

Pathologies et surcharge intra et intercellulaires

I- SURCHARGES INTRACELLULAIRES

A-LA STEATOSE

B-LA CHOLESTASE

C-L'HEMOSIDEROSE

D-LES CALCIFICATIONS

E-AUTRES AFFECTIONS: surcharges secondaires aux anomalies lysosomiales.

II- PATHOLOGIE EXTRACELLULAIRE:
L'AMYLOSE

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 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.

Macroscopie

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

Histologie

Les cytoplasmes des cellules contiennent des vacuoles optiquement vides

- **macrovacuolaire**, la plus fréquente, où les gouttelettes de stéatose refoulent le noyau en périphérie de la cellule,
- **microvacuolaire**, 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

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

Des réactions sensibles et spécifiques permettent de mettre en évidence le fer: la réaction de Perl qui colore le fer en bleu.

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

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

Hémosidérose généralisée primitive ou hémochromatose

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 coeur, et les glandes endocrines.

Hémosidérose généralisées secondaires

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

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.

Anapath N=05

15. ΔA

AMYLOSE

1) Introduction:

Généralités - Définition - Historique

2) Composition et structure biochimique de la substance amyloïde

a) composante non fibrillaire

b) composante fibrillaire: les fibrilles amyloïdes

c) principales protéines fibrillaires

3) Pathogénie physiopathologie

4) Aspects anatomo-pathologiques

4.1 Macroscopie

4.2 Histopathologie

5) Formes anatomo-cliniques

6) Diagnostic de l'amylose

7) Traitement

8) Conclusion

1) INTRODUCTION

L'Amylose est un ensemble de maladies caractérisées par le dépôt extracellulaire d'un matériel protéique autologue et insoluble dans un tissu ou organe.

Ce dépôt dérive d'une protéine appelée précurseur amyloïde

Se voit dans différentes circonstances: inflammatoires, tumorales, maladies héréditaires.....

Pathologie grave, le dépôt va progressivement entraîner un étouffement des structures normales et conduire à la perte fonctionnelle du ou des organes atteints.

Historique :

1855: Virchow définit sous le terme d'amyloïde une substance qui se colore comme l'amidon en brun acajou et bien que sa nature protéique a été prouvée elle a conservé cette dénomination

XIXe siècle : l'amylose est une complication d'états infectieux chroniques, de certaines maladies cancéreuses, de maladies héréditaires, vieillissement et chez les insuffisants rénaux au stade terminal.

2) COMPOSITION ET STRUCTURE BIOCHIMIQUE DE LA SUBSTANCE AMYLOÏDE :

a) Composante non fibrillaire:

10% de la substance amyloïde commune à tous les types d'amylose :

- Composant amyloïde P: glycoprotéine synthétisée par le foie pourrait inhiber la dégradation enzymatique des protéines amyloïdes par les protéases. Il est identique à une glycoprotéine sérique, ou SAP, synthétisée par les hépatocytes
- Les glycoaminoglycane (GAG): facilitent la liaison fibrilles-Substance P
- L'apolipoprotéine E: synthétisée dans le cerveau
- Les inhibiteurs des protéases et autres molécules de la matrice extracellulaire (MEC)

b) Composante fibrillaire: Les fibrilles amyloïdes

90% de la substance amyloïde caractéristique de chaque variété d'amylose. Les fibrilles amyloïdes ont un aspect caractéristique en ME : rectilignes, enchevêtrées sans ordre les unes avec les autres, rappelant l'aspect d'un paquet d'épingles jetées à terre.. Elles mesurent entre 7 à 10 nm. Une fois déposées, elles persistent dans les organes en raison d'une résistance accrue à la protéolyse.

• Biophysique des fibrilles amyloïdes

- Chaînes de polypeptides disposés en feuillets Béta plissés perpendiculaires au grand axe de la fibre. Cette disposition est responsable :
- des affinités tinctoriales du Rouge Congo
- des propriétés optiques (biréfringence)
- de la résistance à la dégradation protéique
- de la fixation de molécules variées

• Nomenclature des protéines fibrillaires

- Préfixe A : Amylose
- Suivi d'un suffixe spécifique de chaque protéine :

AA (*Amyloid Associated*)

AL (*Amyloid Light Chain*)

C) les principales protéines fibrillaires amyloïde:

On connaît grâce à l'analyse biochimique une quinzaine de protéines amyloïdes différentes.

Les principales protéines responsables d'une amylose systémique ou localisée sont :

- les protéines AL et AH (dérivées des chaînes lourdes et légères d'immunoglobulines monoclonales (Lambda ou Kappa)

- la protéine AA (dérivée de la protéine sérique AA, synthétisée par le foie sous l'influence des cytokines pro-inflammatoires).
- la transthyréline, transporteur de la vitamine A
- La B2 microglobuline constitue les dépôts amyloïdes du patient hémodialysé.
- Plusieurs hormones sont à l'origine des amyloïdoses endocriniennes.
- La protéine A Béta est le constituant fibrillaire de la substance amyloïde dans la maladie d'Alzheimer.

3) Pathogénie physiopathologie

Les fibrilles amyloïdes se forment à partir d'un précurseur protéique autologue :

- soit une **protéine normale** présente en excès au cours de certains états pathologiques ou physiologiques
- soit une **protéine anormale** (mutation génétique, altérations acquises, anomalies de structure des immunoglobulines au cours des syndromes lymphoprolifératifs).

La protéolyse incomplète du précurseur protéique induit la formation de fragments protéiques amyloïdogènes.

L'amyloïdogénèse ou transformation du précurseur protéique amyloïdogène apparaît sous la dépendance de facteurs géniques et métaboliques intracellulaires encore mal connus

4) ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES

4.1 Macroscopie

- . Amylose discrète : Pas d'anomalie visible des organes atteints
- . Infiltration importante : Les organes infiltrés massivement par l'amylose ont une taille et un volume augmenté, un aspect cirrueux, et une coloration plus pâle que les organes normaux :

Exp : rein et rate « vieil ivoire », rate « jambon cuit ».

Les dépôts amyloïdes de la langue entraînent une macroglossie.

Les dépôts sous-cutanés se présentent sous la forme de masses jaunâtres caractéristiques, généralement péri-orbitaires ou sous palpébrales.

4.2 HISTOPATHOLOGIE

L'amylose présente des caractéristiques histologiques spécifiques permettant le diagnostic +++ :

- Les dépôts amyloïdes sont **toujours extracellulaire**, dans le tissu conjonctif interstitiel des parenchymes ou des organes (derme, tissu adipeux, périnèvre, synoviale articulaire), les structures vasculaires (petites artéριοles, sinusoides hépatiques capillaires glomérulaires). L'architecture des organes est en général préservée.
- sont amorphes, anhistes (sans structure) et n'entraînent pas de réaction inflammatoire à leur contact sauf dans les formes pseudotumorales. Ils étouffent progressivement les structures normales.
- sont chromophiles (roses à l'HES, verts au Trichrome Vert Lumière), positifs au PAS et métachromatiques au violet de Paris.
- ~~Seule la positivité du Rouge Congo avec biréfringence jaune-vert en lumière polarisée est spécifique de l'amylose +++.~~ L'accrochage des molécules du Rouge Congo à la structure B plissée explique cette biréfringence
- L'aspect ultrastructural (fibrilles de 7 à 10 nm) est caractéristique.

5) FORMES ANATOMO-CLINIQUES DES AMYLOSES

La classification anatomoclinique est fondée sur :

- les signes cliniques,
- la distribution et la composition des dépôts

L'étude immunohistochimique permet de caractériser, à l'aide d'anticorps spécifiques, la protéine amyloïde. On distingue :

- Les amyloses généralisées :

1/ Les amyloses AL et AH sont secondaires à la production de chaînes lourdes et légères anormales au cours des syndromes lymphoprolifératifs (myélome multiple, Waldenström). Elles infiltrent les reins, le foie, le cœur et le tissu sous cutané.

2/ L'amylose AA regroupe deux principaux types d'amyloses:

- l'amylose acquise « réactionnelle », compliquant les maladies rhumatismales et les infections chroniques.

- La maladie périodique ou fièvre méditerranéenne familiale, touche les populations du bassin méditerranéen, se complique d'amylose massive multi-viscérale.

3/ Les amyloses héréditaires : amyloses de la transthyrétine (TTR), Neuropathie Amyloïde Familiale à transmission dominante autosomique, la plus fréquente et la mieux connue avec un *tropisme nerveux périphérique* +++: Ici, la TTR transporteur plasmatique de la vitamine A, est qualitativement anormale.

4/ L'amylose du patient hémodialysé a une localisation *ostéo-articulaire* prédominante. La Beta 2 microglobuline, constituant des molécules HLA I, s'accumule dans le sang en cas d'insuffisance rénale et n'est pas épurée par les membranes de dialyse.

• Les amyloses localisées :

1/ L'amylose A Beta, au cours de la maladie d'Alzheimer, prédomine au niveau des hémisphères cérébraux

2/ L'amyloses endocrines, exocrines (amylose des îlots de Langerhans dans le diabète et le stroma amyloïde du cancer médullaire de la thyroïde)

3/ Les amyloses pseudo-tumorales (exp laryngée et pulmonaire)

4/ Les amyloses héréditaires localisées rénales ou cardiaques

6) DIAGNOSTIC DE L'AMYLOSE

- Clinique: l'amylose est longtemps asymptomatique, à un stade avancé elle s'exprime par une symptomatologie qui sera en rapport avec le ou

les organes atteints. 02 signes sont évocateurs mais non pathognomoniques: la macroglossie et le purpura facial en lunette.

- atteinte du cœur: insuffisance cardiaque troubles du rythme et de la conduction
- atteinte rénale: syndrome néphrotique avec protéinurie
- nerfs périphériques: neuropathie sensitivo-motrice syndrome du canal carpien
- foie : hépatomégalie dure et volumineuse

Devant une suspicion clinique d'amylose, le diagnostic doit être confirmée par une étude histologique basée sur la biopsie

- **Quel organe biopsier ?**

- **La biopsie gingivale ou rectale** est utile dans les formes systémiques d'amylose. Le prélèvement doit être profond pour intéresser les artéioles de la sous-muqueuse. Elle est maintenant remplacée par la **biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA)**.
- **La biopsie rénale** est indiquée s'il existe une protéinurie.
- **La biopsie hépatique** est contre-indiquée (risques hémorragiques)
- Pour l'Amylose AL, une **biopsie de la graisse sous cutanée** peut être réalisée.
- Dans les amyloses localisées touchant un organe ou un tissu, on fera un prélèvement de celui-ci (synoviale, nerf périphérique).

7. TRAITEMENT

Il n'y a pas actuellement de TRT commun à toute les variétés d'amylose

Le TRT de suppléance est utilisé en cas de défaillance irréversible du rein (dialyse - transplantation rénale)

Dans les amyloses AL le TRT vise à réduire par CMT la production d'Ig monoclonale responsable des dépôts.

Dans l'amylose AA l'essentiel est de traiter l'inflammation chronique sous jacente

Amylose de la transthyrétine : greffe foie

8) Conclusion

Définition : Dépôts extracellulaire organisé fibrillaire d'un matériel protéique autologue insoluble

Contexte clinique : Syndromes lymphoprolifératifs, Maladies inflammatoires chroniques, Hémodialyse, Neuropathie périphérique familiale, ...

Atteinte : Diffuse avec ou sans viscéromégalie (Rein, Foie, Cœur, TD, Poumon, Nerfs, ..) ou Localisée (Pancréas, SNC, Articulations)

Formation : Protéolyse incomplète d'un précurseur protéique normal (inflammations chroniques) anormal (mutations génétiques ou anomalies acquises) synthétisé en excès

TRT reste à trouver des médicaments spécifiques sont en cours de développement