudo-tumoral, par exemple dans le larynx, le poumon, la peau, la vessie et la langue. Elles sont souvent constituées de dépôts AL.
- L'amylose cardiaque du sujet âgé est une forme particulière, plus souvent isolée qu'associée à une amylose généralisée, et constituée de transthyrétine non mutée.
- Les amyloses endocriniennes sont caractérisées par des dépôts amyloïdes microscopiques au sein d'une prolifération tumorale endocrine, et font partie du diagnostic : carcinome médullaire de la thyroïde, tumeurs Langerhansiennes du pancréas.
- Les amyloses cérébrales sont observées au cours du vieillissement, de la maladie d'Alzheimer, sont localisées dans les vaisseaux cérébraux, méningés et les plaques séniles. Elles dérivent pour l'essentiel d'une glycoprotéine transmembranaire cérébrale, et non sérique, dite protéine précurseur de l'amylose (APP). L'amylose correspond à un petit fragment de cette molécule désignée sous le nom de protéine β A4 (figure 2.26).

Figure 2.26 : Amylose vasculaire cérébrale, HES (A) et étude immunohistochimique avec un anticorps anti-bêta A4



5 LESIONS LIEES AU VIEILLISSEMENT

Le vieillissement est inscrit dans la vie, il commence dès la conception, se poursuit au cours de la différenciation et de la maturation cellulaire, et aboutit à une perte progressive des capacités fonctionnelles, définissant la sénescence pour se terminer par la mort. Tous les organes sont atteints.

Un processus génétique intervient, la durée de vie d'une espèce étant précise, chez l'homme estimée aux alentours de 120 ans. L'accumulation au fil du temps d'altérations moléculaires y joue également un rôle. C'est le vieillissement cellulaire qui conditionne le vieillissement des organes. L'atteinte de certains systèmes, vasculaire, immunitaire, et neuro-endocrine a des conséquences générales particulièrement importantes dans le vieillissement de l'individu.

Certaines maladies génétiques sont caractérisées par un vieillissement précoce : acrogeria, progeria.

5.1 Vieillissement cellulaire

Deux grands processus semblent être mis en jeu :

- l'horloge génétique déterminée : la façon dont les cellules peuvent comptabiliser leurs divisions fait intervenir plusieurs mécanismes : réplication incomplète de l'extrémité des chromosomes, avec raccourcissement des télomères, et intervention de « gènes de l'horloge biologique » ;

- les facteurs extérieurs, dont le résultat est la sommation de lésions moléculaires, et où intervient l'équilibre entre l'apparition des lésions et les phénomènes de réparation.

De nombreuses *fonctions de la cellule* sont modifiées avec l'âge :

- réduction des fonctions cellulaires : de la phosphorylation oxydative des mitochondries, de la synthèse des acides nucléiques et des protéines de structure, des enzymes, et des récepteurs ;
- accumulation de lésions d'origine oxydative, irréversibles, avec par exemple accumulation de lipofuchsines ;
- réduction des capacités de réparation chromosomique, diminution de la capacité des cellules à se multiplier, accélération de l'apoptose.

Il s'y associe des modifications des *constituants extra-cellulaires* : glycosylation non enzymatique, intervenant sur le collagène par exemple.

5.2 Aspects morphologiques du vieillissement des organes

Tous les organes ne vieillissent pas à la même vitesse. Les organes riches en fibres élastiques sont ceux qui vieillissent le plus vite, la production d'élastase augmentant avec l'âge. Le vieillissement de nombreux organes est caractérisé par une atrophie.

- *Poumons* :
 - destruction des fibres élastiques des alvéoles.
- *Système cardiovasculaire* :
 - calcification et rigidification de la paroi des artères élastiques, fragmentation des lames élastiques et épaississement intimal de la paroi aortique, indépendamment des lésions d'athérosclérose ;
 - dans le cœur : diminution du nombre des cellules myocardiques, des éléments contractiles des cellules, et accumulation de lipofuchsines dans leur cytoplasme, et calcifications des valves aortique et mitrale.
- *Système ostéoarticulaire* :
 - il est presque inéluctable au-delà de 60 ans ;
 - la masse osseuse diminue (ostéoporose) ;
 - les muscles s'atrophient et sont en partie remplacés par du tissu adipeux ;
 - les cartilages articulaires s'altèrent et ne sont plus réparés par les chondrocytes
 - les tendons et les ligaments s'enraidissent sous l'effet de la glycosylation.
- *Reins* :
 - fibrose glomérulaire et interstitielle.
- *Tube digestif* :
 - atrophie progressive des muqueuses avec diminution du potentiel de régénération des cellules épithéliales et diminution d'activité des glandes sécrétrices.

- *Peau :*
 - la répartition des lésions est hétérogène suivant les différentes parties du corps
 - amincissement cutané, surtout par amincissement du derme dont les fibres élastiques se raréfient, et dont le collagène se raréfie et se rigidifie sous l'effet de la glycosylation. La basale épidermique s'aplatit, par diminution des fibres élastiques du derme papillaire ;
 - des rides apparaissent avec diminution du tissu adipeux sous-cutané ;
 - la peau devient sèche, et les sécrétions des glandes sébacées et sudoripares diminuent ;
 - les follicules pileux sont moins nombreux et les mélanocytes se raréfient : blanchiment des cheveux et des poils ;
 - il s'y ajoute les lésions en rapport avec l'exposition aux radiations solaires : élastose, kératose actinique, mélanose de Dubreuilh.

- *Système nerveux central :*
 - au cours du vieillissement normal le poids du cerveau diminue un peu. Les méninges s'épaississent et sont fibreuses, le cortex s'atrophie et les ventricules sont dilatés. Le nombre de neurones diminue dans le cortex et l'hippocampe. Des plaques séniles peuvent s'observer dans l'hippocampe ainsi que des dégénérescences neuro-fibrillaires ;
 - les modifications des enzymes et des neuromédiateurs peuvent avoir un retentissement physiologique sur les réseaux fonctionnels ;
 - la maladie d'Alzheimer n'est pas liée au vieillissement mais sa fréquence augmente avec l'âge.

- *Œil :*
 - la cataracte est une opacité du cristallin et constitue la plus grande cause de perte visuelle et de cécité.