

PATHOLOGIES MÉTABOLIQUES

Pathologie métabolique = anomalie du métabolisme : accumulation **anormale** d'une substance

- endogène ou exogène
- présente en petite quantité (ex : pigment) ou absente à l'état normal
- produite par la cellule ou accumulée
- dans les cellules et/ou espaces intercellulaires
- souvent sans traduction morphologique (imagerie, biopsie)

Cette accumulation peut se faire par trois mécanismes principaux :

Substance	Métabolisme
normale	inadapté
endogène normale ou anormale	anomalies génétiques de transport, métabolisme, excrétion
exogène	accumulation (poumons +++)

I. PATHOLOGIE DES LIPIDES

Accumulation de **triglycérides** (TG)

- **dans** les adipocytes : par augmentation du nb ou du volume → obésité (accumulation diffuse) ou lipomatose, involution adipeuse (accumulations localisées)
- **en dehors** des adipocytes *mais en intra* : ds ϕ parenchymateuses (n'en contiennent pas ou peu à l'état normal) → **stéatose**

Accumulation de **cholestérol** (CL)

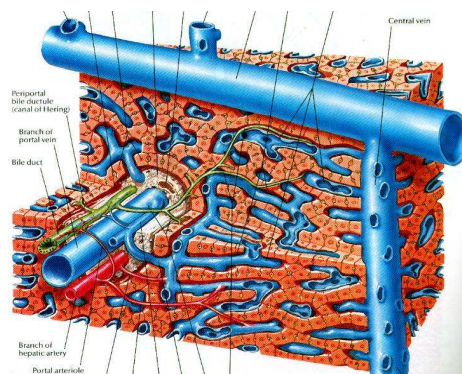
- **intracellulaire** : gouttelettes lip. multiples ds histiocytes/macrophages = lipophages ; souvent en rapport avec hypercholestérolémie → xanthome, xanthélasma palpébral ou gastrique
- **extracellulaire** : inflammation à corps étranger et fibrose entraînent lyse ϕ donc libération du CL des membranes → dépôts sous forme de cristaux de CL. Réaction gigantocellulaire possible car cristaux reconnus comme exogènes.
- **athérome**

Accumulation de **lipides complexes** (LC)

De nombreux types de LC peuvent s'accumuler suite à des déficits enzymatiques souvent **constitutionnels**.

STÉATOSE HÉPATOCYTAIRE

- Morphologie normale du foie
Important de la connaître, car le foie est très souvent sujet aux pathologies métaboliques



- Architecture microscopique**
- **Espace porte** :
 - Artère hépatique
 - Veine porte
 - Canal biliaire
 - Tissu conjonctif
 - **Lobule** :
 - Travées d'hépatocytes
 - Capillaires sinusoides
 - Cellules non hépatocytaires
 - **Veine centrolobulaire**

- Physiopathologie
Hépatocyte = lieu de l'**estérification** des acides gras en TG. L'accumulation de **TG** ds hépatocytes peut être liée à une anomalie au niveau de chaque étape métabolique, de l'entrée des AG à leur sortie sous forme de lipoprotéines.
- Aspects particuliers du foie lors d'une stéatose
Macroscopie (si stéatose importante) : foie augmenté de volume, pâle, jaunâtre, mou, au bord < arrondi, dépôts graisseux à la coupe

Microscopie

Histologie : **vacuoles optiquement vides** ds hépatocytes (critère pour le diagnostic)

- **taille** : stéatose macrovésiculaire/vacuolaire (fusion des gouttelettes lip. en une grosse vacuole qui repousse noyau en périphérie) microvésiculaire (pas de fusion, noyau central) ou mixte
- **abondance** (en % d'hépatocytes) : minime < 30%, modérée 30 – 60%, sévère > 60%
- **topographie** : diffuse ou systématisée (= localisée)

Ex : stéatose alcoolique → le plus souvent macrovacuolaire, centrolobulaire (systématisée)

Rappel : les lipides donnent des vacuoles optiquement vides dans les tissus car le processus technique utilisé pour inclure le tissu dans un bloc de paraffine (déshydratation par des bains d'alcool, notamment toluène) **dissout** les graisses.

Coloration

Oil red O = rouge soudan = huile rouge, sur coupe **avant** déshydratation ou congelée

- Causes
Étiologies les + fréquentes : **alcool** et **stéatopathie dysmétabolique** = **NAFLD** (manifestation hépatique du syndrome métabolique : obésité et/ou diabète)
Mais aussi hépatite virale C, médicaments (corticoïdes), maladies métabolique génétiques (Wilson), foie cardiaque

II. PATHOLOGIE DES GLUCIDES

Diabète ; glycogénoses

III. PATHOLOGIE DES PROTÉINES

AMYLOSE

- Substance amyloïde
Substance pathologique qui s'accumule **entre** les ϕ , composée de **protéines** rendues **insolubles** car **fibrillaires** : s'organisent en **feuilletts β plissés antiparallèles**. Forment des fibrilles insolubles et résistantes aux protéases (modification des propriétés biochimiques), avec des colorations spécifiques (modification des affinités tinctoriales).
- Dépôts amyloïdes
Agrégaats extra ϕ composés à **95%** de protéines fibrillaires et **5%** de glycoprotéines non fibrillaires. Peuvent être **localisés** ou **diffus** = généralisés, selon la protéine en cause. La **symptomatologie** dépend donc de l'organe.
- Diagnostic
Est **histologique** : l'étude anatomo-pathologique permet de voir la **présence** de dépôts. Morphologiquement, il est impossible de distinguer le **type** d'amylose : aspect **identique** des dépôts quelle que soit la protéine en cause.

Il existe quelques techniques pour orienter le diagnostic vers un type : **typage en immunohistochimie** → **anticorps** qui reconnaissent la protéine responsable (ex : Ac anti-AA, anti-chaîne légère, anti-TTR, anti- β_2 M)

➤ Amyloses **généralisées**

Touchent surtout organes **richement vascularisés** (foie, rate, reins (glomérules), surrénales, tube digestif). Mises en évidence par biopsie (sensibilité > **95%**), dans un endroit facile d'accès : muqueuse rectale **profonde** (amylose ds vaisseaux de la sous-muqueuse) ou glandes salivaires accessoires. Pas de biopsie hépatique car risque d'hémorragie.

Macroscopie : organes augmentés de volume, pâles, fermes et élastiques, d'aspect cireux, vaguement translucide.

Rate : « jambon cuit » (dépôts amyloïdes massifs ds pulpe **rouge**) ou sagou semée de petits grains translucides (pulpe **blanche**) ; **rein** : couleur vieil ivoire ; **cœur** : grisâtre et rigide

Microscopie : caractéristique, facile si beaucoup de dépôts

Histologie : très souvent dépôts sur membranes basales des **parois vasculaires** (tropisme péri-vasculaire). Infiltré les vaisseaux des tissus interstitiels, peut comprimer et détruire les éléments fonctionnels du parenchyme, aboutissant à une **insuffisance** de l'organe.

Coloration

Standard (HES) → **éosinophile** (rose), craquelé, extraç, anhiste, **sans** infiltrat inflammatoire

Rouge Congo → aspect rouge brique, dichroïsme jaune-vert en lumière polarisée

Thioflavine T → fluorescence verte en lumière UV

Violet de Paris → métachromasie pourpre/rose groseille

➤ Amyloses **localisées**

Peuvent prendre un caractère **pseudo-tumoral** (larynx, poumons). Plus grand type : amyloses **cérébrales** (**prion** → maladie de Creutzfeld-Jacob)

➤ La nature **biochimique** de la protéine fibrillaire amyloïde donne le nom du type d'amylose.

Amyloses les + fréquentes (G/L = généralisée / localisée) :

Nom de l'amylose	Protéine amyloïde	Précurseur (normal, non accumulé) de la protéine	G/L	Causes habituelles	Principaux organes cibles
AL ou amylose immunoglobulinique + fréquente	AL	chaîne légère d'Ig λ ou κ	G, L	Associée au myélome ou autre hémopathie ; ou primitive	Rein, cœur, SNP
AA ou amylose réactionnelle ou inflammatoire (secondaire)	AA	protéine sérum amyloïde A (protéine de l'inflammation)	G	Inflammation ou infection chronique non jugulée (polyarthrite rhumatoïde, Crohn, Hodgkin)	Rein +++
ATTR ou amylose portugaise	ATTR	transthyrétine (TTR) mutée	G	génétique	Cœur, rein, SNP (polyneuropathies)
ATTR ou amylose sénile	ATTR	transthyrétine non mutée	G	idiopathique (âge avancé)	Cœur, tissus mous, tendons
A β	A β	précurseur de la protéine A β	L	Alzheimer, angiopathie amyloïde cérébrale	
A β_2 M ou amylose de l'hémodialyse	A β_2 M	β_2 microglobuline	G	insuffisance rénale chronique	articulations

IV. PATHOLOGIE DES PIGMENTS

1. Accumulation de **fer**

Hémossidérine = pigment endogène, brun-jaunâtre, dérivé de l'hémoglobine / du fer d'origine sanguine, fait d'agrégats de ferritine. Stocke le fer dans ϕ .

HÉMOSIDÉROSE

- Accumulation d'hémosidérine ds tissu : **surcharge** localisée ou diffuse, primitive ou secondaire
 - hémosidérose localisée post-hémorragique
 - hémosidéroses généralisées secondaires
 - hémosidéroses généralisées primitives liée à une maladie génétique du métabolisme du fer = **hémochromatoses**
Hémochromatose **de type 1**
Autosomique récessive à pénétrance incomplète (0,2 à 0,8% population). Mutation du gène **HFE** → surcharge progressive et atteintes poly-viscérales. L'atteinte **hépatique** fait la gravité de l'hémochromatose : sidérose massive ds hépatocytes → fibrose → cirrhose → carcinome hépatocellulaire si absence de traitement (saignées)

- Fer en histologie
Diagnostic d'une surcharge = **clinique** → génétique (recherche de la mutation) et anomalies biologiques suffisent. La ponction – biopsie hépatique **confirme** et **quantifie** la surcharge ; est faite pour chercher fibrose, cirrhose et nodules pauvres en fer (→ risque de carcinome).

Coloration

HES → grains bruns ocre = amas d'hémosidérine vus si suffisamment volumineux

Perls = **bleu de Prusse** → fer ionisé très bien vu, en bleu

- 2. Accumulation de **pigments biliaires**

CHOLESTASE

- Causes
Obstacle sur voies biliaires (tumeur, lithiase) ou **atteinte hépatocytaire** (toxique ou virale) : trouble de la sécrétion de bile qui s'accumule ; **hémolyse** : apport accru ; **maladie de Gilbert** : trouble de la conjugaison

- **Macroscopie** : colore le foie en vert

Microscopie

Histologie

Cholestase définie histologiquement par accumulation de bile visible à la biopsie ds tissu hépatique (hépatocytes ou canalicules)

Coloration

HES → brun verdâtre (différence difficile entre bile et fer)

Perls → vert

V. PATHOLOGIE DU CALCIUM

CALCIFICATIONS

- Dépôts anormaux de calcium
Calcification **dystrophiques** : une des façons de **cicatriser** le tissu nécrosé inflammatoire passe par le calcium, calcémie normale
Calcifications dites **métastatiques** : le calcium se répand ds ensemble des organes suite à une élévation anormale de la calcémie
- **Macroscopie** : induration, couleur blanchâtre, opaque aux RX, pierreuse
Microscopie
Coloration
HES : dépôts denses, amorphes ou finement granulaires → bleus-noirs ou violacés
Von Kossa = **rouge d'Alizarine**