

UE2 : Anatomie Pathologique
Pr. Anne Couvelard (Département de Pathologie, Hôpital Bichat)
Le 18/11/2016 de 13h30 à 14h30
Ronéotypeuse : Emma Fornaro
Ronéoficheuse : Marie Barnabé

Cours n°5 d'anatomie pathologique : Pathologies Métaboliques

La prof a repris du texte du polycopié en ligne (dont le lien est ci-dessous) afin que l'on puisse avoir un cours clair, bien structuré et auquel on puisse se rapporter dans les années ultérieures lorsque l'on étudiera plus en détail les pathologies. Toutes les diapos n'ont pas été détaillées mais le cours est censé nous donner une base solide pour l'ECN (beaucoup de questions se rapportent à ces pathologies → révisez bien ce cours les amis, l'ECN commence...maintenant !).

Polycopié :

http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_2/site/html/1.html

*Collège Français des Pathologistes – Anatomie Pathologique
Livre de pathologie illustrée, Campus Illustré, Elsevier*

- I) Définition d'une pathologie métabolique
- II) Pathologie métabolique des lipides
 - 1) Accumulation de triglycérides
 - Dans les adipocytes : Obésité
 - Dans les hépatocytes : Stéatose
 - 2) Accumulation de cholestérol
 - Intracellulaire : Xanthome ou xanthélasma
 - Extracellulaire : cristaux
 - Athérome
 - 3) Accumulation de lipides complexes
- III) Pathologie métabolique des glucides
 - 1) Diabète
 - 2) Glycogénoses} *Pas à retenir d'après la prof*
- IV) Pathologie métabolique des protéines
 - Amylose +++
- V) Pathologie métabolique des pigments
 - 1) Fer
 - 2) Bile
- VI) Pathologie métabolique du calcium

I) Définition d'une pathologie métabolique

Une anomalie du métabolisme cellulaire (ou pathologie métabolique) peut se traduire par l'**accumulation anormale** (par dépôt) dans les cellules et/ou dans les espaces intercellulaires d'une **substance**. Cette substance peut être endogène ou exogène et est soit normalement présente en petite quantité (pigment par exemple) soit absente à l'état normal. Dans certains cas la cellule produit la substance, dans d'autres cas elle accumule la substance anormale venue d'ailleurs. Il y a donc une **rupture** entre **apport** et **excrétion**, et/ou **synthèse** et **catabolisme**. Ce métabolisme anormal fait que la substance va s'accumuler.

On définit **3 mécanismes** principaux :

- * Une **substance** est **normale** et son **métabolisme inadapté** : **stéatose** (exemple type), cholestase ;
- * Une **substance endogène** est normale ou anormale et **s'accumule** en raison d'**anomalies génétiques** de son transport, de son métabolisme ou de son excrétion : **hémosidérose**, glycogénoses, déficit α 1 antitrypsine ;
- * Une **substance exogène** s'accumule (souvent dans le poumon car on les respire la plupart du temps) : particules de carbone, de silice.

Il existe une **grande variété** de pathologies métaboliques. De nombreux troubles du métabolisme n'ont (en l'absence de complication) pas ou peu de traduction morphologique (pas forcément visibles en imagerie ou sur les biopsies par exemple). Dans la plupart des cas, les manifestations morphologiques sont dues à l'accumulation de substances. Ces **pathologies de surcharge** peuvent concerner le métabolisme des **lipides** (triglycérides \rightarrow stéatose ; cholestérol ; athérome), des **glucides** (glycogénoses), des **protides** (amylose) et des **pigments** (hémosidérose = hémochromatose, cholestase, mélanine). Elles peuvent également concerner le métabolisme d'autres substances telles que le calcium, les porphyrines, les bases puriques... On les classe donc selon la nature du métabolite qui s'accumule. Ce cours va illustrer avec certaines pathologies fréquentes, ces pathologies métaboliques qui sont extrêmement nombreuses, avec des maladies génétiques parfois très rares.

II) Pathologie métabolique des lipides

La pathologie métabolique des lipides est caractérisée par l'accumulation de différents lipides : triglycérides, cholestérol et cholestérides, lipides complexes.

1) Accumulation de triglycérides

Les triglycérides peuvent s'accumuler dans les **adipocytes**.

On a alors une augmentation de la quantité des triglycérides par augmentation du nombre (hyperplasie) ou du volume (hypertrophie) des adipocytes.

Cette accumulation peut être :

- **Diffuse** : la pathologie est l'**obésité**. Elle correspond à un excès de tissu adipeux, dans les territoires profonds et sous-cutanés.
- **Localisée** : il s'agit alors d'une sorte de tumeur que l'on appelle **lipomatose**. Il peut aussi y avoir une involution adipeuse de certains organes déficients (pancréas, thymus, glandes

endocrines, ganglions lymphatiques...) donnant lieu à une lipomatose localisée dans certains organes.

L'exemple type d'accumulation de triglycérides (en dehors des adipocytes) est la **stéatose hépatocytaire**. Ainsi, les triglycérides peuvent également s'accumuler dans les **hépatocytes** (qui n'en contiennent pas ou peu à l'état normal).

➤ **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.

Causes 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 (*un peu compliquée donc la prof n'a pas trop insisté*) : 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 microsomales 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.

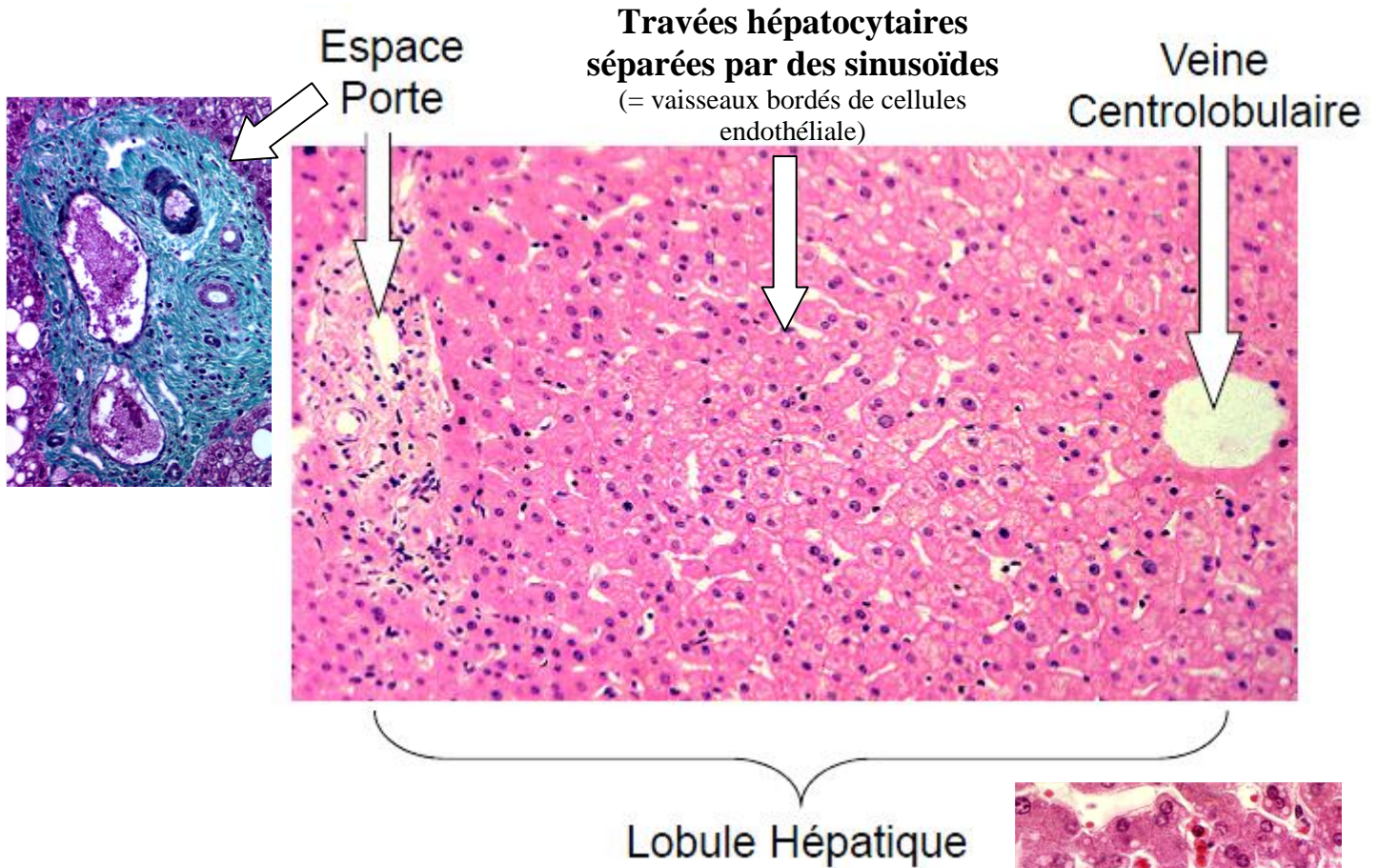
→ En somme : à l'état normal, l'estérification des acides gras en triglycérides a lieu dans les hépatocytes. Lorsque ça se « passe mal » (pathologie), on peut avoir une accumulation de triglycérides qui peut se produire au niveau des différentes étapes métaboliques en fonction de la cause (*c'est ce qu'il faut avoir compris*).

☞ Petit rappel de l'aspect d'un **foie normal** (car on va voir de nombreuses images de parenchyme hépatique dans le cours, illustrant la stéatose, l'amylose, mais également l'hémochromatose ou l'accumulation de pigments biliaires qui peuvent toucher le foie et altérer sa morphologie anatomique ainsi que sa construction histologique cellulaire et tissulaire) :

Le foie a une architecture microscopique particulière avec :

- Des **espaces portes** :
 - Artère hépatique
 - Veine porte
 - Canal biliaire
 - Le tout contenu dans un tissu conjonctif
- Le **lobule** :
 - Travées d'hépatocytes
 - Capillaires sinusoides
 - Autres cellules non hépatocytaires
- La **veine centrolobulaire** au centre

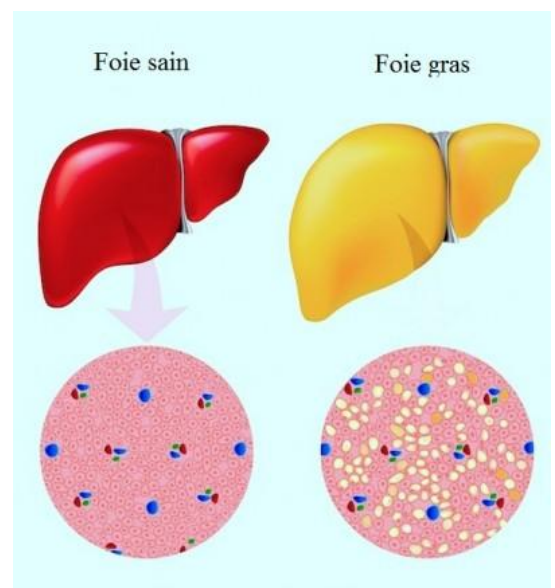
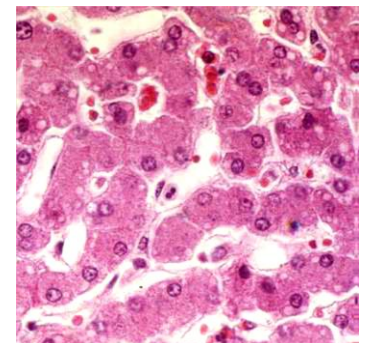
En pratique c'est plus compliqué de s'y retrouver dans le foie :



Hépatocyte : 20 microns de grand axe, structure régulière.

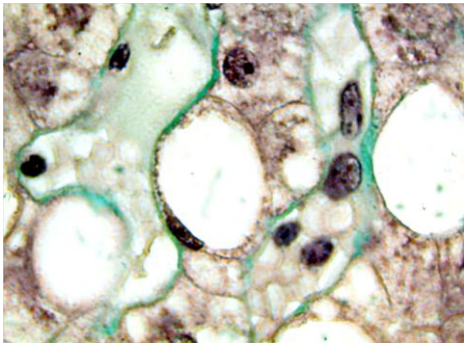
Lors d'une stéatose, le foie présente des aspects particuliers :

- Macroscopiques (*pas visibles si la stéatose est minimale, seulement pour les stéatoses importantes*) : augmenté de volume, pâle, jaunâtre, mou à la palpation, au bord inférieur arrondi (normalement assez tranchant), luisant, et forme des dépôts graisseux à la coupe.
- Histologiques (*différents critères sont évalués pour faire le diagnostic de stéatose*) : formation de vacuoles optiquement vides dans les hépatocytes, de **tailles** différentes, dont on caractérise l'**abondance** (en % : minimale <30%, modérée 30-60%, sévère > 60%) et la **topographie** (diffuse ou systématisée) ce qui va permettre d'affiner le diagnostic.

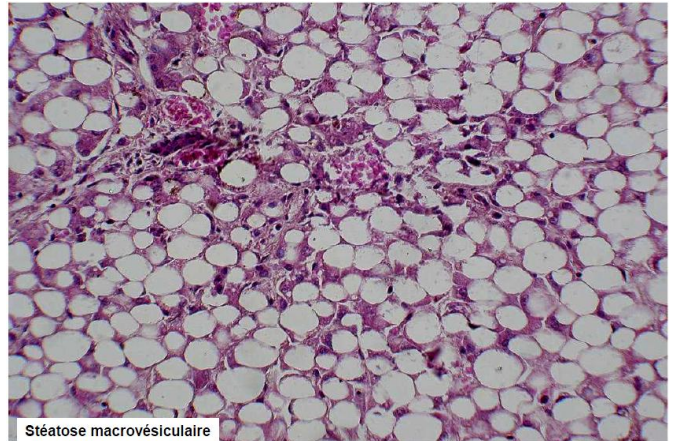


bigstock-Fatty-liver-disease-Alla copia

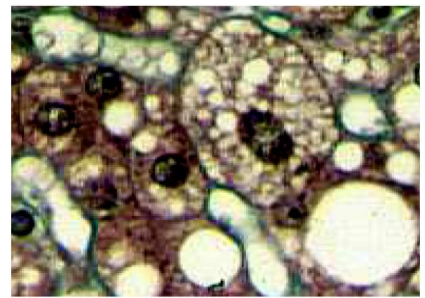
- **Stéatose macro-vacuolaire (= macrovésiculaire)** : les gouttelettes lipidiques fusionnent et forment une grosse vacuole qui repousse le noyau en périphérie.



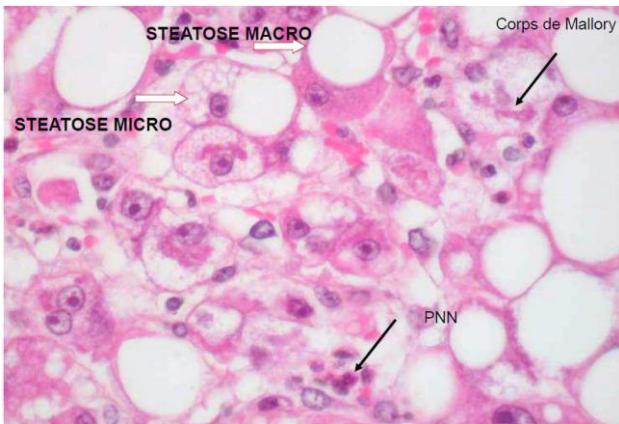
Foie dans lequel on a pratiquement 100% des hépatocytes qui ont une stéatose macrovésiculaire sévère →



- **Stéatose micro-vacuolaire (= micro-vésiculaire)** : les gouttelettes lipidiques ne fusionnent pas et le noyau reste en position centrale.

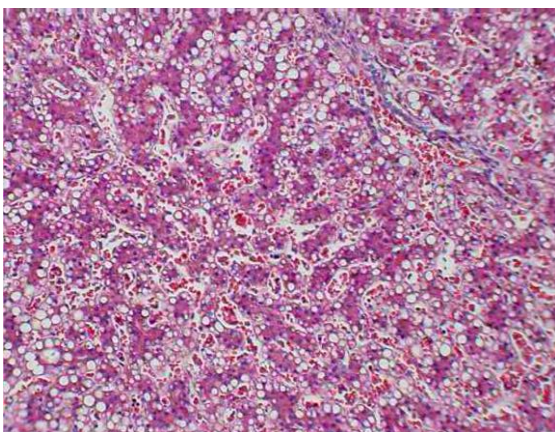


- **Stéatose mixte**, à la fois macro- et micro-vacuolaire.

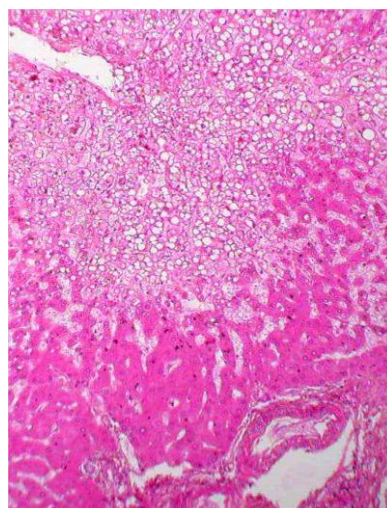


← On est dans une Hépatite alcoolique parce qu'on a de l'inflammation, avec des polynucléaires et de la nécrose hépatocytaire (corps de Mallory). *Certaines cellules comme celle indiquée par la flèche « stéatose Micro » sont même atteintes simultanément de stéatose micro ET macro-vacuolaires.*

- **Stéatose diffuse**



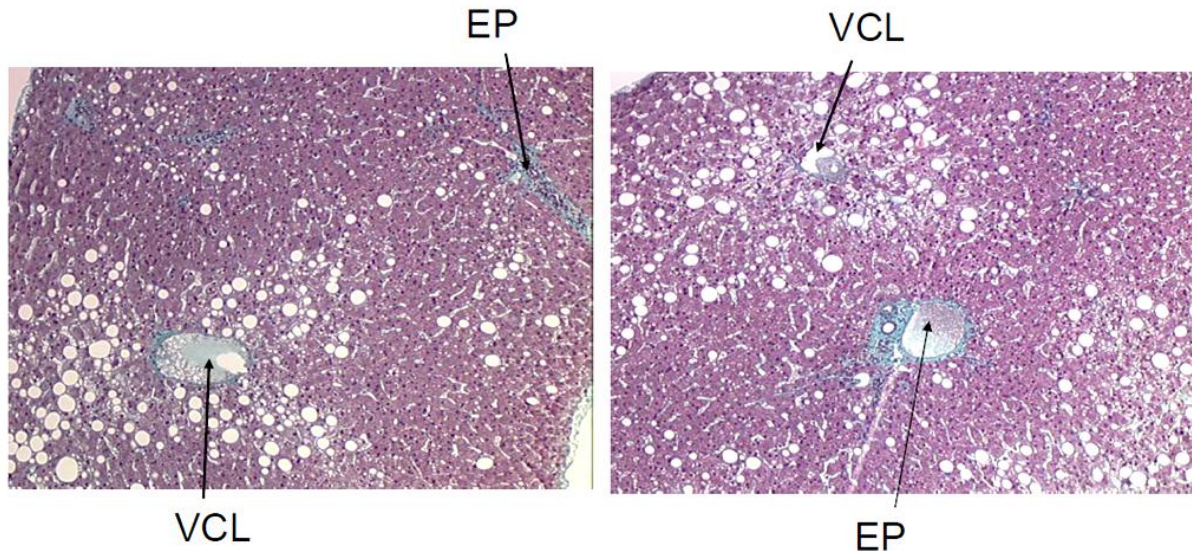
- **Stéatose systématisée**



→ Touche plutôt les hépatocytes de la zone péri-centrolobulaire

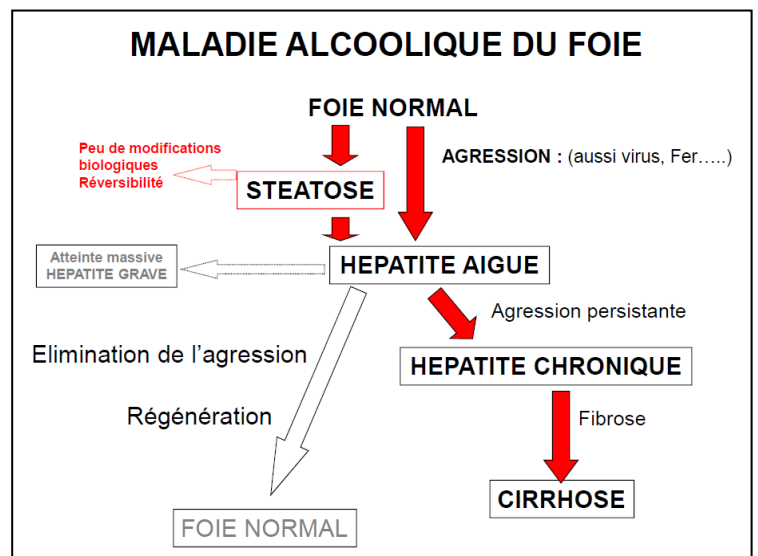
→ Si une stéatose est **diffuse**, elle touche **tous** les **hépatocyte**. Si au contraire elle est **systématisée**, elle ne touche **qu'une zone** dans le tissu.

Certaines stéatoses ont un aspect histologique caractéristique. La **stéatose alcoolique** est le plus souvent macro-vacuolaire, systématisée centrolobulaire (comme ci-dessous).



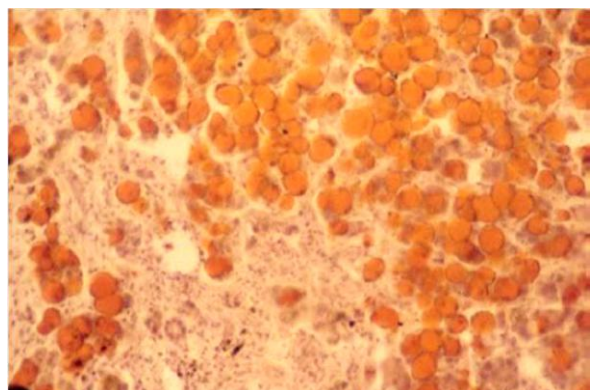
(Beaucoup de « trous » correspondant aux vacuoles lipidiques sont visibles autour de la veine centrolobulaire contrairement à l'espace porte)

Dans la maladie alcoolique du foie, le foie normal subit une agression par l'alcool induisant une stéatose et parfois même directement une hépatite aigüe sans passer par une stéatose. A ce stade de la maladie (stéatose), on constate peu de modifications biologiques et le phénomène pathologique est réversible. De même, si l'hépatite aigüe est prise à temps, le foie a une capacité de régénération importante qui peut permettre un retour à l'état normal (guérison). Au contraire, si la stéatose s'associe à une hépatite aigüe qui dure dans le temps (devient hépatite chronique), on voit apparaître de la fibrose et le phénomène se déplace vers la cirrhose (plus grave).



→ Coloration de la stéatose : **Rouge soudan** ou **huile rouge** (oil red O)

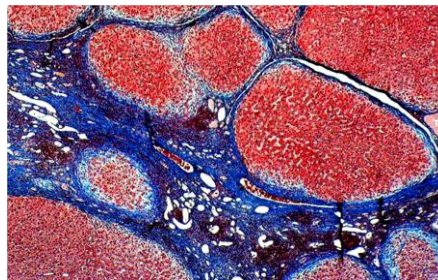
- ✓ Sur tissu avant déshydratation (les solvants dissolvent les graisses)
- ✓ Sur coupe congelée



Il existe un très **grand nombre** de **causes** de stéatose. Néanmoins, les deux grandes causes **principales** sont l'**alcool** (très fréquente) et la **stéatopathie dysmétabolique** chez les patients obèses et/ou diabétiques (fatigue du foie qui ressemble énormément aux lésions macroscopique induites par l'alcool, liée à obésité et/ou au diabète). Les stéatoses peuvent également être causées par une **hépatite virale C**, la prise de **médicaments** (corticoïdes), des **maladies métaboliques génétiques** (Wilson), ou un **foie cardiaque**.

La **Stéatopathie dysmétabolique** = **NAFLD** = Non Alcoholic Fatty Liver Disease (= maladie induisant des dépôts de graisse dans le foie, non liée à l'alcool) est la **manifestation hépatique** du **syndrome métabolique** (obésité, diabète...). Plusieurs étapes peuvent être décrite à travers un spectre lésionnel :

Stéatose (NAFL) ⇒ Stéatopathie (NASH) ⇒ Stéatofibrose ⇒ Cirrhose et (éventuellement) **Cancer**



NAFLD maladie **fréquente** : Prévalence de **17-46%** dans la population adulte des pays occidentaux.

Plus on avance dans la maladie moins cela touche de personnes.

← Cirrhose (aspects macro et micro)

Petit rajout à l'oral de la prof qui est bon à savoir:

Pourquoi les dépôts de lipides dans les tissus sont-ils optiquement vides ?

→ Le processus technique utilisé pour **inclure** un tissu dans un **bloc de paraffine** (qui est très **hydrophobe** donc le tissu doit être vidé de son eau afin de se mélanger à la paraffine) vise à le **déshydrater entièrement** à l'aide de **solvants** : bains d'alcool et de **toluène** pour **dissoudre** les **graisses** (apparition de la graisse comme un « trou » au microscope puisque les graisses sont dissoutes).

2) Accumulation de cholestérol

Le **cholestérol** peut s'accumuler en :

→ **Intracellulaire** : gouttelettes lipidiques multiples, le plus souvent dans des histiocytes/macrophages → **xanthomes** ou **xanthélasma** ; en **rapport** (le plus souvent) **ou non** avec une **hypercholestérolémie**.

Xanthélasma palpébral : petites structures sur les paupières du patient correspondant à des dépôts liés à l'accumulation intracellulaire de cholestérol. Dans le derme, il a des amas cellulaires riches en cholestérol. Les cellules où s'accumulent lipides paraissent plus claires au microscope puisque le toluène dissout les lipides, sauf que comme il s'agit de micro-vacuoles on ne perçoit pas que c'est optiquement vide (trop petit à l'œil) mais on voit un éclaircissement.

Xanthélasma gastrique : découvert par hasard lors d'une fibroscopie gastrique (car n'entraîne aucun symptôme). Dans l'estomac, on voit ces xanthélasma avec des lipophages (= macrophages qui mangent les graisses) chargés de cholestérol.

→ **Extracellulaire** : cas lors d'une inflammation lorsqu'il y a une lyse des cellules (nécroses, pus, hématome, kératine) → libération du cholestérol, qui forme des cristaux de cholestérol entraînant parfois une réaction gigantocellulaire de l'organisme qui reconnaît ces cristaux

comme étrangers (inflammation à corps étranger) et fibrose *si persistance du phénomène inflammatoire*.

→ **Athérome**

3) Accumulation de lipides complexes (la prof est passée très vite sur cette partie)

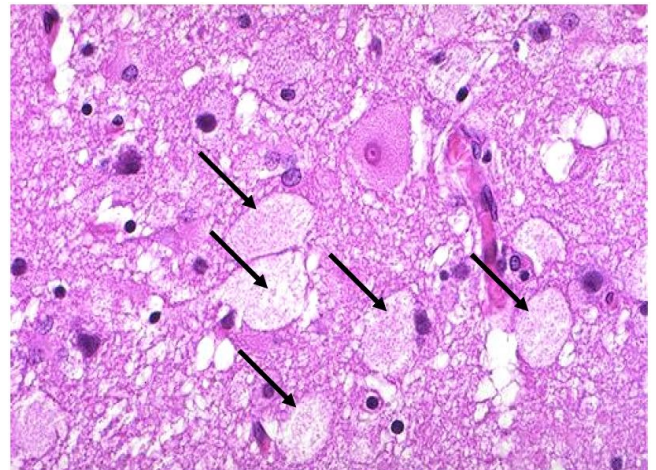
De nombreux types de lipides complexes peuvent s'accumuler dans les cellules. Il s'agit de pathologies liées à des **déficits enzymatiques constitutionnels** (enzymes des lysosomes et peroxysomes). Le substrat de l'enzyme déficiente s'accumule dans les cellules. Ce sont donc des **maladies de surcharge lysosomale** (thésaurismose lysosomale) causées par une **anomalie génétique** mettant en jeu une protéine de la fonction lysosomale.

Extrait du poly en ligne qui résume bien : « 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. »

Exemples de maladies avec dépôts de lipides complexes :

- **Les gangliosidoses** par ex. déficit en hexosaminidase alpha (maladie de Tay-Sachs avec surcharge lipidique dans les neurones), ou beta (maladie de Sandhof)
- **Glycocérébrosidase** : maladie de Gaucher
- **Sphingomyélinase** : maladie de Nieman-Pick

Le diagnostic s'effectue lors d'un constat de surcharge dans les biopsies des tissus touchés (peau, muscle, rectum). On utilise l'histologie, certaines colorations, l'histoenzymologie, la microscopie électronique.



Maladie de Tay Sachs. Surcharge des neurones

III) Pathologie métabolique des glucides

- 1) La grande pathologie des glucides est le **Diabète**.
- 2) Il existe également des **Glycogénoses**, maladies de surcharge d'origine lysosomiale liées à des déficits enzymatiques constitutionnels (souvent génétiques), où le substrat de l'enzyme déficiente s'accumule (même chose que précédemment avec les lipides complexes).

Glycogénoses :

→ **Forme hépatique**

Déficit en glucose-6-phosphatase, par exemple.

→ **Forme myopathique**

Déficit en phosphorylase musculaire, par exemple.

→ **Forme multiviscérale**

Déficit en maltase acide par exemple. Atteinte du cœur, du cerveau, des muscles squelettiques et du foie.

(Je cite la prof : « Franchement, pour ce cours, vous pouvez oublier » → on aime ! C'est jouissif 🙌👍)

IV) Pathologie métabolique des protéines

☞ *Amylose : maladie très importante à connaître et comprendre !!!*

❖ **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.

Il y a donc des **dépôts** tissulaires interstitiels, **intercellulaires** de **tissu ou substance amyloïde** (parfois, il y a tellement de dépôts dans un organe que cela peut étouffer les cellules).

Elle peut être **diffuse/généralisée** ou **localisée/restreinte** à un organe **selon** la **protéine** en cause.

On pose le diagnostic formel par l'étude des prélèvements anatomopathologiques qui va permettre de reconnaître ces dépôts amyloïdes grâce à des colorations électives et à l'immunohistochimie.

Définition : Les amyloses (ou amyloïdoses) sont un ensemble de maladies caractérisées par des **dépôts tissulaires extracellulaires** de **protéines insolubles, fibrillaires**, organisées en feuillets bêta plissés, antiparallèles.

Le diagnostic se fait par la mise en évidence de ces dépôts : le **diagnostic** d'amylose est **histologique**.

Nature et caractéristiques de la substance amyloïde : Dans les amyloses, une protéine normalement soluble va devenir insoluble et former des **agrégats extracellulaires** organisés en **feuillets bêta plissés, antiparallèles** (dépôts d'amylose ou substance amyloïde). Cette protéine rendue **insoluble** car fibrillaire va s'accumuler et former des **fibrilles** par sa configuration en feuillets bêta plissés antiparallèles, **résistantes** aux **protéases** (ce qui participe à son accumulation extracellulaire).

Les dépôts d'amylose sont composés à **95 %** de **protéines fibrillaires**, et à **5 %** de **glycoprotéines** (composant non fibrillaire, que l'on appelle substance P). Certaines amyloses sont des maladies acquises, d'autres sont héréditaires.

La **nature biochimique** de la protéine fibrillaire amyloïde **donne** le **nom** du type d'amylose (exemple : amylose type AL = chaîne légère des immunoglobulines). De nombreuses protéines peuvent être à l'origine de dépôts d'amylose.

Quel que soit le type d'amylose, l'**aspect histologique** est **identique**. Sur le plan morphologique il est ainsi impossible de distinguer les différents types d'amyloses.

Ces dépôts extracellulaires peuvent ne toucher **qu'un** organe (amylose localisée parfois sous forme d'une masse unique) ou **plusieurs organes** (amylose généralisée qui peut mettre en jeu le pronostic vital). Les organes préférentiellement atteints dépendent du type d'amylose.

En fonction du type d'amylose, on a différentes atteintes d'organes, variant en fonction du type de protéine. La symptomatologie dépend des organes atteints et de l'importance des dépôts :

- **rein** : protéinurie, syndrome néphrotique, et insuffisance rénale ;

- **cœur** : insuffisance cardiaque, troubles du rythme et de la conduction ;
- **foie** : cholestase (et à terme si l'évolution est importante, une insuffisance hépatocellulaire) ;
- **nerfs** : neuropathies périphériques ;
- etc.

Résumé

Substance amyloïde:

Elle comporte deux constituants un **composant fibrillaire** (95%) et un **composant non fibrillaire** (glycoprotéine, substance P).

Les fibrilles amyloïdes sont constituées par des molécules protéiques de composition variées mais ayant en commun une **structure β -plissée**.

Modification des **affinités tinctoriales** (colorations spécifiques) et des **propriétés biochimiques** (insoluble, résistance aux protéases)

- ❖ 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**, le **tube digestif**. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des dépôts dans l'une des localisations, par biopsie rectale, salivaire (glandes salivaires accessoires), 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.

Il s'agit d'une biopsie facile d'accès (que ce soit celle de la muqueuse rectale ou celle des glandes salivaires).

Il faut que la biopsie soit réellement profonde car souvent les **dépôts amyloïdes** se font **en profondeur** dans la sous-muqueuse et pas forcément dans la muqueuse seule.

DONC

- **Diagnostic anatomo-clinique des amyloses : +++**
- Par la mise en évidence histologique de la substance amyloïde.
 - En pratique, sur **biopsie de la muqueuse rectale si amylose généralisée**. L'amylose peut être présente dans la muqueuse mais souvent n'est visible que dans la paroi des vaisseaux de la **sous-muqueuse**. Donc la biopsie doit être **profonde**: une biopsie superficielle négative est sans valeur.
 - Aussi: biopsies des glandes salivaires accessoires (se: 85%)
 - En fonction de l'atteinte: biopsie rénale, myocardique (hépatique: contre-indiquée)
- Aspect macroscopique et histologique++++

Bon à savoir : lors du diagnostic d'une amylose qui touche plusieurs organes dont le foie, on ne réalise pas de biopsie hépatique car ce dernier est souvent rigide (suite à l'amylose) et cela présente un risque hémorragique très important. → Pas de biopsie lorsqu'on suspecte une amylose au niveau du foie !

Diagnostic anatomo-pathologique : dépend des différents **organes** pouvant être **atteints** (foie, rein, rate, tube digestif, myocarde, peau, système nerveux...) ainsi que du type d'amylose. Il prend en

compte des **aspects macroscopiques** et des **aspects microscopiques** (assez caractéristiques et facilement interprétables pourvu qu'il y ait beaucoup de dépôts ! Si on se trouve au début de la maladie, il y en a très peu et l'analyse n'est plus si simple : l'amylose apparaît rose sauf que la coloration standard des tissus contient également beaucoup de rose, ce qui rend le peu d'amylose indiscernable à ce niveau d'évolution de la maladie).

→ En **macroscopie** : quand il y a une amylose importante, on observe l'augmentation de volume des organes, qui sont plutôt pâles, fermes et élastiques. A la coupe, ils ont un aspect translucide, un peu cireux.

Exemple (pas à apprendre) :

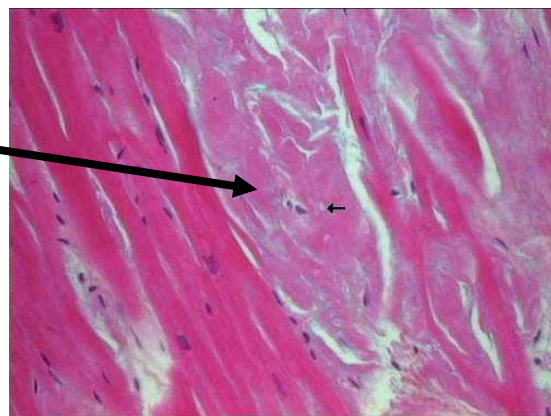
- on a une « rate jambon-cuit » par des dépôts amyloïdes massifs dans la pulpe rouge
- on a une « rate sagou » avec des petits grains translucides lorsque cela atteint la pulpe blanche
- le rein est décrit de couleur vieille ivoire (blanc cassé)
- le cœur a un aspect grisâtre et rigide

→ En **histologie** : Les **dépôts se localisent** très souvent dans les **vaisseaux** (c'est notamment pour cela que la biopsie rectale doit être profonde, pour atteindre les vaisseaux dans la sous-muqueuse) plus précisément sur les **membranes basales des parois vasculaires**. On les trouve également au sein des **parenchymes glandulaires** et sur la **trame conjonctive interstitielle**.

Aspect : En coloration standard, substance faiblement éosinophile (rose), finement craquelée, anhiste, extra cellulaire et sans infiltrat inflammatoire. L'amylose infiltre les vaisseaux des tissus interstitiels et peut comprimer et détruire les éléments fonctionnels du parenchyme.

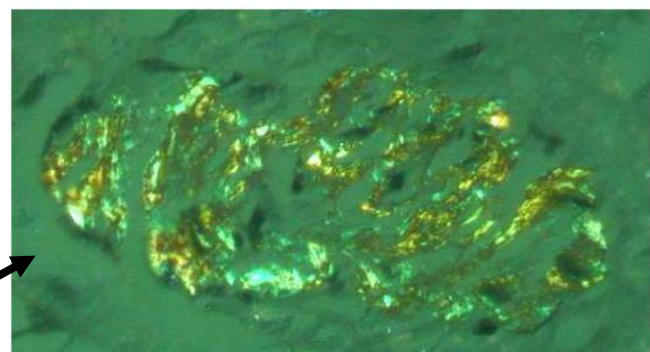
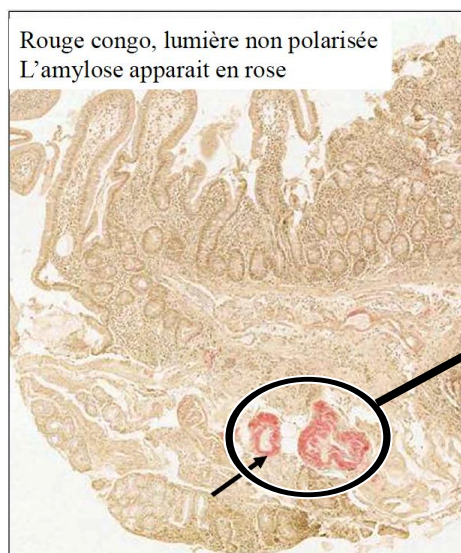
Exemple : Amylose cardiaque ci-contre, les cardiomyocytes sont visibles à gauche puis on voit un amas de substance amyloïde.

→ Donne une insuffisance cardiaque qui peut nécessiter la greffe.



Colorations spéciales :

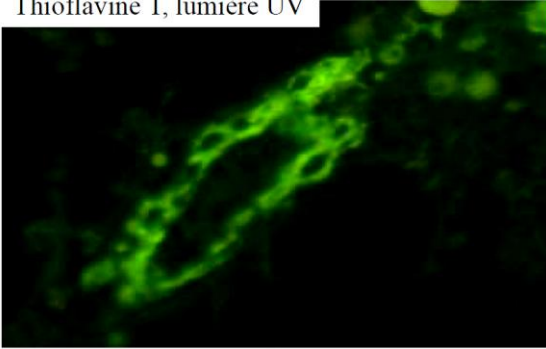
- **Rouge Congo** : apparaît rose ou rouge brique en lumière non polarisée / dichroïsme jaune-vert (biréfringence) en lumière polarisée.



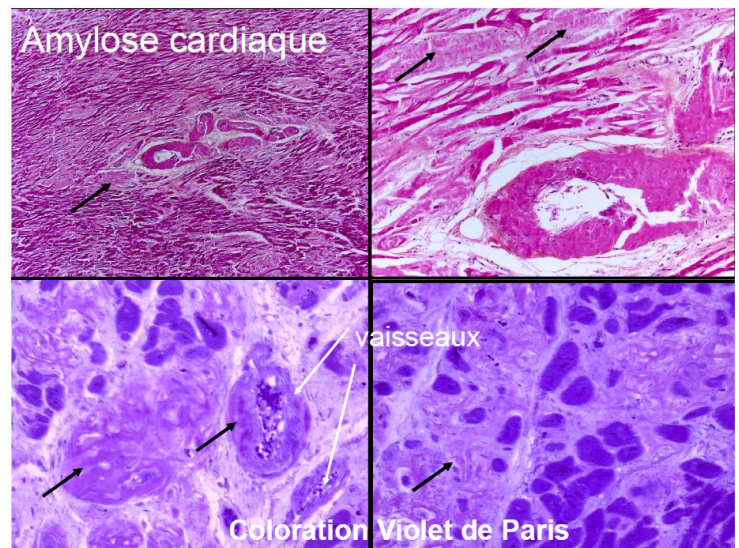
Rouge congo, lumière polarisée pour confirmer

- **Thioflavine T** : fluorescence verte en lumière UV.

Thioflavine T, lumière UV



- **Violet de Paris** : métachromasie pourpre/rose groseille du colorant → colore les cellules en bleu et l'amylose apparaît pourpre / violette.



Exemples d'amyloses (images sur le diapo) :

- **Amylose rénale** touche très souvent les glomérules (beaucoup de vaisseaux)
- **Amylose hépatique** peut aller jusqu'à éliminer totalement les hépatocytes (par étouffement) et à remplacer les travées hépatocytaires : les sinusoides (vaisseaux) sont encerclés non pas de cellules mais d'un dépôt amorphe de tissu amyloïde → insuffisance hépatique sévère, terminale, nécessitant une greffe.

→ **Tropisme péri-vasculaire** ! (à retenir)

On distingue différents types d'amylose en fonction de la protéine en cause.

- **Amylose AL** : la **plus fréquente**, aussi appelée « amylose primitive » (par référence aux anciennes classifications purement cliniques), parfois **liée** à un **myélome** avec sécrétion de chaînes légères libres, mais le plus souvent seulement associée à une **sécrétion anormale d'Immunoglobulines monoclonales** (*en quantité anormale*), qui vont former des structures en feuillets β plissés lorsqu'elles vont s'accumuler dans les tissus.
- **Amylose AA** : elle est dite « secondaire » à une **maladie inflammatoire chronique**. L'inflammation que l'on n'arrive pas à juguler au long cours, entraîne la **sécrétion** d'une **protéine** circulant dans le **sérum** et qui va s'accumuler dans les tissus. Elle devient plus rare compte tenu des thérapeutiques actuelles concernant les maladies inflammatoires chroniques. Elle apparaît maintenant le plus souvent, secondaire à une polyarthrite rhumatoïde, plus rarement à une maladie de Crohn ou à une maladie de Hodgkin.
- **Amyloses familiales héréditaires** : 2 formes principales
 - **Amylose portugaise**, dont les dépôts amyloïdes contiennent une transthyréine mutée, et comportent surtout une atteinte nerveuse réalisant une « polyneuropathie amyloïde »
 - Maladie périodique, dont les dépôts amyloïdes contiennent la protéine AA, avec des dépôts généralisés digestifs, hépatiques, spléniques, rénaux, etc.
- **Amylose des hémodialysés** : elle est constituée de dépôts de β -2-microglobuline, avec principalement des localisations aux synoviales et aux tendons.

→ Le précurseur de la protéine est normal ! C'est quand elle s'accumule et qu'elle forme les protéines amyloïdes en feuillets bêta plissés insolubles, que la situation devient pathologique.

Nom de l'amylose = protéine amyloïde	Synonyme	Précurseur de la protéine (normal)	Généralisée / Localisée	Causes habituelles, maladie apparentée	Principaux organes cibles
AL	Amylose immunoglobulinique	Chaîne légère d'immunoglobuline κ ou λ	G, L	Associée au clone plasmocytaire (au myélome) ou autre hémopathie, ou amylose primitive	Rein, Cœur, SNP (système nerveux périphérique)
AA	Amylose réactionnelle ou inflammatoire	Protéine sérum amyloïde A = amyloïde sérique A (protéine de l'inflammation)	G	Inflammations ou infections chroniques (polyarthrite rhumatoïde, Crohn, fièvre méditerranéenne familiale)	Rein +++
ATTR	Amylose portugaise	Transthyréline mutée (TTR)	G	Génétique (héréditaire), associée à des mutations de la TTR ; Âge avancé, associée à la TTR de type sauvage	SNP, Cœur, Rein
ATTR	Amylose sénile	Transthyréline non mutée	G	Idiopathique (âge avancé)	Cœur, tissus mous, tendons
A β	/	Précurseur de la protéine A β	L	Maladie d'Alzheimer Angiopathie amyloïde cérébrale	Cerveau
A β 2M	Amylose de la dialyse	β 2 microglobuline	G	Insuffisance rénale chronique, hémodialyse chronique	Articulations

L'amylose est une maladie très complexe qui fait intervenir un grand nombre de protéines.

On cherche en premier lieu à poser le diagnostic de l'amylose avant de savoir à quoi elle due (donc avant de trouver la protéine responsable).

On a aujourd'hui des moyens d'identifier la protéine en cause par des Ac (rappel : aspect histologique identique pour toute les amyloses).

Amylose: différentes protéines (> 20)

Protéine normale	Protéine amyloïde
Chaîne légère Ig	AL
Chaîne lourde Ig	AH
Aposérum AA	AA
A β 2M (molécule HLA I)	β 2 microglobuline
Transthyréline	ATTR
β APP (cerveau)	β A4 (alzheimer)
PrPc (cerveau)	PrPsc (maladies à prion)

Donc le type d'amylose (protéine d'origine) est déterminée par immunohistochimie si anticorps disponibles

Un **typage** en **immunohistochimie** de la protéine responsable des dépôts amyloïdes, permet de mieux caractériser ces dépôts :

→ Utilisation d'anticorps spécifiques (pour les amyloses les plus fréquentes)

- Anti-protéine AA (ou SAA)
- Anti-chaîne légère (κ , λ)
- Anti-transthyrétine
- Anti- β 2microglobuline

❖ **Amylose 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.

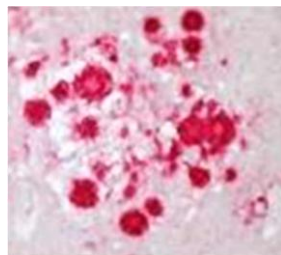
L'amylose cardiaque du sujet âgé est une forme particulière, plus souvent isolée qu'associée à une amylose généralisée, et constituée de Transthyrétine non mutée (*Amylose sénile*).

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.

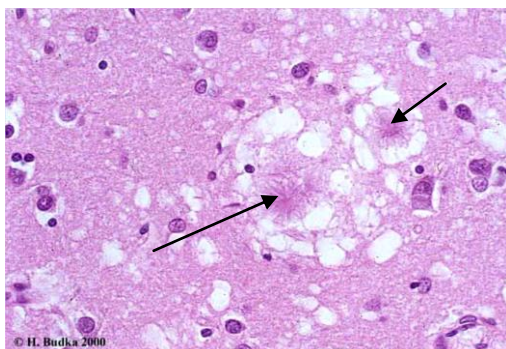
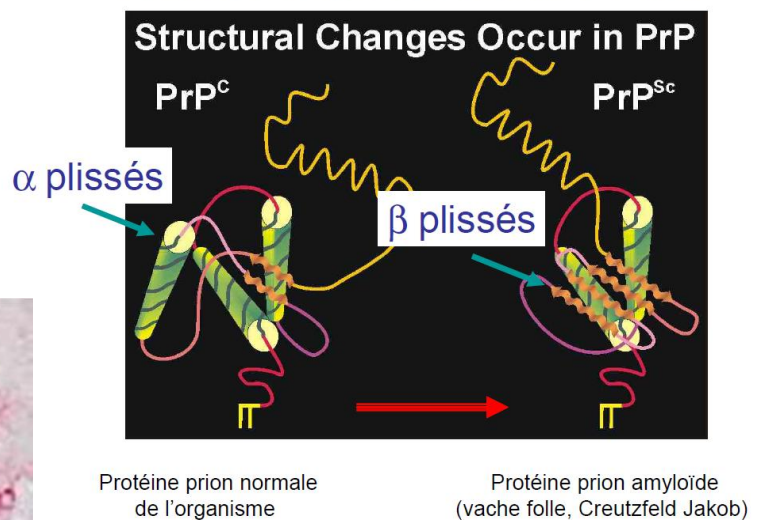
Les **amyloses cérébrales** (plus grand type d'amylose localisée) sont observées au cours du **vieillessement**, de la maladie d'**Alzheimer**, sont localisées dans les **vaisseaux cérébraux**, **méningés** et les **plaques séniles**. Elles dérivent pour l'essentiel d'une glycoprotéine transmembranaire 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.

Exemple : dans la **maladie de Creutzfeldt Jacob** (vache folle), la protéine amyloïde est le **prion PrP** (protéine prion transformée), qui est à l'origine de la formation de feuillets β plissés qui vont former des plaques, reconnues grâce à l'anticorps anti-prion.

Immunohistochimie, AC anti-prion →



Amylose localisée: exemple Prion



← *Plaques florides = centre amyloïde bordé de vacuole de spongiose (fleur)*

L'amylose, points essentiels

- Les amyloses sont un ensemble de maladies caractérisées par des dépôts tissulaires extracellulaires de protéines insolubles, organisées en feuillets bêta plissés, antiparallèles.
- Le diagnostic est histologique et se fait par la mise en évidence de ces dépôts qui sont d'aspect homogène, éosinophile anhiste après coloration d'hématine éosine.
- La positivité de la coloration rouge Congo (rouge avec biréfringence vert-jaune en lumière polarisée) permet d'affirmer le diagnostic d'amylose.
- Le typage de l'amylose peut se faire sur immunohistochimie (tissus fixés) ou immunofluorescence (tissus congelés)

V) Pathologies des pigments

1) Pathologie du fer

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** (lésion hémorragique → accumulation d'hémosidérine au foyer lésionnel par exemple) ou **diffuse** (anomalie génétique du métabolisme du fer).

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.

En bref

- **Hémosidérine :**
Pigment brun-jaunâtre dérivé du FER d'origine sanguine fait d'agrégats de ferritine
- **Hémosidérose :**
 - C'est l'accumulation d'hémosidérine dans un tissu
 - Localisée ou diffuse, primitive ou secondaire

- **Hémosidéroses localisées post-hémorragiques :** les thromboses, les cicatrices post-hémorragiques sont tatouées de grains d'hémosidérine.
- **Hémosidéroses généralisées :**

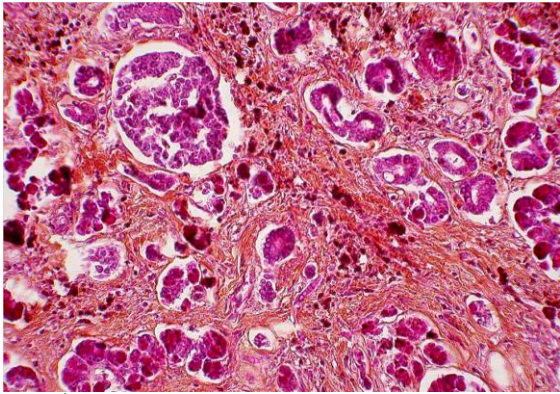
- ❖ L'hémosidérose généralisée **primitive** ou **hémochromatose** : maladie héréditaire à transmission autosomique récessive à pénétrance incomplète, par absorption excessive du fer par le tube digestif. Elle est liée à la mutation du gène HFE (par ex, type 1; mutation C282Y) mais aujourd'hui d'autres gènes mutés sont connus. Elle est relativement **fréquente** (0,2 à 0,8% de la population) et la surcharge en fer est progressive. Elle a une **atteinte poly-viscérale** :



→ Foie : **sidérose** massive et diffuse des hépatocytes, entraînant une **fibrose** qui aboutit à une **cirrhose** micronodulaire avec un risque de développer un **carcinome hépatocellulaire** si on ne traite pas le patient (par saignées). Ce qui détermine la **gravité** de l'**hémochromatose** est l'**atteinte hépatique**.

→ Pancréas : atteinte clinique moins importante que dans le foie, sidérose des acini et des îlots de Langerhans ; fibrose mutilante. Apparition d'un diabète insulino-dépendant.

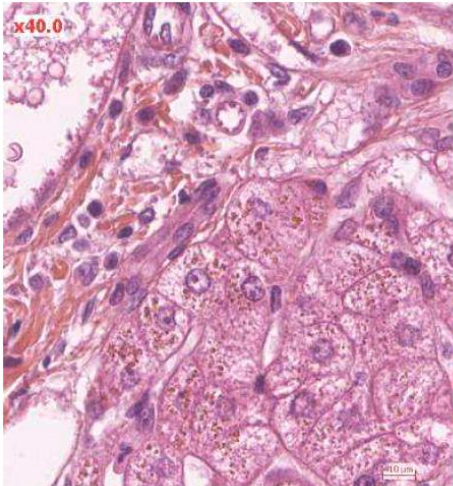
→ myocarde (troubles de la conduction, insuffisance cardiaque), peau et muqueuses (tâches, mélanodermie), glandes endocrines (diabète, insuffisance gonadique), os (ostéoporose)



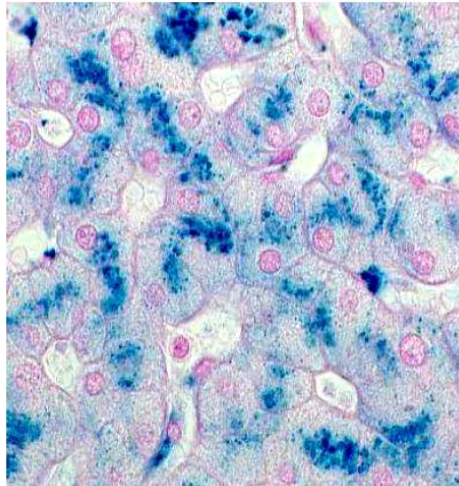
↑ Hémochromatose pancréatique

Diagnostic de l'hémochromatose : **clinique**, **anomalies biologiques** (évaluation de la surcharge en fer par ferritinémie, coefficient de saturation de la transferrine), **recherche mutation C282Y** (ou H63D) homozygote (→ *liée au métabolisme de l'hepcidine notamment*), **biopsie hépatique** avec **dosage** du fer intra hépatique.

Hepcidine = hormone clé : régule l'absorption intestinale du fer (si HFE mutée, insuffisance de sécrétion d'hepcidine et hyperabsorption non régulée du fer).



Granulations hépatocytaires, ocre, réfringentes, de taille variable - HES



Granulations bleutées au pôle canaliculaire des hépatocytes Perls

Histologie : *Mise en évidence histologique du fer* : sans coloration spéciale, les amas d'hemosidérine suffisamment volumineux sont visibles sous l'aspect de **granulations brun-ocre**.

Coloration : des réactions très sensibles et très spécifiques permettent de colorer le **fer ionisé** → **réaction/coloration de Perls** : coloration bleue de Prusse.

La ponction-biopsie hépatique (pas forcément faite pour poser le diagnostic puisqu'on a recours à l'analyse biologique et génétique, mais utile pour rechercher les complications comme la cirrhose) : **confirme** et **quantifie** la **surcharge** en fer (Perls) dans les hépatocytes, cellules de Kupffer et cellules biliaires. Elle permet la **recherche** de **fibrose**, sa quantification, et recherche une **cirrhose** (trichrome, rouge sirius). En cas de cirrhose, on recherche des nodules pauvres en fer (risque de Carcinome Hépatocellulaire).

- ❖ Les hémosidéroses généralisées **secondaires** : après transfusions répétées, anémies hémolytiques... foie : hémosidérine surtout dans cellules de Kupffer, sans fibrose.

Autres surcharges hépatiques en fer

Ceci est pour nous (p'tit cadeau), il faut le garder précieusement et le chérir dans nos cœurs mais ce n'est pas à apprendre pour l'instant (pour ce cours) → donné à titre indicatif en P2

- Hémochromatoses héréditaires
 - (Type 1 lié au gène HFE)
 - Types 2A, 2B, 3 et 4, non liés au gène HFE
- Hémochromatoses néonatales, par alloimmunisation
- Hémosidéroses secondaires associées à des maladies systémiques :
 - Transfusions
 - Maladies du globule rouge (hémolyse...)
 - Anémie des maladies chroniques
- Hémosidéroses associées aux hépatopathies
 - Alcool, hépatite virale C ou NASH
- Absorption alimentaire exagérée en fer

2) Pathologie des pigments biliaires

La **Cholestase** est liée à un **obstacle** sur les **voies biliaires** (lithiase, tumeur) ou à une **atteinte** de l'**hépatocyte** (toxique, virale) qui fait qu'il n'est plus capable de sécréter la bile (qui va s'accumuler). Elle est également possible dans le cas d'une maladie génétique : la **maladie de Gilbert**, ou lors d'une **hémolyse**.

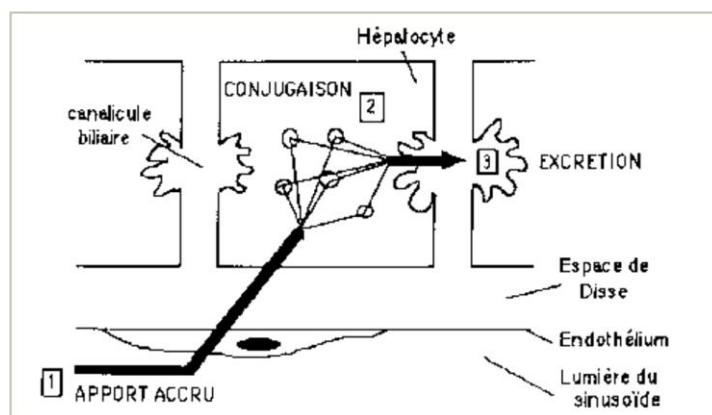
La cholestase histologique est définie par une **accumulation de bile visible** (à la biopsie) dans le tissu hépatique.

Exemples de causes :

- Hémolyse : apport accru (1)
- Maladie de Gilbert : trouble de la conjugaison (2)
- Obstacle sur les voies biliaires, hépatite : trouble de l'excrétion (3)

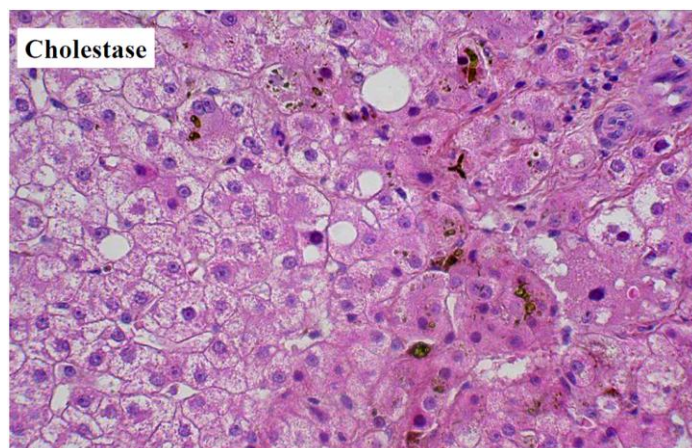
L'accumulation de bile apparaît de couleur **brun-verdâtre** en **coloration standard** (HES). Elle est un peu plus verte que le fer mais y ressemble beaucoup. Il est donc souvent difficile de différencier la bile et le fer en coloration standard (*fer un peu plus ocre et la bile un peu plus verte*).

En revanche, en **coloration de Perls** il y a une nette différence : la **bile** est colorée en **vert** et le fer en bleu.



Cholestase histologique

- **Définition:**
 - Accumulation visible de bile dans le tissu hépatique
- **Macroscopie :**
 - Coloration verte du foie
- **Histologie**
 - Amas de bile dans les hépatocytes ou dans les canalicules inter-hépatocytaires, de couleur brun-verdâtre sur la coloration par HES
 - Vert sur la coloration de Perls



VI) Pathologies du calcium

➤ **Calcifications** (*la prof n'a pas trop insisté là-dessus elle voulait juste nous en parler...*)

Les dépôts anormaux de Calcium ont lieu :

Soit parce que pour un tissu nécrosé inflammatoire, une des façons de se cicatriser passe par le Calcium, la calcémie est normale :

→ **Calcifications dystrophiques**

Soit lors d'une élévation anormale de la calcémie qui fait que le Calcium se répartit / se répand dans l'ensemble des organes :

→ **Calcifications dites métastatiques**

Macroscopie : bien visible, induration (rigidification), couleur blanchâtre, opaque (RX), pierreuse

Histologie : bien visible à l'**hématoxyline-éosine** sous forme de dépôts denses, amorphes ou finement granulaires, bleu-noir ou violacés.

La coloration du niveau de calcification est le **Von Kossa** et le **Rouge d'Alizarine**

Les dépôts sont généralement extracellulaires, plus rarement intracellulaires.

On distingue une réaction à corps étrangers au microscope (présence de cellules de l'inflammation).

Exemples :

- Dystrophie valvulaire avec des valves aortiques complètement calcifiées
- Calcification d'une artère complètement bouchée par l'athérosclérose (aspect bleuté, bien visible en macroscopie)

Les calcifications sont néanmoins très dures à retirer : dures à couper ! Si ce sont des gros bouts de calcification, la calcification va sauter du bloc quand on va essayer de la couper avec la lame → trou dans le bloc si la calcification est trop volumineuse.

Si la calcification d'un tissu est suffisamment appréhendée et analysée sur des coupes, il est possible de mettre le tissu dans une substance qui décalcifie.

Dédicaces :

A la meilleure équipe qui s'interroge encore pour savoir qui va faire zouker Mani : vous êtes le feu qui ne se consume jamais ;) Emma, Julie, Marion, Salma, Marie, Mich-Gab, à quand vous voulez une douche à la BPI ou un passage aux Beaux Arts pour se faire gicler dessus ! ✌️

A la ronéoficheuse de l'ambiance : you touch Barna tralala, my ding ding dong (keur sur toi et en toi, l'amie)

A ma Mani bien évidemment : que le zouk soit avec toi encore pour longtemps ! <3

A ma marraine de P1 Stéphanie, à ses bons conseils et à nos déjeuners remotivants (un gros merci !) 😊

😂 A mon parrain Bastien qui met une ambiance du feu avec sa trompette et dont la photo avec les cordons de capuche dans le nez me fait beaucoup trop rire !

A la Fanf^o : on lève haut les mains (et les verres), vous êtes ouf comme asso et on aime ça !

A Maud qui a toujours les bons mots pour mettre du baume au cœur, un futur médecin du feu que j'admire tout particulièrement <3

A mes très chers, Margaux, Inès, Clément, Cécile, Vincent, pour qui c'est la dernière ligne droite avant « ce dont on ne doit pas prononcer le nom » le 15 décembre... Je croise les doigts et tellement de choses pour vous les gars !!!

A nous tous : P2 maintenant, médecins dans 10 ans ! (Ça nous laisse pas mal de temps pour profiter héhé...)

