

UE2 : Anatomo-pathologie

Pr. Couvelard

Le 15/11/2019, de 11h30 à 12h30

Ronéotypeur : Rémi Derminot

Ronéoficheur : Charlotte Berdah

## Cours n°5 : Pathologies métaboliques

*QCMs corrigés avec la professeure en fin de cours*

*Lien du polycopié : [http://campus.cerimes.fr/anatomiepathologique/enseignement/anapath\\_2/site/html/1.html](http://campus.cerimes.fr/anatomiepathologique/enseignement/anapath_2/site/html/1.html)*

*Le poly est un bon support d'après la prof car les explications sont très claires*

*Les objectifs sont donnés en début de ronéo, les parties importantes se retiennent bien, il s'agit vraiment de retenir les grands principes des pathologies et les méthodes d'observations histologiques*

- I. Définition des pathologies métaboliques**
- II. Pathologie des lipides**
  - A. Accumulation de triglycérides : stéatose**
    - Définition
    - Causes
    - Aspect microscopique
    - Anatomie pathologique
    - Evaluation histologique
  - B. Cholestérol**
  - C. Lipides complexes**
- III. Pathologie des glucides**
- IV. Pathologie des protéines**
  - A. Définition amylose**
  - B. Nature et caractéristiques de la substance amyloïde**
  - C. Diagnostic anatomoclinique des amyloses**
  - D. Différents types d'amyloses**
  - E. Examen immunohistochimique**
- V. Pathologie des pigments**
  - A. Définition**
  - B. Hémochromatose : atteinte poly-viscérale**
  - C. Le fer en histologie**
  - D. Pathologie des pigments biliaires : Cholestase**
  - E. Pathologie du calcium : Calcification**
- VI. QCM**

### Objectifs :

- **Savoir définir la stéatose. Connaître ses aspects macroscopique et microscopique (colorations)**
- **Savoir définir l'amylose. Connaître ses aspects macroscopique et microscopique (colorations). Connaître les principaux types d'amylose**
- **Savoir définir l'hémossidérose. Connaître l'hémochromatose : ses aspects macroscopique et microscopique (colorations)**

## I) Définition d'une pathologie métabolique

Une pathologie métabolique se traduit par **l'accumulation anormale** dans les cellules et/ou dans les espaces intercellulaires d'une **substance endogène ou exogène, normalement présente en petite quantité ou absente**. La cellule produit la substance ou bien l'accumule.

Cette accumulation survient suite à une lésion cellulaire ou tissulaire qui modifie le comportement des cellules, qui vont s'emballer et se mettre à produire des éléments en quantités trop élevées et à les accumuler. (D'autres réactions sont possibles comme la mort cellulaire et tissulaire.)

Les pathologies métaboliques définies ci-dessus n'ont bien souvent ni traductions cliniques ni histologiques, ou du moins pas dans leurs stades précoces. Elles sont donc indétectables avant d'avoir causé des complications voire de graves dysfonctionnements métaboliques, qui laisseront des traces morphologiques et donc repérés à l'examen clinique.

Ces pathologies peuvent concerner le métabolisme :

- Des lipides (triglycérides : stéatose+++ , cholestérol ; athérome)
- Des glucides (glycogénoses) *pas détaillé ici car assez complexe*
- Des protides (amylose+++)
- Des pigments (hémochromatose+++ , cholestase, mélanine)
- Autres : calcium, porphyrines, bases puriques...

## II) Pathologie des lipides

### **A. Accumulation de triglycérides : la stéatose**

Très fréquente, notamment sous forme de stéatose hépatique, qui est une accumulation de triglycérides qui cause donc une augmentation de la quantité des triglycérides. On distingue deux types d'accumulation :

-Dans les adipocytes : accumulation « normale » en petite quantité, anormale pour de trop grosses quantités de triglycérides. Apparaît chez les patients atteints d'obésité, qui ont une augmentation en nombre et en volume des adipocytes :

- Partout dans l'organisme(=diffuse), dans les territoires profonds et sous-cutanés.
- Au niveau des organes (=localisée) : quand les organes deviennent atrophiques, il y a un remplacement de ces organes par les adipocytes. *Ex : dans une pancréatite chronique : pancréas atrophié remplacé par des adipocytes, qui s'intègrent à l'organe sous forme d'involution adipeuse=> une forte quantité d'adipocytes et donc de triglycérides s'insère à la place de l'organe d'origine.*

-En dehors des adipocytes : **stéatose** : accumulation anormale de triglycérides dans les cellules (hépatocytes) qui n'en contiennent pas ou peu à l'état normal.

Visible en histologie.

➤ 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 :

Cette forme hépatocytaire est **très souvent liée à l'alcool**. C'est la cause la plus fréquente dans les pays développés. *On boit de l'alcool-> stéatose hépatique -> inflammation due à l'accumulation de TG-> cirrhose et éventuellement cancer*

Elle est également de plus en plus liée à l'obésité (2eme cause la plus importante) et au diabète (= causes nutritionnelles, **stéatose hépatique non alcoolique**).

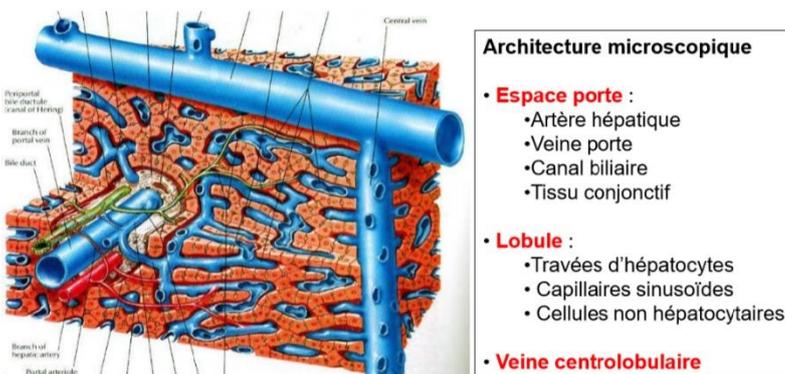
Peut également être liée à un effet indésirable de médicaments, une hypoxie, ou une infection (hépatite C)

La stéatose hépatique est liée à une anomalie au niveau des hépatocytes qui transforment normalement les acides gras en lipoprotéines par une succession d'étapes (les acides gras sont estérifiés en triglycérides, puis convertis en cholestérol ou en phospholipides ou oxydés en corps cétoniques. Ils sont ensuite libérés sous forme de lipoprotéines après conjugaison aux apoprotéines. *Voir cours lipides et cholestérol*).

Cette anomalie peut survenir à **chacune des étapes de cette transformation**, et de cette anomalie résulte l'**accumulation de triglycérides dans les hépatocytes**.

➤ Aspect microscopique :

Morphologie normale du foie : Différentes structures :

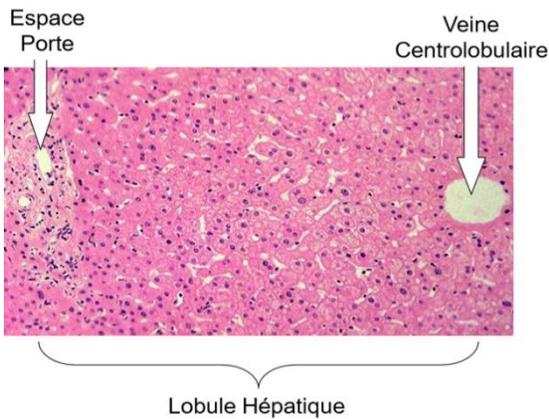


- **Espaces portes** dans lequel arrivent l'artère hépatique, la veine porte, le canal biliaire et un peu de tissu conjonctif (*la structure en bas à gauche sur le schéma, le gros vaisseau correspondant à la veine porte avec à sa gauche le canal biliaire et à sa droite l'artère hépatique*)

- La **veine centrolobulaire** (La veine qui descend à droite sur le schéma)

- Le **lobule hépatique**, qui se situe entre l'espace porte et la veine centrolobulaire, est constitué de **travées d'hépatocytes entre lesquelles circulent des capillaires sinusoides** qui

emmènent le sang de la veine centrolobulaire vers l'espace porte, ainsi que d'autres cellules circulantes (PNN).



Ici une vue en coupe où on retrouve l'espace porte avec l'artère hépatique, la veine porte, le canal biliaire et du tissu conjonctif à gauche, la veine centro-lobulaire à droite et entre les deux travées hépatocytaires, des capillaires et des cellules circulantes qui constituent le lobule hépatique.

➤ Anatomie pathologique +++ :

-Macroscopie : Foie augmenté de volume, pâle, jaunâtre, mou et au bord inférieur arrondi. Dépôts graisseux à la coupe. Se reconnaît à **la palpation**.



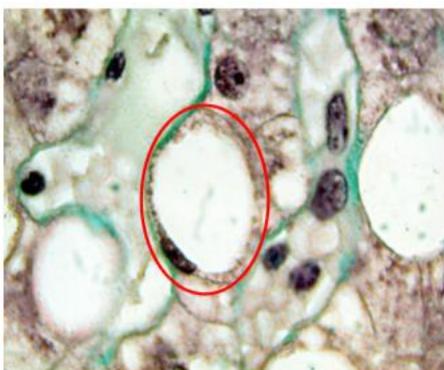
**Stéatose hépatique : aspect macroscopique**  
augmentation de volume, teinte pâle, aspect mousse du bord inférieur, aspect graisseux luisant et consistance molle à la palpation

-Microscopie : **vacuoles dans les hépatocytes**, car graisses dissoutes par le toluène lors de l'inclusion du prélèvement en paraffine -> on ne voit pas la vacuole de graisse mais des **trous** à la place (=topographie) qu'il faut être capable de reconnaître. Cette topographie peut être diffuse ou systématisée (=à un endroit particulier). Une **localisation particulière** de la stéatose hépatique (près de la veine centro-lobulaire ou de l'espace porte) va **guider le diagnostic vers l'origine** de cette stéatose (alcool, médicaments, obésité).

On observe différents types de vacuoles :

- Dans le cas d'une **stéatose macro-vacuolaire**, on va observer une grosse vacuole résultant de la fusion des gouttelettes lipidiques et qui va repousser le noyau en périphérie
- Dans la **stéatose micro-vacuolaire**, les gouttelettes lipidiques ne fusionnent pas et le noyau reste en position centrale

**Stéatose macrovésiculaire**



**Stéatose microvésiculaire**

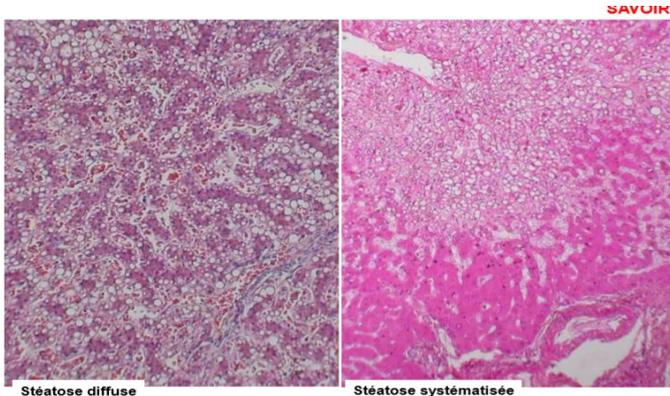


On distingue sur les observations ci-dessus la stéatose macro vésiculaire, avec une grosse vacuole et un noyau excentré, et la stéatose micro vésiculaire avec plein de petites vacuoles et un noyau central.

On observe les deux types de vacuoles dans **la stéatose mixte** (liée à l'alcoolisme)

➤ Evaluation histologique +++ :

- Coloration HES : vésicule « **optiquement vide** » (« trou » dans le tissu)
- Taille des vésicules : stéatose macro- ou/et micro vacuolaire
- Abondance (rapport du nombre d'hépatocytes atteints sur tous les hépatocytes, à vue d'œil, soit 100%=tous les hépatocytes ont de la stéatose) : minime (<30%), modérée (30-60%), sévère (>60%)
- Topographie : systématisée ou diffuse



*Stéatose diffuse : vacuoles partout. Stéatose systématisée : sur l'image de droite, on reconnaît en bas à droite l'espace porte et en haut à gauche la veine centro-lobulaire autour de laquelle s'accumulent les hépatocytes stéatosiques, c'est donc une stéatose péri-centro-lobulaire.*

- Important +++ : on distingue avec HES les vacuoles lipidiques, mais **pour confirmer la stéatose on utilise l'huile rouge (oil red O) ou rouge soudan, sur coupe congelée**. Etant une coloration spécifique des graisses, il faut la réaliser **avant la déshydratation** préalable à l'inclusion en paraffine, car comme on l'a dit précédemment cette déshydratation élimine les graisses et laisse un trou à la place.

Le rouge soudan donne une **couleur rouge orangé** au cytoplasme des cellules stéatosiques.

*Cette évaluation rapide de la stéatose sur les tissus intervient par exemple lors d'une greffe hépatique, pour vérifier la qualité du greffon (la greffe prend moins bien s'il y a une stéatose qui dépasse un certain pourcentage). Envoi d'une biopsie au labo d'anatomo-pathologie pour examen rapide de la stéatose.*

La **stéatose liée à l'obésité peut se compliquer**. C'est une maladie fréquente, avec une prévalence de 17-46% dans la population adulte des pays occidentaux.

La stéatose s'accompagne de remaniements inflammatoires (stéatose hépatique), puis de fibrose et de cirrhose et à terme de cancer. Chez les obèses, risque plus élevé du cancer du foie et du pancréas également.

**B. Cholestérol** *simplement évoquée, pas l'objet du cours*

- Accumulation **intracellulaire** de cholestérol : gouttelettes lipidiques multiples, le plus souvent dans des histiocytes/macrophages-> xanthomes et xanthelasma
- Accumulation **extracellulaire** : par libération du cholestérol des cellules (membranes) ou lyse des cellules (nécroses, pus, hématome, kératine) -> athérome (très fréquent)

**C. Lipides complexes** *pas à savoir, juste se rappeler que ça existe*

- Gangliosidoses, glycocérébrosidase, sphingomyélinase -> maladies génétiques (déficit des enzymes des lysosomes et peroxysomes), surcharge du substrat de ces enzymes qui s'accumule dans les cellules.
- Mise en évidence par histologie, coloration, histoenzymologie, M électronique dans les biopsies de tissus touchés.

*Maladie de tay sachs : les neurones normalement rose violacés apparaissent totalement clairs car remplis de graisses.*

### III) Pathologie des glucides *Là encore, pas détaillée, à voir dans les cours correspondants*

- Diabète-> accumulation de glucose dans le sang
- Glycogénoses-> maladies de surcharge d'origine lysosomiale

Existent sous forme hépatique (déficit en glucose-6-phosphatase), myopathique (déficit en phosphorylase musculaire) ou multiviscérale (déficit en maltase acide-> atteinte du cœur, du cerveau, des muscles squelettiques et du foie).

### IV) Pathologie des protéines

*L'amylose sera la principale pathologie de cette partie, contrairement à la stéatose qui est très focalisée (foie), l'amylose est plus complexe, elle est difficile à diagnostiquer. Le terme regroupe plusieurs maladies qui peuvent, par accumulation de substance, créer une insuffisance fonctionnelle complète d'un organe pouvant aller jusqu'à nécessiter une greffe. Peut entraîner le décès du patient.*

*Une fois l'amylose installée, on peut déterminer et éliminer la cause de l'amylose, mais on ne sait pas retirer le tissu atteint par la substance amyloïde.*

#### A. Définition 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 diagnostic se fait par la mise en évidence de ces dépôts : le **diagnostic est histologique**.

#### B. Nature et caractéristiques de la substance amyloïde

Les protéines s'accumulent car elles sont **insolubles**. Elles vont se déposer **entre les cellules** et vont s'organiser **en fibrilles**. Ces fibrilles vont s'organiser en **feuilletés bêta plissés antiparallèles**

⇒ Cette structure ne peut plus être dégradée, elle va rester sur place.

Différentes protéines vont être à l'origine de l'amylose, mais l'amylose est due à l'accumulation de ces protéines, elle aura donc le **même aspect histologique quel que soit le type d'amylose**. Ces dépôts vont se faire dans différents organes selon l'origine de l'amylose. Les dépôts d'amylose sont composés **à 95% de protéines fibrillaires** et de glycoprotéines associées. La **nature biochimique** de la protéine fibrillaire amyloïde (=la protéine à l'origine de l'amylose) donne le **nom du type d'amylose** (ex : amylose type AL = chaîne légère des immunoglobulines -> *trop de production->accumulation de chaîne légère des Igs dans les tissus*) => Souvent on découvre la maladie qui cause cette

accumulation parce qu'on a fait le diagnostic d'amylose au préalable. *Par exemple ici on va découvrir une anomalie de production des Igs parce qu'on a d'abord diagnostiqué l'amylose.*

C'est donc en s'accumulant sous forme de **feuilletés** que la protéine devient fibrillaire amyloïde.

Ces feuilletés forment le **composant fibrillaire**, qui associé à un composant non fibrillaire (glycoprotéine, substance P) constituent la **substance amyloïde**. Les fibrilles amyloïdes sont constituées par des molécules protéiques de composition variées mais ayant en commun une **structure bêta-plissée**.

On observe une modification des **affinités tinctoriales** (= **affinités pour certains colorants spécifiques de la substance amyloïde**, *encore une fois elle sera identifiée par le même colorant peu importe la protéine d'origine*) et des **propriétés biochimiques spécifiques** (insoluble, **résistance aux protéases** d'où le fait qu'on ne puisse pas s'en débarrasser) qui vont permettre d'identifier la substance amyloïde.

Les dépôts amyloïdes se forment préférentiellement dans les **organes richement vascularisés** tels que le foie, la rate, les reins, les surrénales et le tube digestif.

### C. Diagnostic anatomoclinique des amyloses : +++

Se fait par la mise en évidence histologique de la substance amyloïde dans l'une des localisations citées ci-dessus. *A un stade précoce, la faible quantité de dépôt est difficilement discernable avec les colorations standards, il faut donc être très attentif pour pouvoir déceler des traces résiduelles de substance amyloïde afin de demander un examen histologique complémentaire avec une coloration spécifique de l'amylose : **le rouge Congo+++**.*

On réalise une biopsie des tissus potentiellement atteints :

- **Biopsie de la muqueuse rectale profonde si amylose généralisée**, profonde car souvent l'amylose se « cache » dans la paroi des vaisseaux de la sous-muqueuse, une biopsie superficielle ne permet donc pas de conclure sur le diagnostic de l'amylose puisqu'elle serait négative dans tous les cas vu qu'elle n'atteint pas la zone où se développe l'amylose.
- On réalise aussi des **biopsies des glandes salivaires accessoires**. En fonction de l'atteinte, on peut demander des biopsies rénale, myocardique (en revanche contre-indiquée dans le foie car rigidifie les parois vasculaires + risque hémorragique important post-biopsie).

*Parfois l'existence d'amylose chez un patient n'est pas connue, et est découverte en examinant une biopsie réalisée pour autre chose (ex : biopsie rectale ou cutanée)*

- Les organes atteints (foie, rein, rate, tube digestif, myocarde, peau, système nerveux...) **dépendent du type d'amylose détaillés dans les tableaux qui suivent, pas à connaître pour cette année, on s'intéresse pour l'instant au mécanisme général de l'amylose.**

#### Amylose macroscopie

Rein couleur vieil ivoire

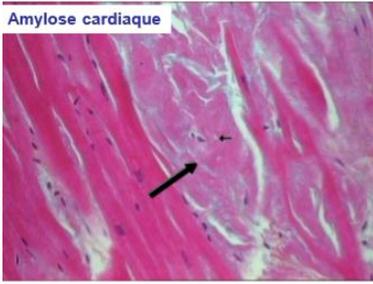


- Macroscopie moins fréquente :

*Organe augmenté de volume, aspect grisâtre, assez dur et cireux. En noir et blanc on voit que le rein est assez clair, alors qu'en temps normal il est rouge donc plus foncé.*

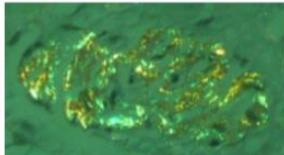
- Aspect microscopique étudié en histologie avec dans un premier temps la coloration standard, puis des colorations spéciales et éventuellement de l'immunohistochimie. Les dépôts se localisent dans les **parois vasculaires**, dans les parenchymes glandulaires et sur la trame conjonctive **interstitielle**. La substance amyloïde est **faiblement éosinophile en extracellulaire** (*donc pas évident à repérer en coloration standard*). A un stade avancé, la substance se **dépote abondamment entre les cellules qui deviennent atrophiques** à un tel point qu'on ne les voit plus => grave complications fonctionnelles

- Colorations spéciales +++ : **rouge Congo +++ (coloration rouge brique et dichroïsme jaune-vert en lumière polarisée)**, thioflavine T (fluorescente verte en lumière UV), Violet de Paris (métachromasie pourpre/groseille du colorant).



Ici la flèche montre le dépôt extracellulaire d'amylose, pas de noyaux, substance amorphe, et plus pâle (plus claire en noir et blanc) que le tissu environnant.

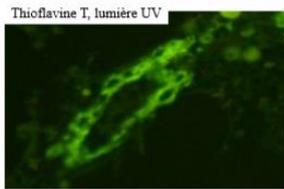
Rouge congo, lumière non polarisée  
L'amylose apparaît en rose



Rouge congo, lumière polarisée pour confirmer

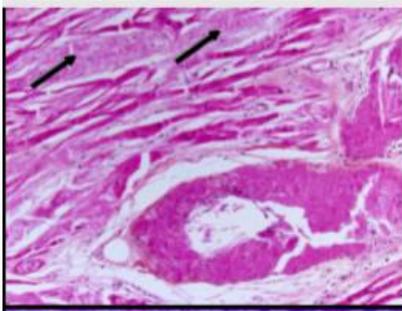
en rouge Congo sur l'image de gauche, la substance amyloïde est rose par rapport au reste qui est plutôt pâle.

L'image en haut à droite illustre le dichroïsme jaune vert du rouge Congo, qui devient donc jaune vert à la lumière polarisée+++

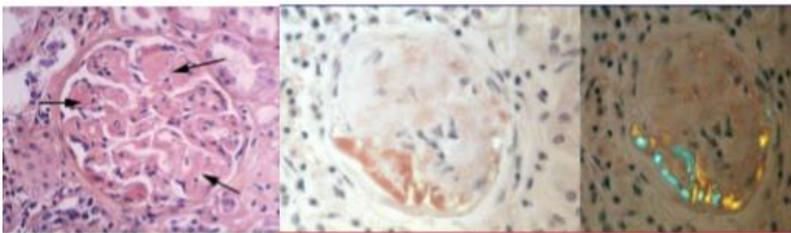


Thioflavine T, lumière UV

En bas à droite, coloration à la thioflavine T à la lumière UV.



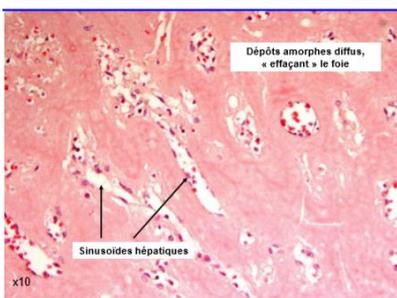
Ici on a une amylose cardiaque, les flèches montrent la substance amyloïde qui envahit le tissu cardiaque sur les parois vasculaires++, et juste en-dessous on distingue quelques fibres myocardiques restantes, le reste ayant été atrophié => ici cause d'insuffisance cardiaque grave.



Comme vu plus haut, l'amylose aime les endroits richement vascularisés, dans ces observations elle envahit le glomérule (le rond au centre des images), qui est rempli de substance amyloïde-> les reins ne fonctionnent plus.

Amylose rénale =>

coloration rouge congo et polarisation



Amylose hépatique à son stade ultime, il n'y a quasiment plus d'hépatocytes, tout est remplacé par la substance amyloïde. => insuffisance hépatocellulaire terminale

La coloration rouge Congo n'est pas évidente à réaliser, elle se fait sur coupes épaisses et il y a des variations de colorations en fonction des réactifs-> facile de rater. On coupe toujours un bout d'amylose témoin pour comparer avec le tissu analysé, pour vérifier que la coloration a bien fonctionné.

## D. Différents types d'amyloses+++

En fonction de la protéine à l'origine des dépôts amyloïdes :

- Amylose AL : première amylose décrite, sécrétion de chaînes légères d'immunoglobulines qui vont se déposer dans les organes et se transformer en amylose.
- Amylose AA : secondaire à une maladie inflammatoire chronique (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn). Lors de l'inflammation, il y a sécrétion de la protéine SAA dans le sang qui va se déposer et donc donner un dépôt d'amylose qu'on appelle AA. De moins en moins fréquente vu que les patients atteints de ces maladies chroniques sont maintenant pris en charge avec des traitements adaptés.
- Amyloses familiales héréditaires : deux grands types :
  - La maladie périodique : c'est la même protéine AA qui va se déposer
  - Amylose portugaise : dépôts qui contiennent une transthyrétine mutée, impliquant une atteinte nerveuse -> polyneuropathie amyloïde
- Amylose des hémodialysés : constituée de dépôts de bêta-2-microglobuline, localisations aux synoviales et aux tendons.

Classement des amyloses selon+++ :

- **Les tissus atteints**, localisée ou généralisée : *par exemple sécrétion de chaînes légères par des tumeurs situées dans un organe -> dépôts locaux*  
*Amyloses cérébrales -> au cours du vieillissement, maladie d'Alzheimer*
- **Le type de protéines** qui s'accumule *chaînes légères, inflammatoire -> protéine AA ...*
- **Hérédité**

*Exemple de tableau de classification en fonction des précurseurs, la localisation, principaux organes cibles -> pas à connaître par cœur, simple exemple pour se repérer*

Protéine amyloïde	Précurseur de la protéine	Généralisée/ Localisée	Maladie apparentée ou tissus atteints
AA	Amyloïde sérique A	G	Inflammations ou infections chroniques
AL	Chaînes légères $\lambda$ ou $\kappa$	G, L	Associée au clone plasmocytaire
ATTR	Transthyrétine (TTR)	G	Héréditaire, associée à des mutations de la TTR Âge avancé, associée à la TTR de type sauvage
A $\beta$	Précurseur de la protéine A $\beta$	L	Maladie d'Alzheimer Angiopathie amyloïde cérébrale
A $\beta_2$ M	Bêta $_2$ -microglobuline	G	Hémodialyse chronique

Protéines impliquées : différentes protéines (>20), on en connaît de plus en plus à l'origine d'amyloses. Au départ normal, puis mutées ou accumulation anormale qui les transforme en protéines fibrillaires amyloïdes.

*Exemple : chaîne légère Ig -> protéine AL*

## E. Examen immunohistochimique+++

On utilise des anticorps spécifiques aux protéines impliquées dans l'amylose pour la caractériser. Ainsi on peut trouver la cause de l'amylose en identifiant la protéine impliquée.

On a des Acs anti-protéine AA (ou SAA) *origine inflammatoire*, anti-chaîne légère *amylose AL*, anti-transthyréline *origine familiale*, anti-beta2microglobuline *conséquence d'une hémodialyse*.

### Bilan amylose +++:

- Dépôts extracellulaires de protéines insolubles, en feuillets bêta plissés antiparallèles
- Diagnostic histologique-> HES et confirmation au rouge Congo
- Typage en immunohistochimie avec des Anticorps spécifiques des protéines impliquées
- Aspect macro (organe plus gros, pâle, dur) et microscopique (extracellulaire éosinophile, parois vasculaires+++)
- Biopsie sur site accessible, muqueuse profonde (rectale et glandes salivaires accessoires)

## V. Pathologie des pigments

### A. Définitions

**Hémosidérine** : 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)

#### **A bien comprendre :**

L'Hémosidérine est un pigment endogène brun-jaunâtre dérivé d'origine sanguine fait d'agrégats de ferritine qui est la forme de stockage du fer.

L'Hémosidérose est l'accumulation d'hémosidérine dans un tissu, **localisée ou diffuse** (généralisée), **primitive** ou **secondaire**.

L'Hémosidérose généralisée primitive ou Hémochromatose est une maladie héréditaire à transmission **autosomique récessive** à pénétrance incomplète, par absorption excessive du **fer** par le tube digestif.

Liée à une mutation du gène **HFE**, fréquente, la surcharge en fer est **progressive** (important car on ne sait pas tout de suite que le patient est malade et si on arrive trop tard le patient peut développer une cirrhose).

### B. Hémochromatose : atteinte poly-viscérale :

Le fer peut se déposer partout (dépôts dans le myocarde, peau, muqueuses, glandes endocrines, os...) mais les principales complications sont le dépôt de fer dans **foie** et dans le **pancréas** :

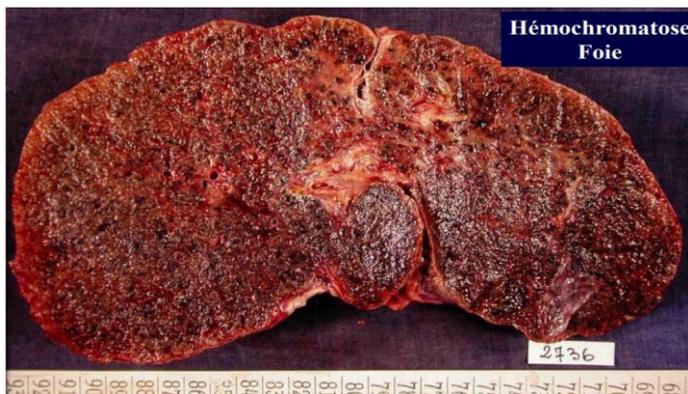
**Foie** : sidérose massive et diffuse des hépatocytes, fibrose qui aboutit à une cirrhose micronodulaire et éventuellement un cancer

**Pancréas** (insuffisance pancréatique) : sidérose des acini et des îlots de Langerhans ; fibrose mutilante. Apparition d'un diabète insulino-dépendant.

Le diagnostic de l'hémochromatose peut se faire de plusieurs moyens : **anomalies biologique, clinique** ( par une surcharge en fer ), par la recherche d'une **mutation** ou par **biopsie hépatique** avec dosage du fer intrahépatique.  
Exemple d'une mutation : Si HFE est mutée, une insuffisance de sécrétion d'hepcidine (hormone clé de la régulation intestinale du fer) et hyperabsorption non régulée du fer.

Observation d'une coupe d'un foie atteint d'hémochromatose :

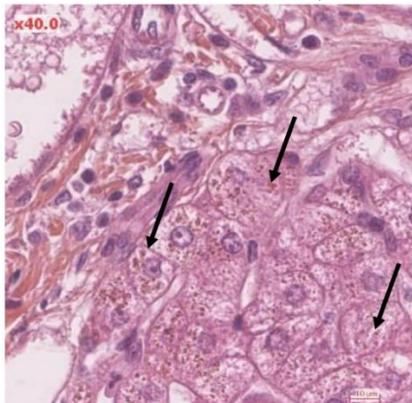
- Le foie est **augmenté** de volume (le dépôt dû à l'anomalie métabolique augmente le volume des organes touchés)
- Coloration « brique **rouge** »



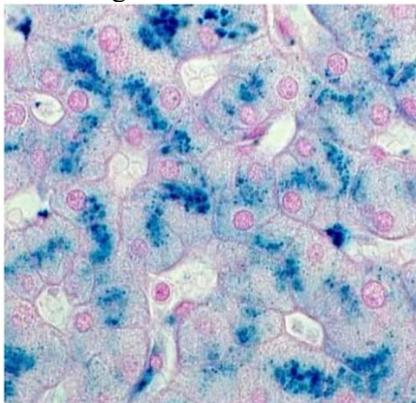
### C. Le fer en Histologie :

Sans coloration spéciale, les amas d'hémosidérine suffisamment volumineux sont visibles sous l'aspect de granulations brun-ocre.

Avec la coloration de Perls, le fer apparaît sous granulations bleues et avec HES, ocre/ brun.



Granulations hépatocytaires, ocre de taille variable - HES



Granulations bleues au pôle canaliculaire des hépatocytes - Perls

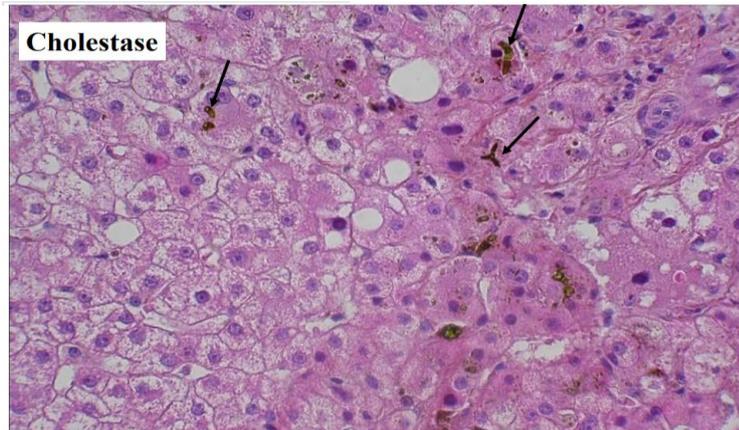
La ponction-biopsie hépatique :

- Confirme et quantifie la surcharge en fer (Perls)
- Recherche la fibrose, une cirrhose (trichrome, rouge Sirius)
- En cas de cirrhose, risque de carcinome hépatocellulaire

Observation d'une coupe de Pancréas :

- Le pancréas est atrophique
- Le dépôt de fer créé une fibrose (la fibrose, particulièrement dans le foie, mène à un cancer)

#### D. Pathologie des pigments biliaires : la Cholestase.



**Cholestase** : **accumulation** visible de **bile** dans le tissu hépatique due à un **obstacle sur les voies biliaires** (lithiase, tumeur ), une atteinte hépatocytaire ( toxique, virale ), une hémolyse ou maladie de Gilbert ( trouble de conjugaison dans l'hépatocyte )

Le **défaut de sécrétion** va mener à une **accumulation** de **bile** dans le tissu hépatique.

-Macroscopiquement le foie va être coloré en **vert**.

-En histologie on verra des amas de bile dans les hépatocytes ou dans les canalicules inter-hépatocytaires, de couleur **brun-verdâtre** sur la coloration par **HES** et **vert** sur la coloration de **Perls**.  
**Sans coloration spéciale** il est difficile de faire la différence entre un pigment biliaire et du fer due à la couleur brune. Cependant la bile est plus souvent dans les **canalicules** car c'est son lieu de sécrétion tandis que le fer sera plutôt dans les **hépatocytes** et dans le **tissu mésenchymateux**.

#### E. Pathologie du calcium : Calcification.

**Calcification** : Dépôts anormaux de **calcium** dans les tissus causé par beaucoup de maladies, principalement par des **remaniements inflammatoires chroniques, fibroses chroniques** ou processus **cicatriciel**.

2 mécanismes :

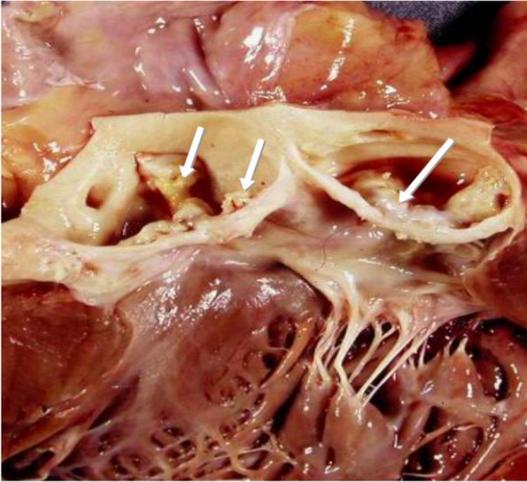
-Calcifications dystrophiques (tissus lésés, nécrosés, inflammatoires, calcémie normale)

-Calcifications en tissus sains en cas d'élévation anormale de la calcémie.

-Macroscopiquement, on verra une induration, une couleur blanchâtre, opaque aux rayons X, de consistance pierreuse.

-En histologie, sous hémateïne-éosine : dépôts denses, amorphes ou finement granulaires, **bleu-noir ou violacés**.

Exemple d'une calcification valvulaire aortique qui entraîne une insuffisance valvulaire ou dans l'athérosclérose :



## VI. QUIZ

- QUIZ 1 :

Comment s'appelle la pathologie métabolique de surcharge formant des macros ou micro vésicules hépatocytaires ?

Réponse : Stéatose

Quelle est la substance qui s'accumule dans cette dernière ?

Réponse : Triglycéride

Comment peut-on confirmer la stéatose en microscopie optique ?

Réponse : Oil-red-O

- QUIZ 2 :

-Comment s'appelle la pathologie métabolique de surcharge touchant le foie formant des granulations brunes, ocres ?

Réponse : Hémochromatose

-Comment s'appelle la substance qui s'accumule dans l'hémochromatose ?

Réponse : Hémosidérine

-Par quelle coloration peut-on la caractériser en microscopie optique ?

Réponse : Coloration de Perls en bleue

- QUIZ 3 :

-Quel est le site principal des dépôts d'amylose dans un tissu ?

Réponse : Parois vasculaires, en extra-cellulaire

-L'aspect en coloration standard est-il suffisant pour conclure à une amylose ?

Réponse : NON, confirmer par une coloration spéciale (Rouge Congo en rouge, en lumière polarisée : Biréfringente ou dichroïsme jaune-vert)

- QUIZ 4 : (Observation d'un cas clinique)

Patient de 50 ans, diabète II, il a perdu 10 kg, présente une hématurie et un méléna ainsi qu'une lésion bourgeonnante non ulcérée de 3 cm de diamètre sur la petite courbure antrale, siège d'un suintement hémorragique diffus.

On réalise une biopsie en s'attendant à un cancer (lésion non ulcérée et perte de 10kg)

On observe une substance éosinophile interstitielle sous la muqueuse gastrique :

-Hypothèse diagnostique ?

Réponse : Amylose.

-Pour confirmer cette hypothèse, quelle coloration peut-on utiliser ?

Réponse : On colore au rouge Congo et on observe des dépôts de substance amyloïde.

On observe par la suite que le test anticorps anti SAA est négatif. L'amylose n'est donc pas liée à une inflammation chronique.

Suite à la découverte de l'amylose on découvre une protéinurie de Bence-Jones à 4,4 g/L de type chaîne légère kappa et le myélogramme comporte 21% de plasmocytes de grande taille.

Diagnostic : Myélome et amylose par atteinte gastrique très importante « pseudo tumoral » (on a tellement d'amylose que ça ressemble à une grosse tumeur)

