

Cours de Pathologie Générale 2011

Pathologies de surcharge

- **Affections qui résultent d'une accumulation dans l'organisme de substances en excès**
- **Surcharge « exogène »** : introduction dans l'organisme de substances étrangères (poussières, produits chimiques, médicaments ...)
- **Surcharge « endogène »** : portent sur les constituants majeurs (normaux ou altérés) des cellules et des tissus (protéines, lipides, glucides ..). En rapport avec un dysfonctionnement d'une ou plusieurs chaînes métaboliques (déficit ou anomalie enzymatique)
- **Surcharge cellulaire ou extracellulaire**

L'amylose

PLAN

1. Définition
2. La protéine amyloïde : caractéristiques
3. Aspects anatomopathologiques
 - Macroscopie
 - Microscopie
4. Formes anatomocliniques
 - A. Amyloses polyviscérales ou systémiques
 - Amylose de type AL +++*
 - Amylose secondaire de type AA*
 - Amylose secondaire à la maladie périodique (FMF)*
 - Amyloses familiales héréditaires*
 - Amylose des dialysés*
 - B. Amyloses monoviscérales ou localisées

1. Définition

- Pathologie de surcharge endogène localisée ou diffuse
- Dépôt extracellulaire d'une substance protéique anormale (substance amyloïde) qui présente des caractéristiques :
 - Tinctoriales (affinité pour le rouge Congo)
 - Biochimiques (dépôts particuliers : Variable AA, AL ...)
 - Ultrastructurales (protéine en feuillet β plissé)
- Amylose : maladie liée aux dépôts de substances amyloïdes
- Diagnostic anatomopathologique +++

2. La protéine amyloïde

- Protéine fibrillaire **variable** (95%) : caractéristique de chaque variété d'amylose
- + GP (5%) : composant P
- Une quinzaine de formes biochimiques sont connues :
 - Protéine AL (chaines légères d'Ig)
 - Protéine SAA (synthétisée par le foie)
 - Protéine β amyloïde (maladie d'alzheimer)
 - Transthyrétine (synthétisée par le foie)
 - **béta2 microglobuline**
- Propriété commune : Aspect en feuillet β plissé en ME (2 chaînes de polypeptides autour du composant P)

3. Aspects anatomopathologiques

– **Macroscopie** (*signes apparaissent quand les dépôts sont abondants*)

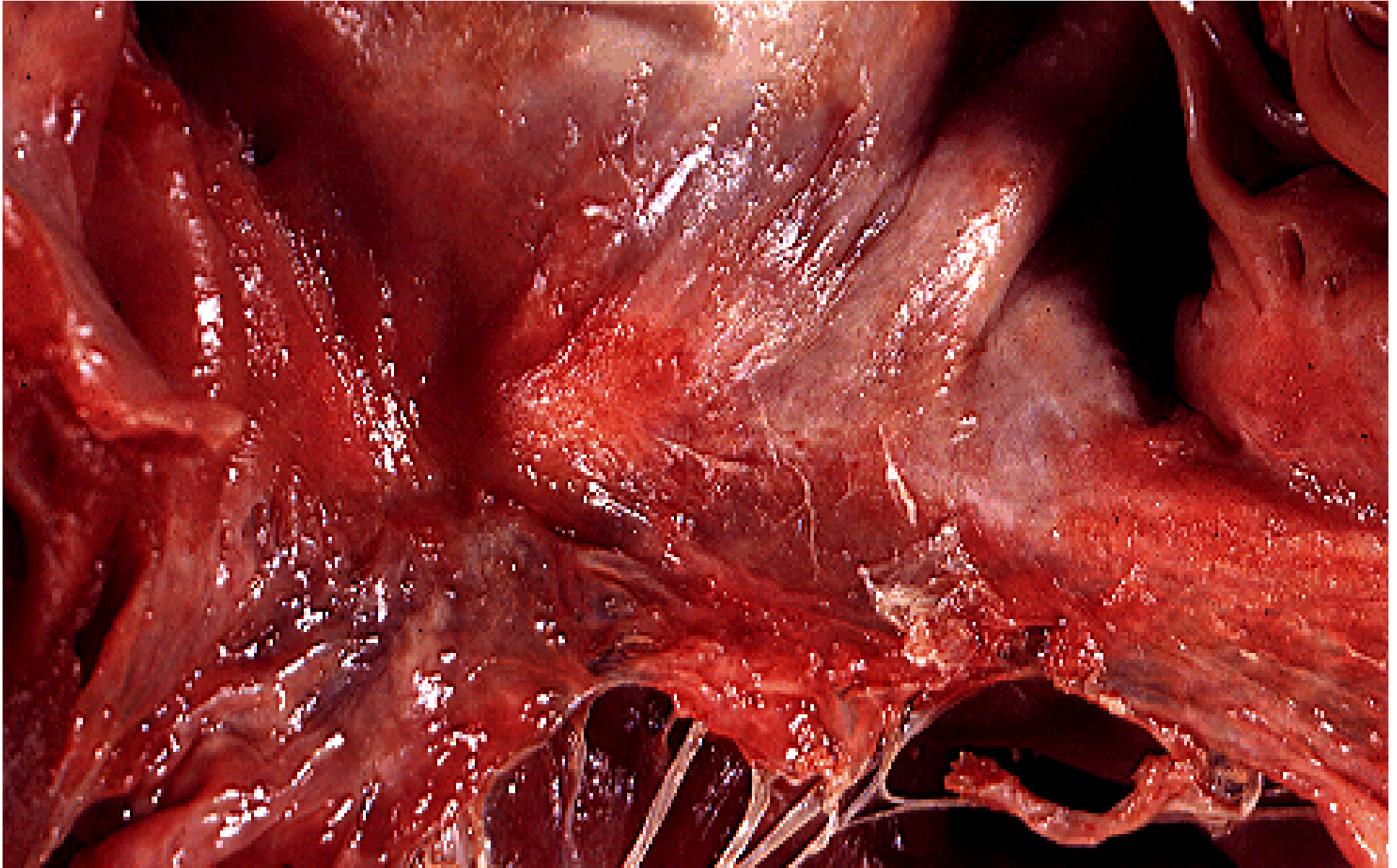
- **Caractères généraux**

- Augmentation du volume de l'organe (hypertrophie « harmonieuse » diffuse ou localisée)
- Induration, couleur pâle, aspect luisant ou cireux (« lardacé »)

- **Aspects variables selon les localisations**

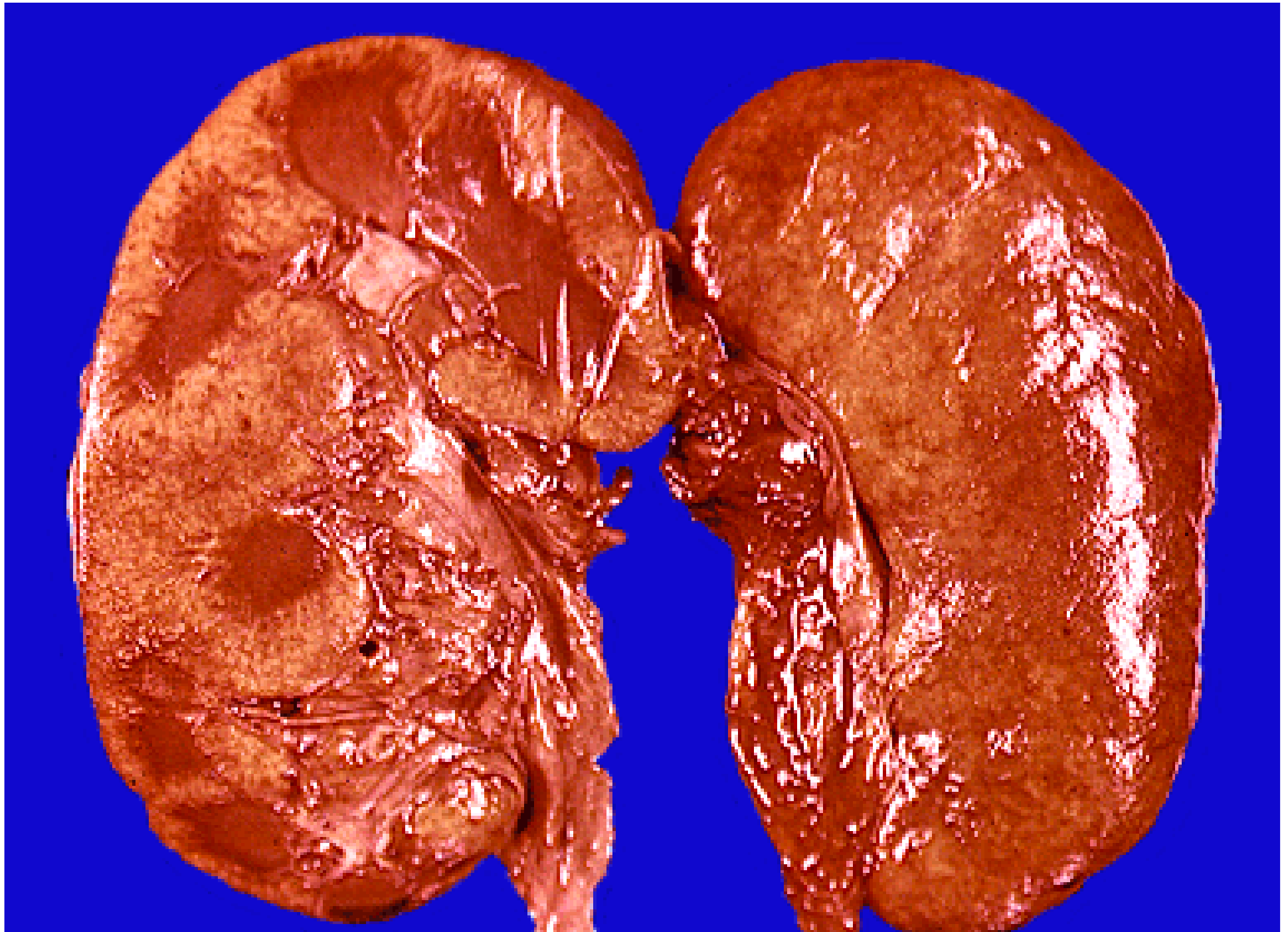
- Rate : infiltration globale splénomégalie ou localisée (nodulaire : « grains de tapioca »)
- Cœur : hypertrophie régulière (cardiomégalie), hépatomégalie, aspect infiltré de la muqueuse digestive

Hypertrophie régulière









Aspect pseudotumoral ou cartonné





plaques



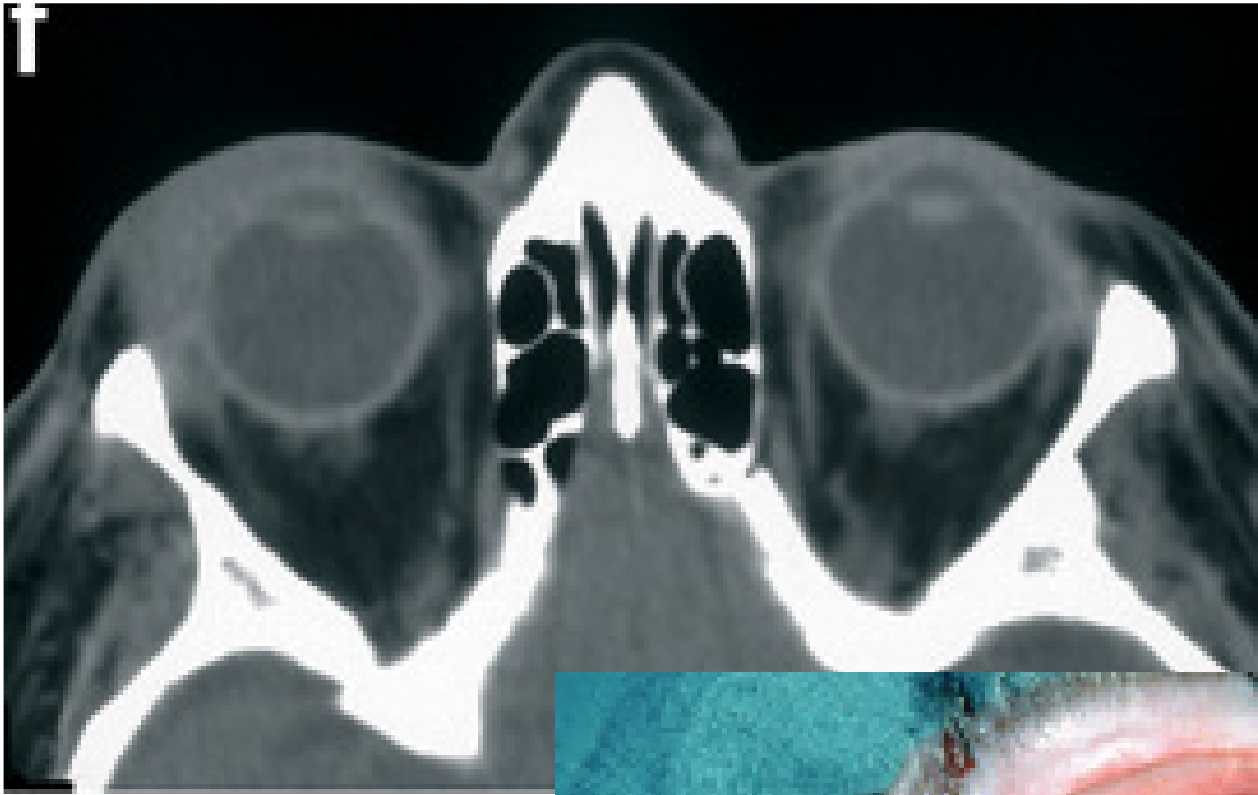
papules



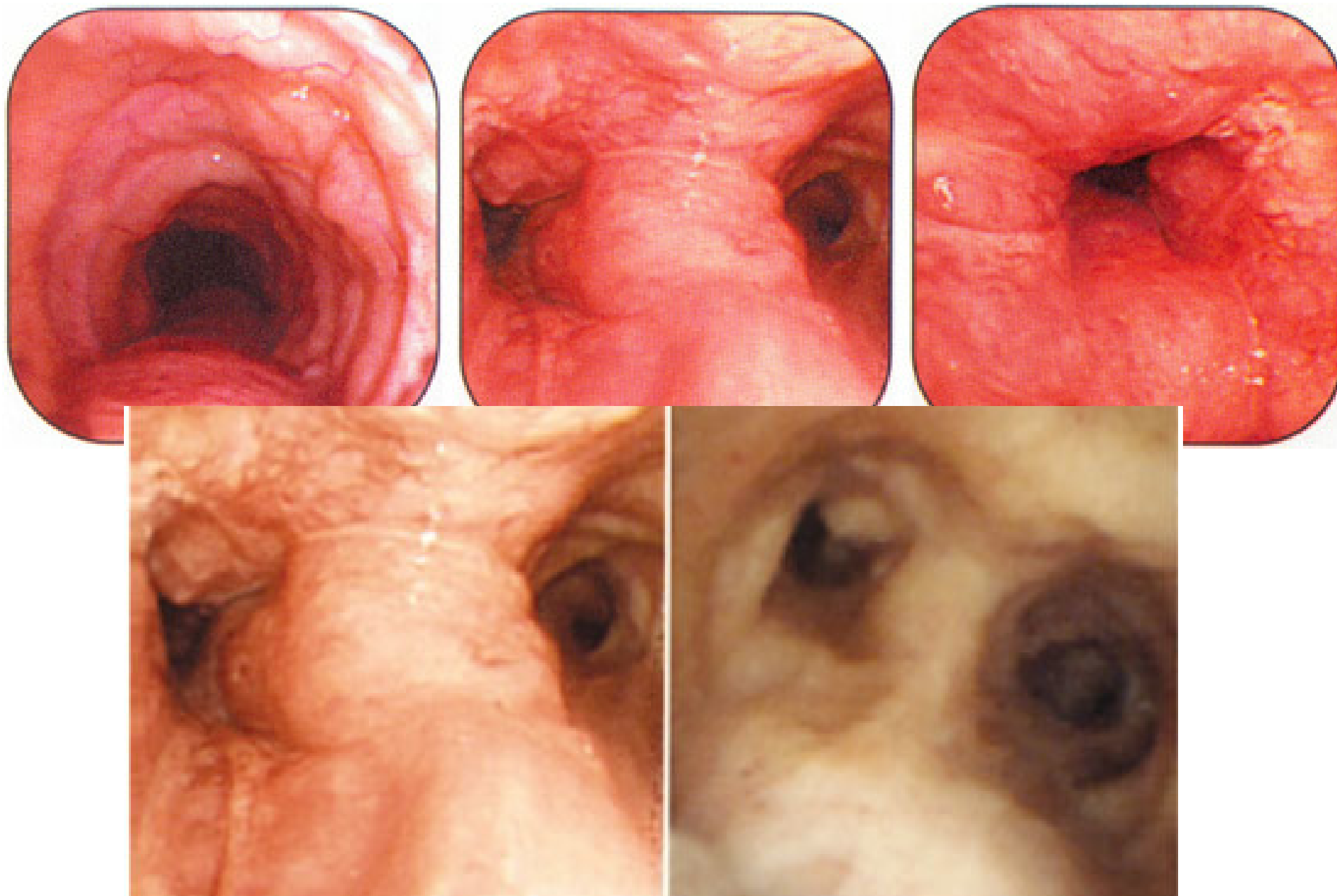


macroglossie





Masses pseudotumorales : trachée et bronches



3. Aspects anatomopathologiques

– Microscopie

• Caractères généraux

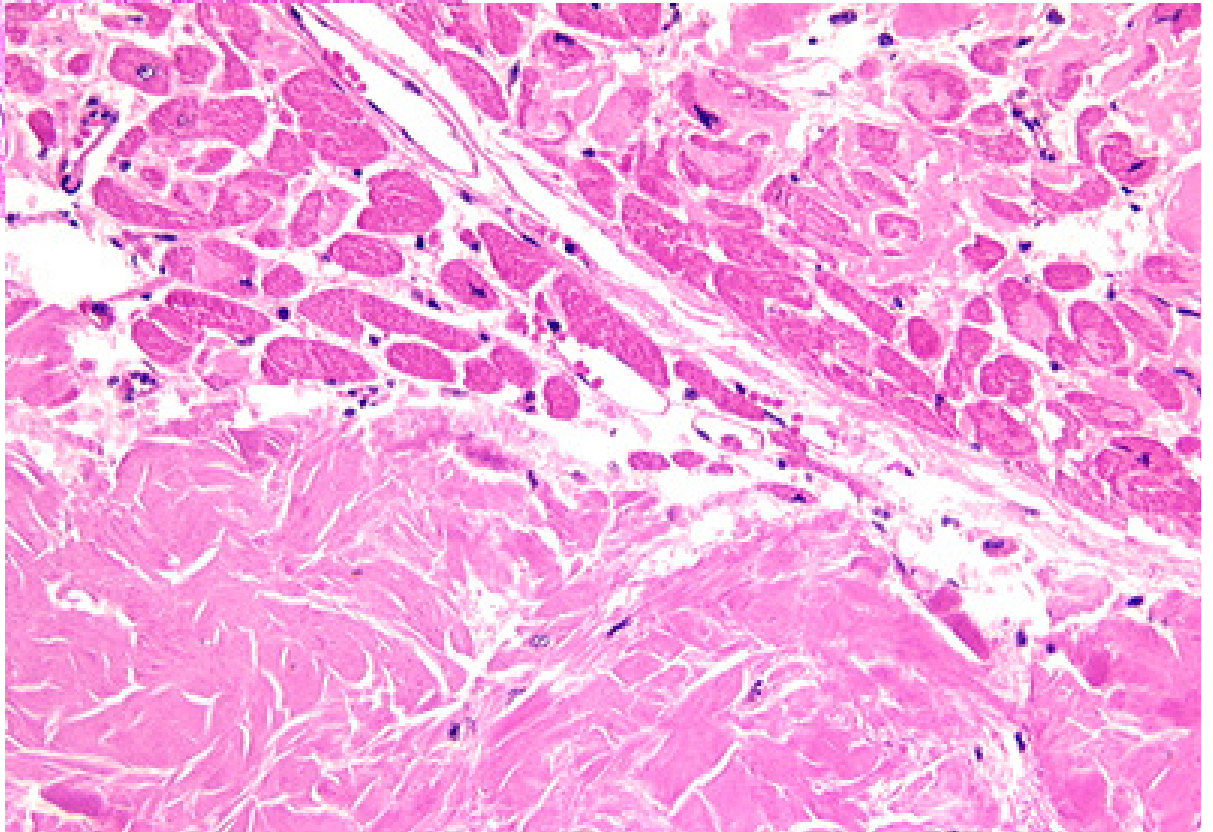
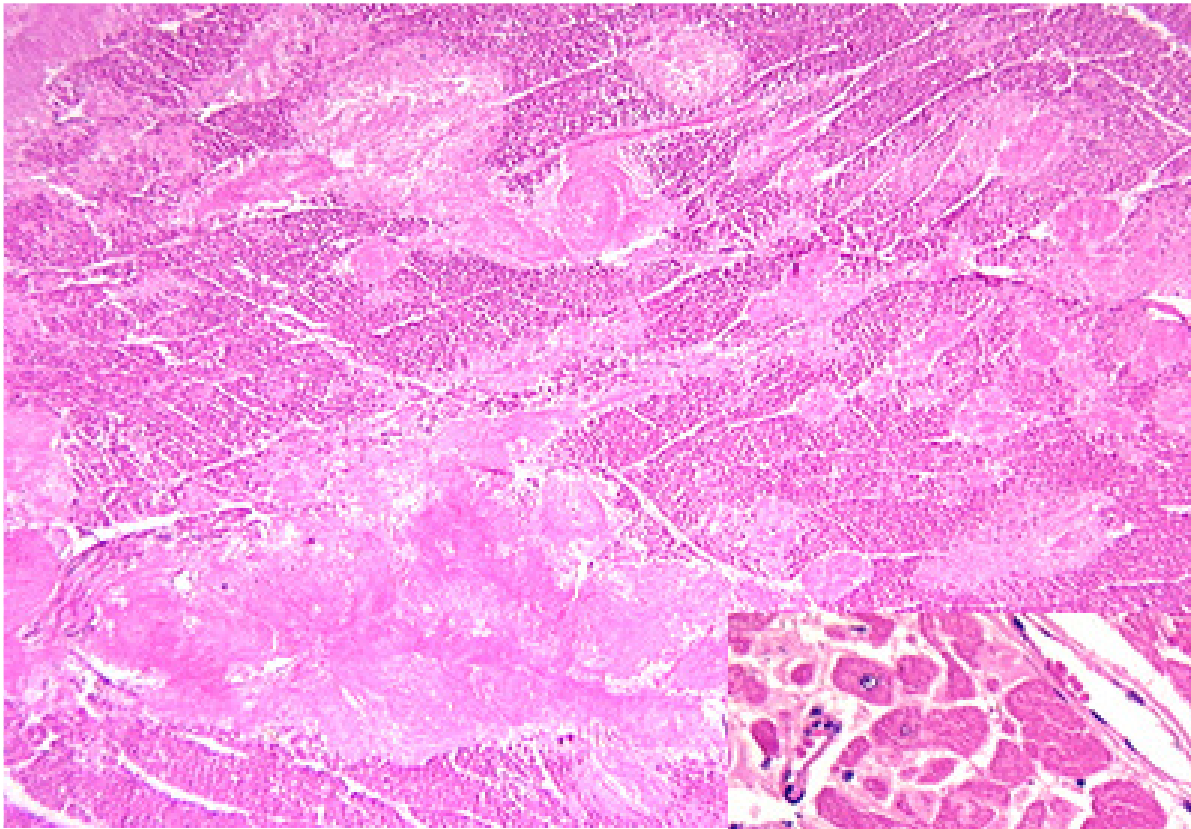
- Dépôts extracellulaires, roses pâles, floconneux, anhistes, finement craquelés
- Absence de réaction inflammatoire au contact : matériel amorphe
- Localisation périréticulinique (Vx , membrane basale) et/ou péricollagénique

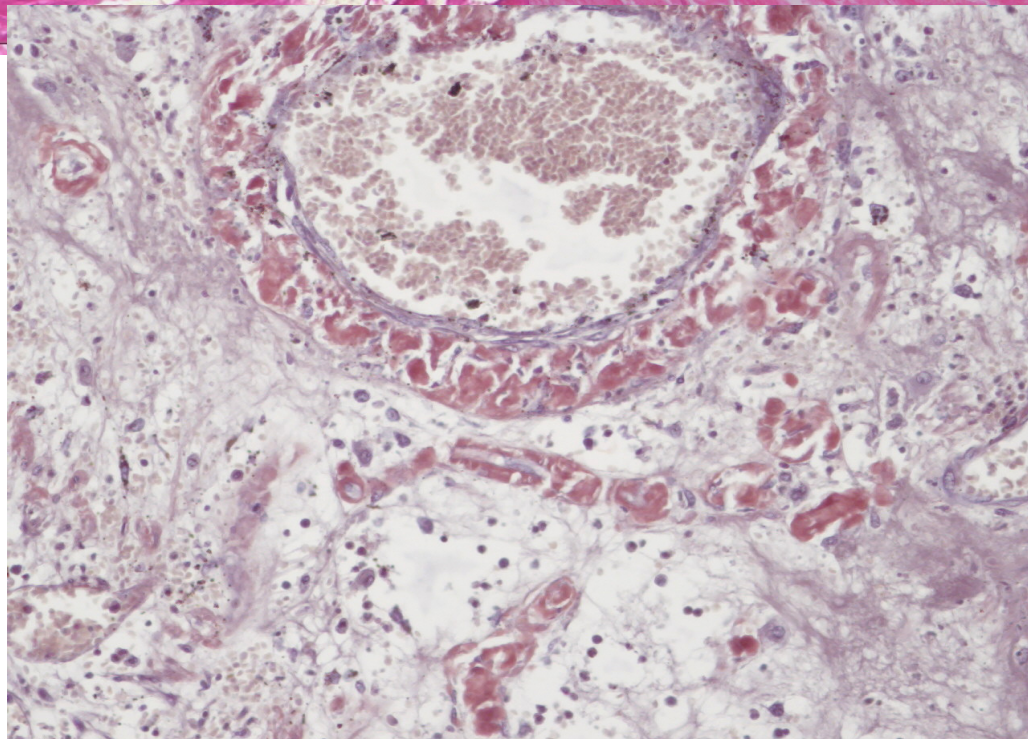
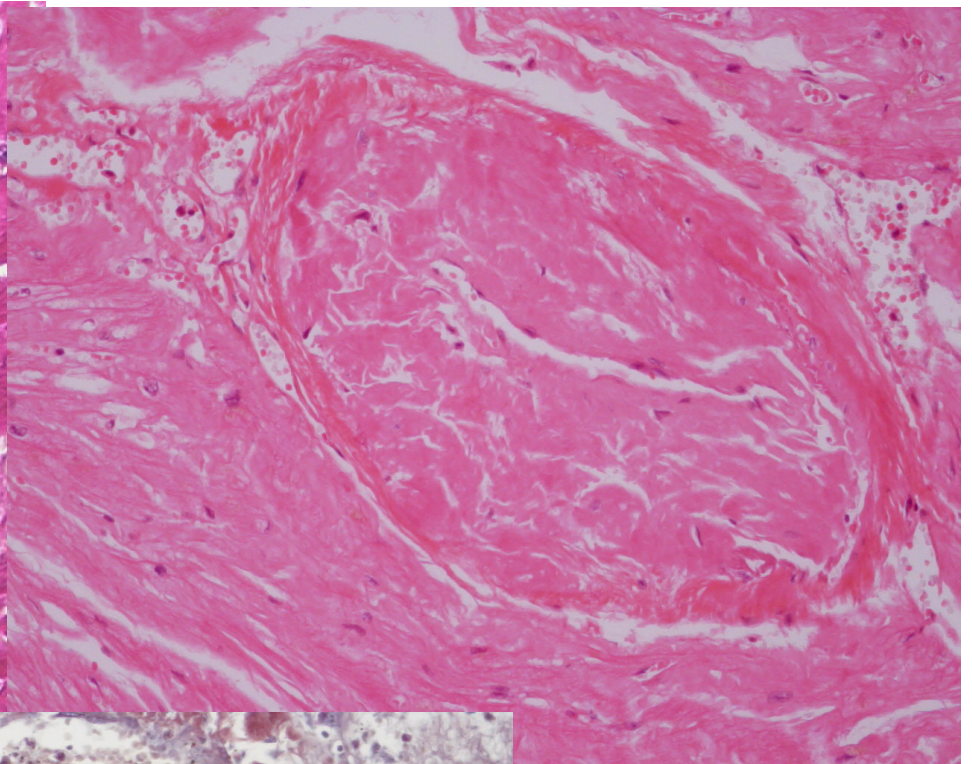
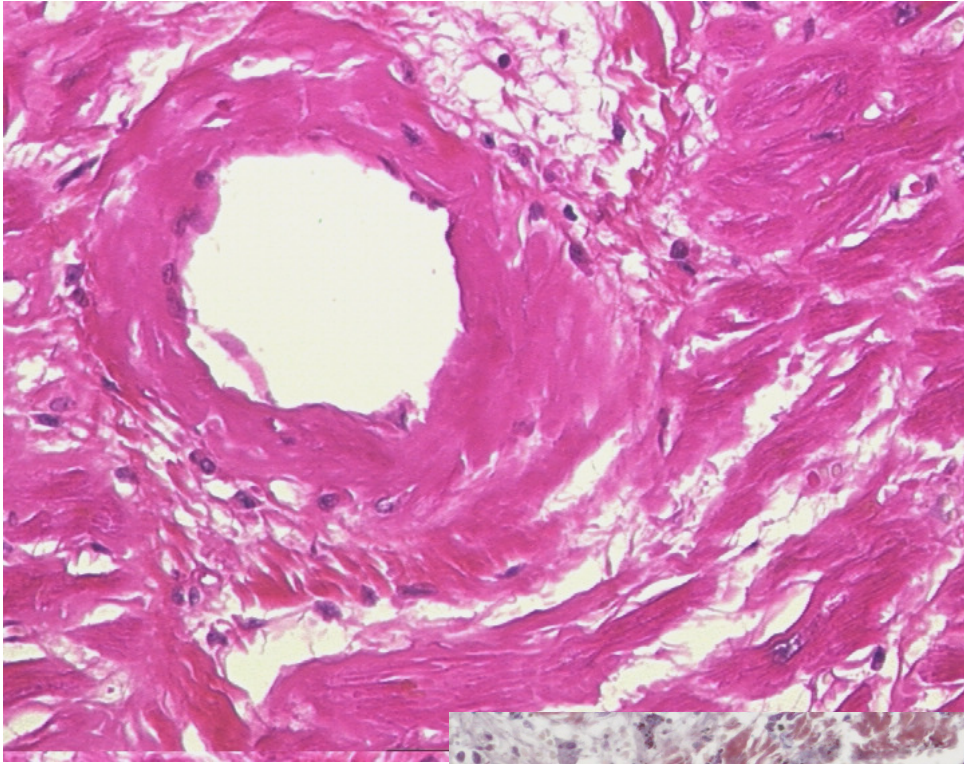
• Affinités tinctoriales

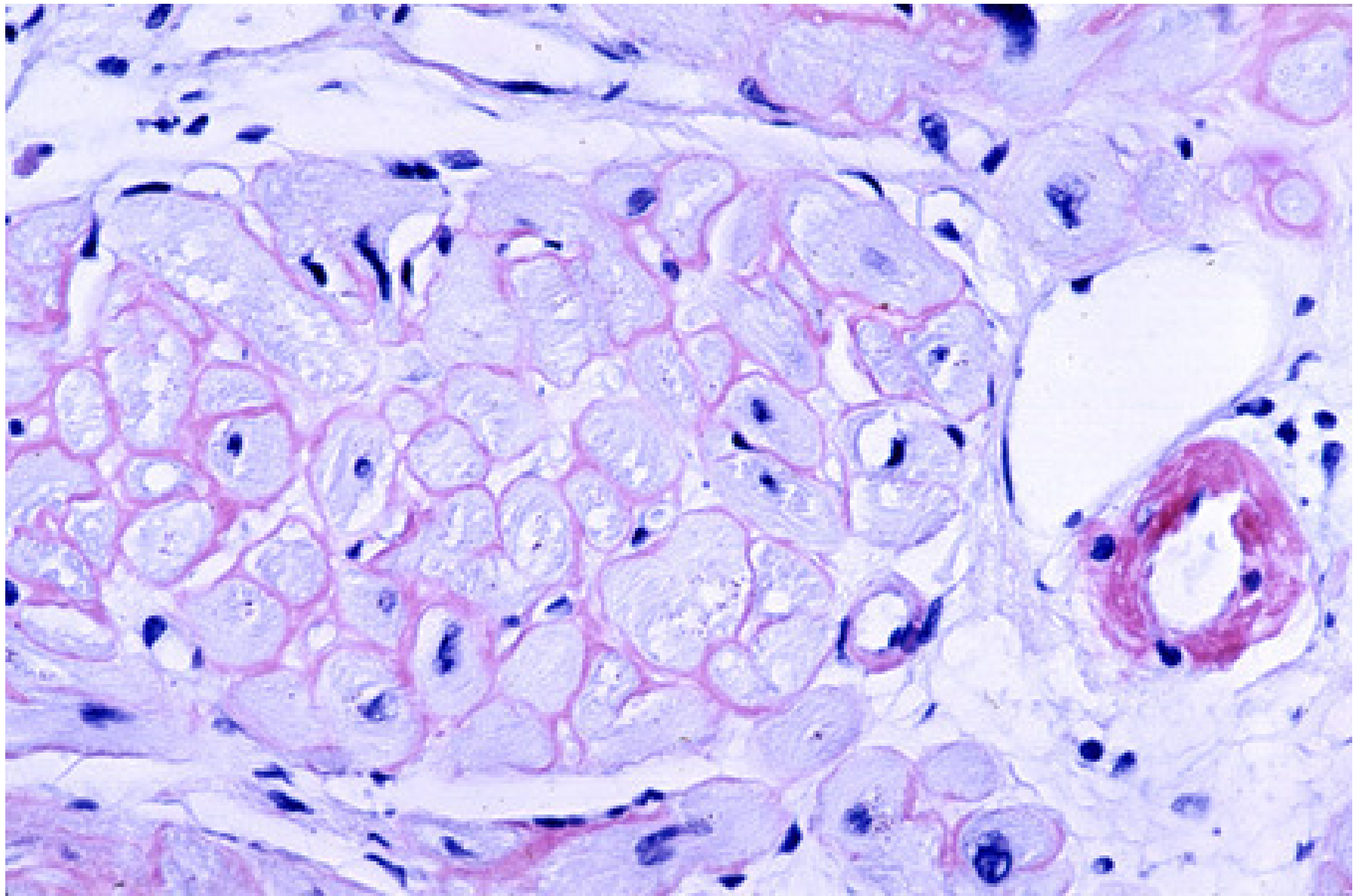
- Coloration par le **rouge Congo** (rouge « groseille ») et dichroïsme vert jaune en lumière polarisée
- Thioflavine T (substance fluorescente en UV)

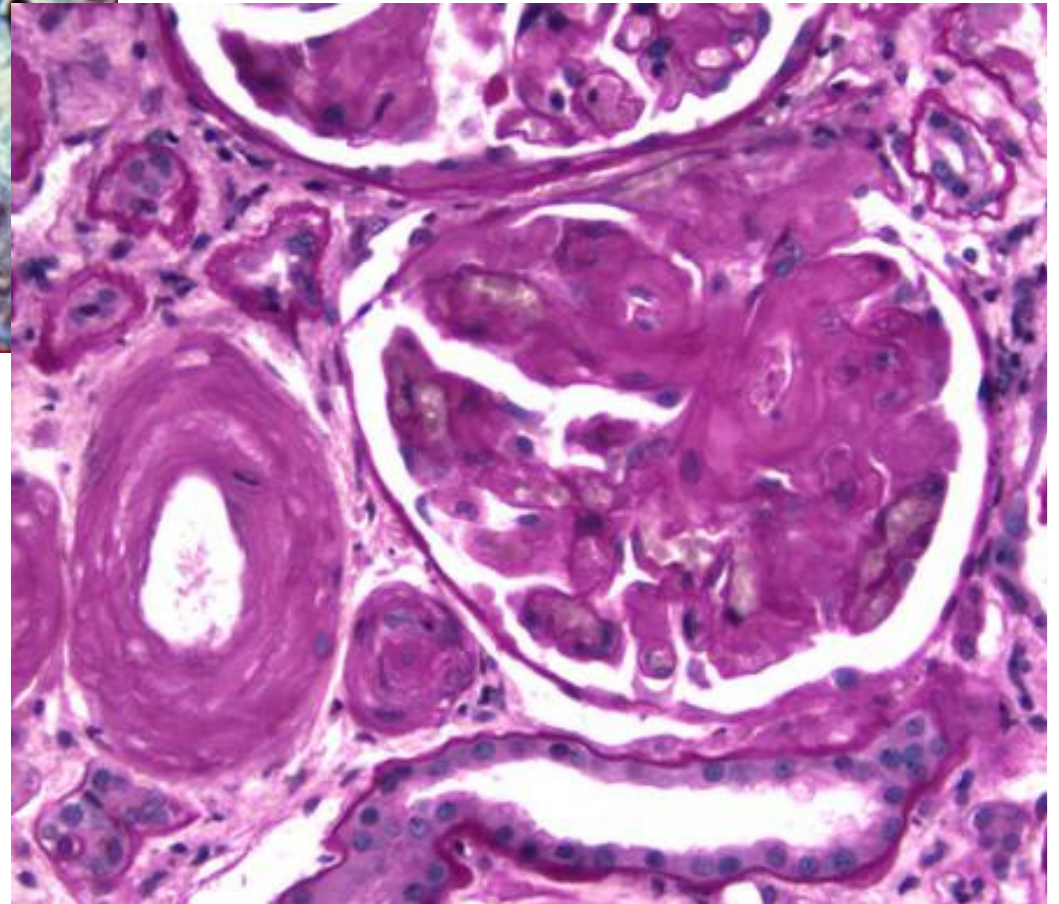
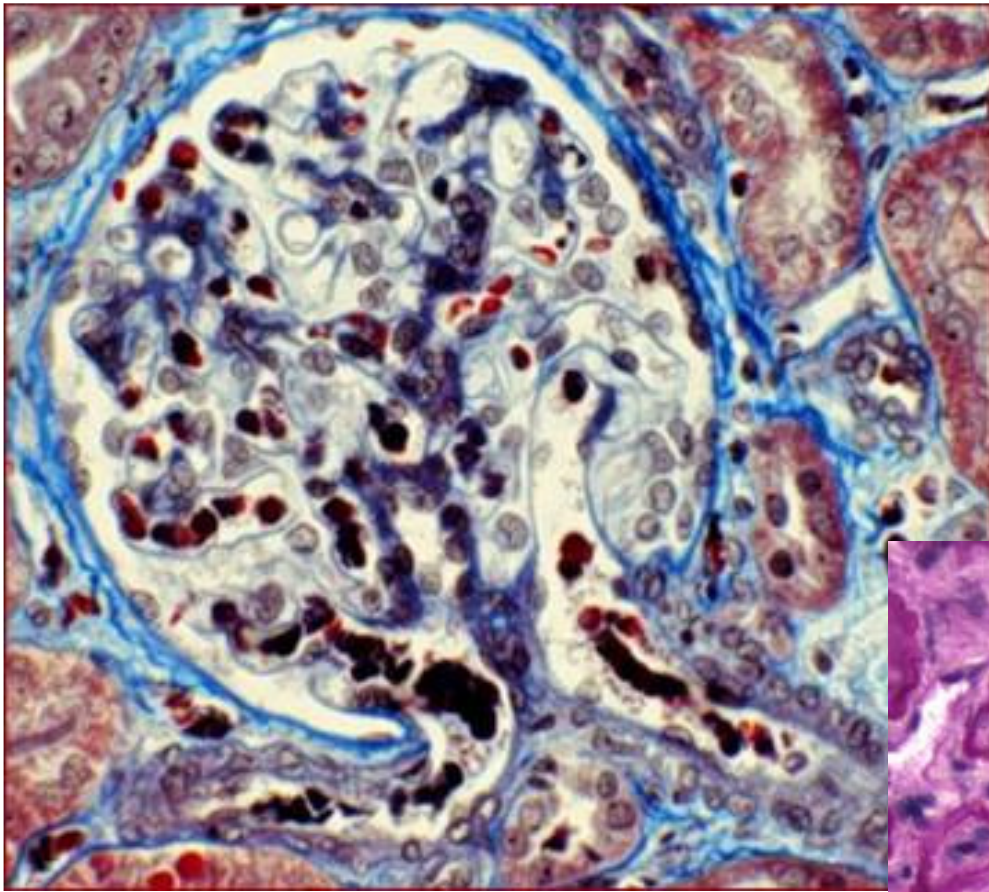
• IHC : AC anti-chaines légères Ig, SAA, TTR, β 2 μ globuline

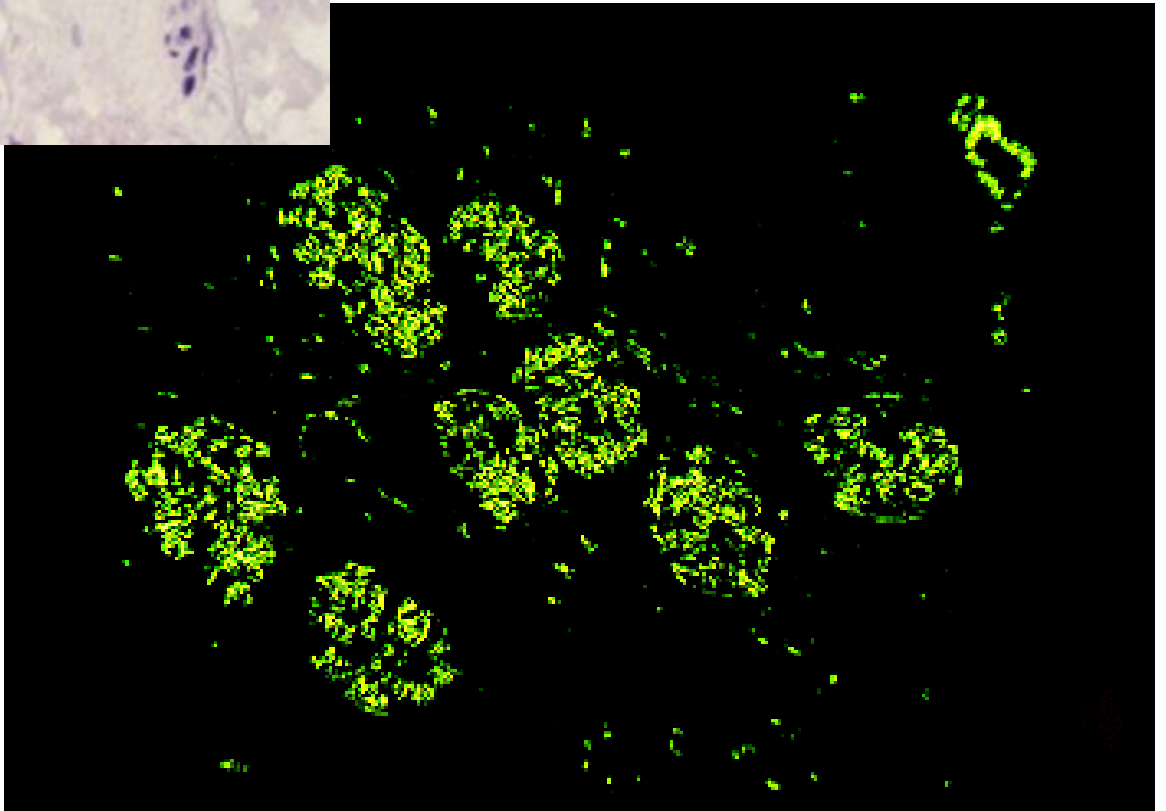
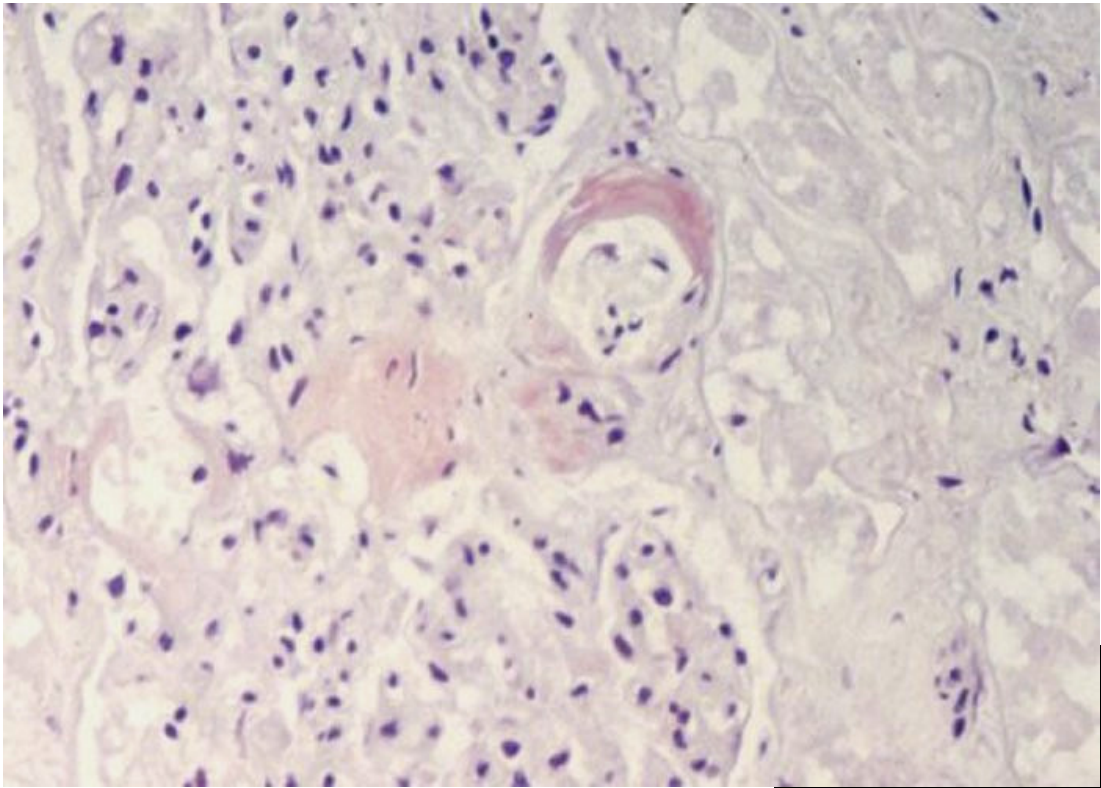
• Aspects selon les localisations

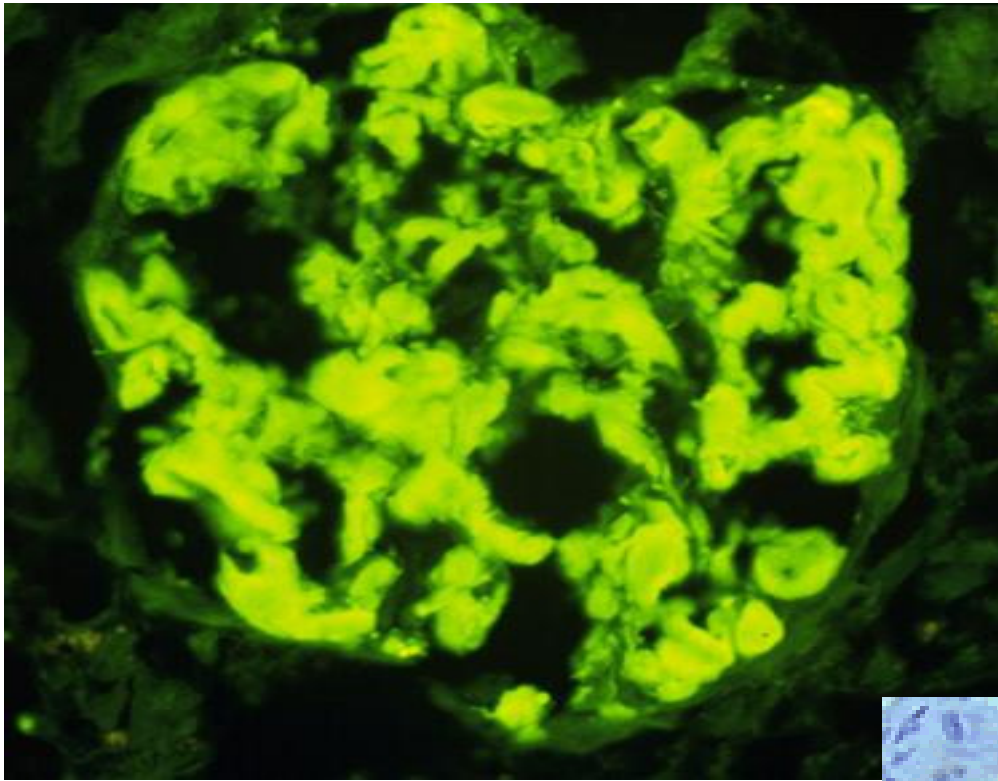






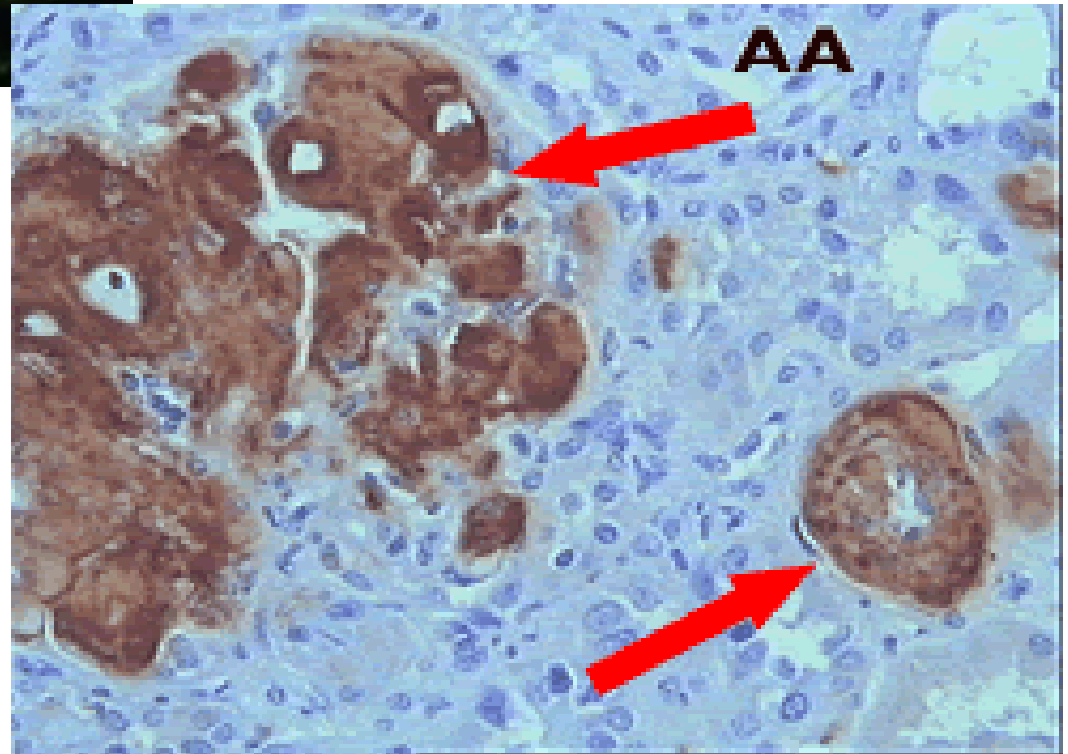


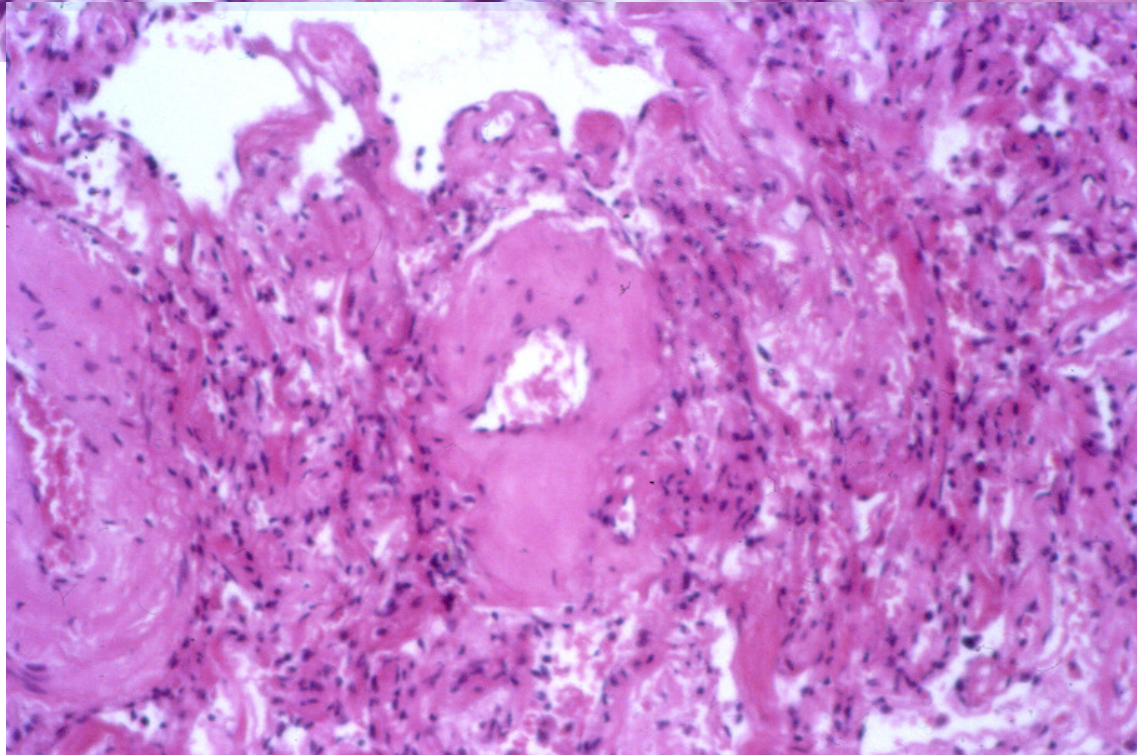
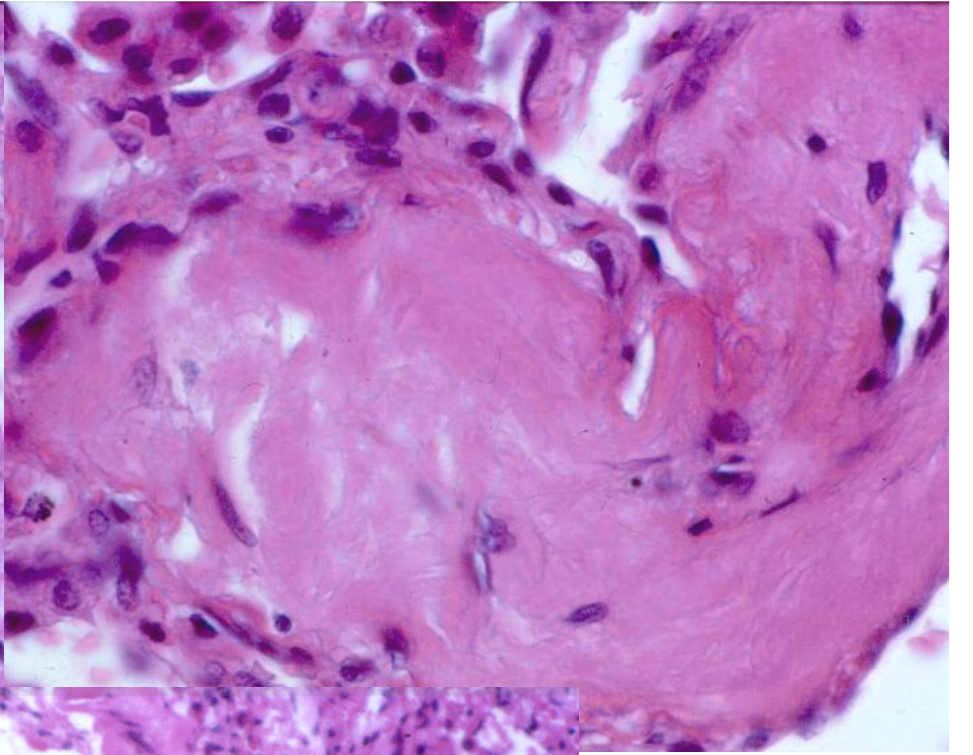
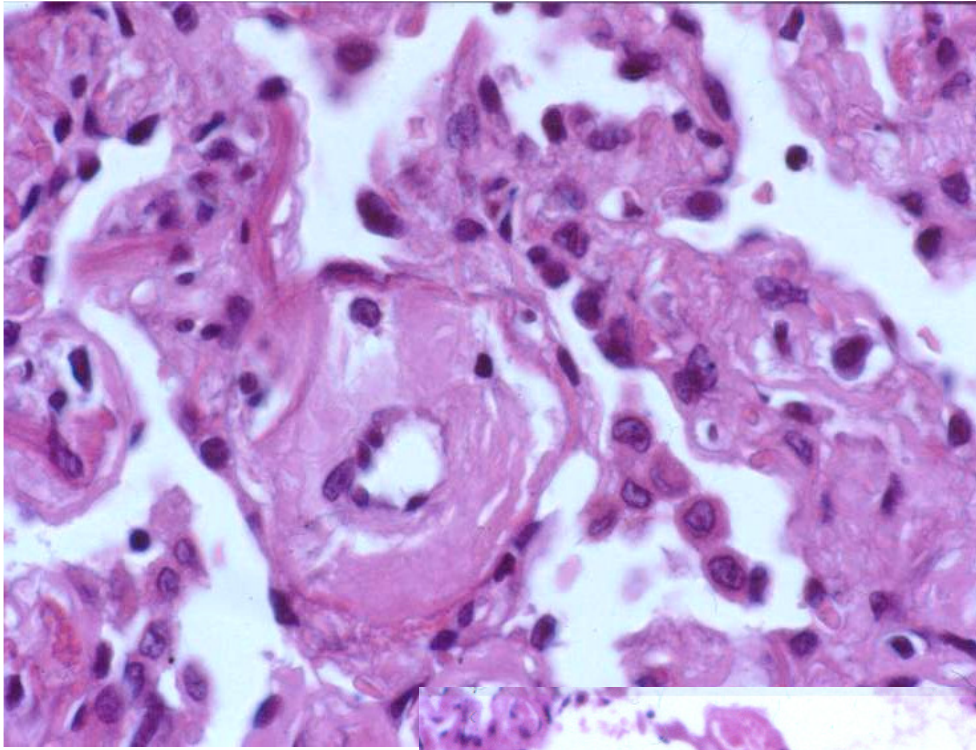


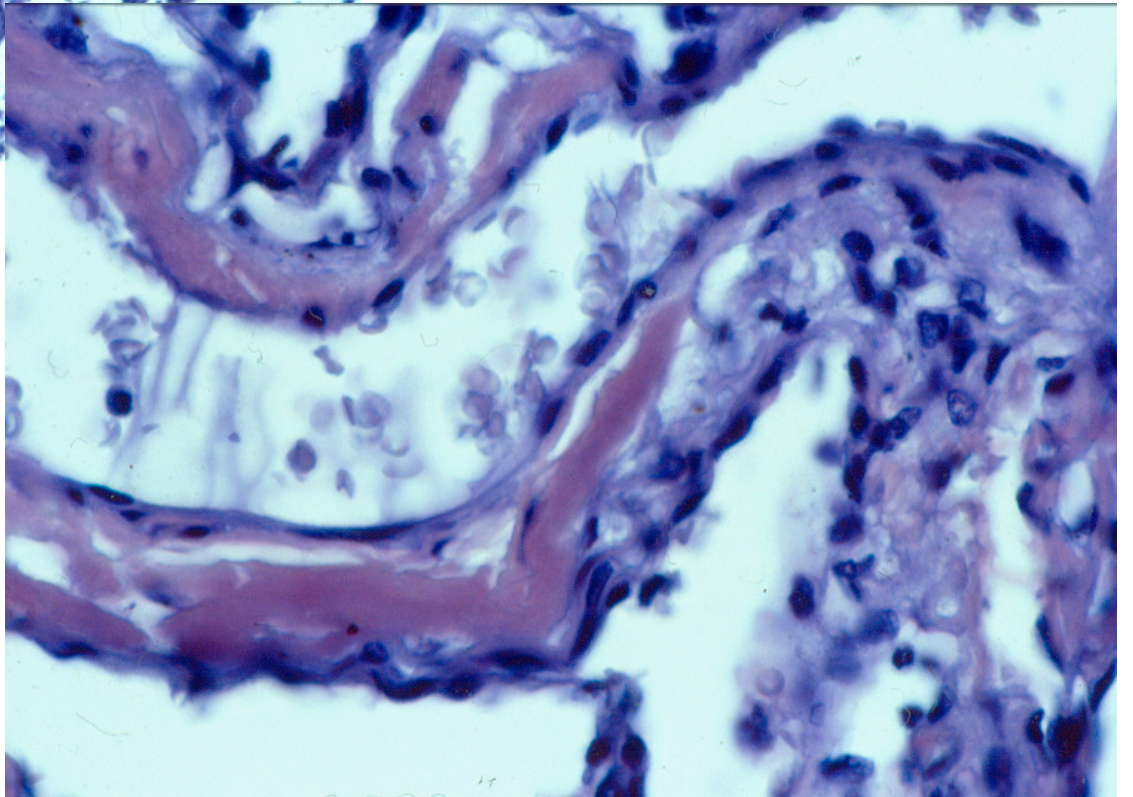
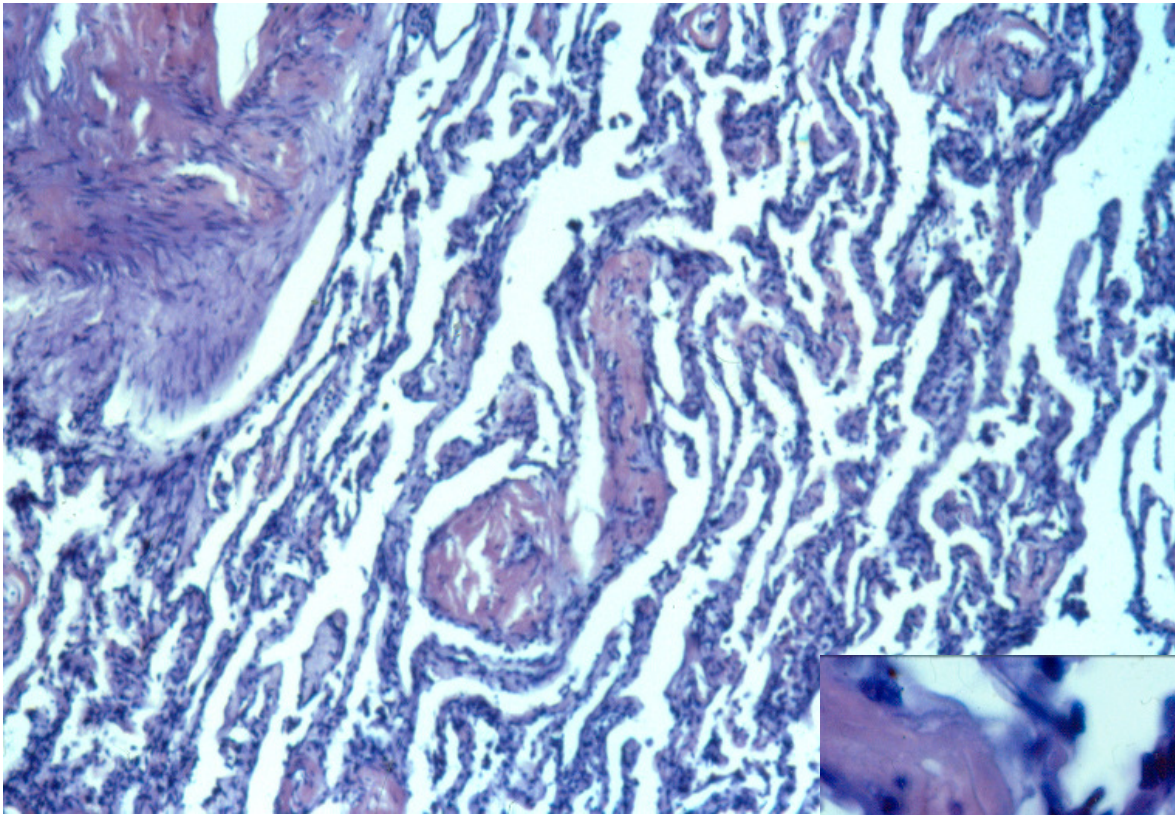


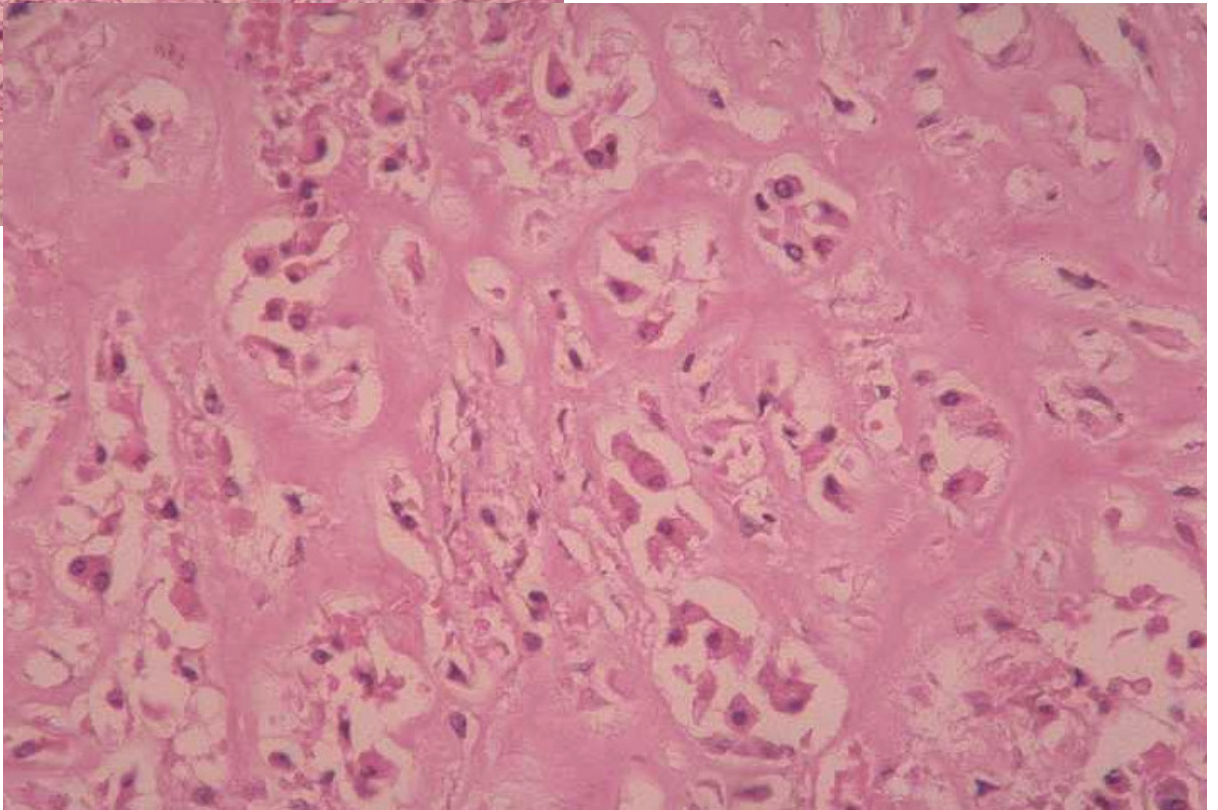
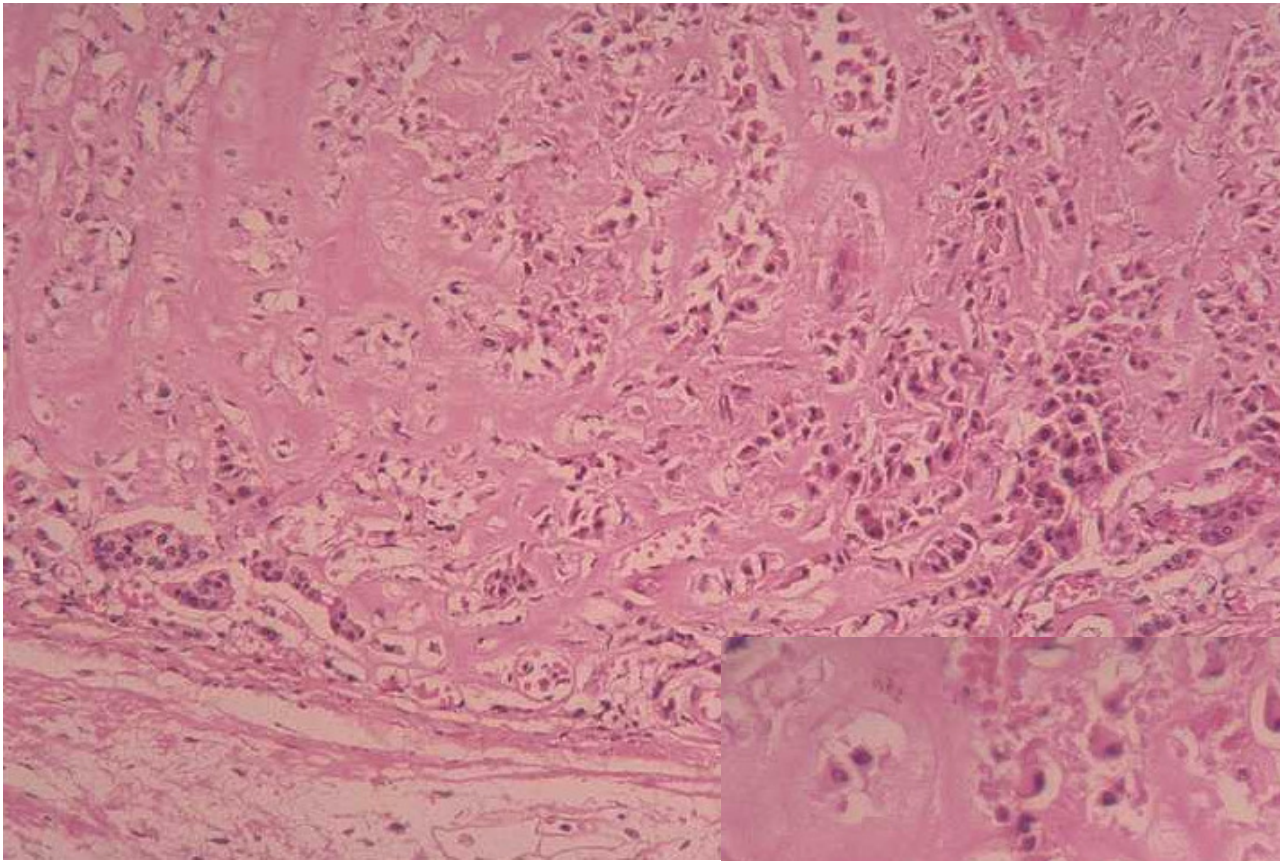
Thioflavine T

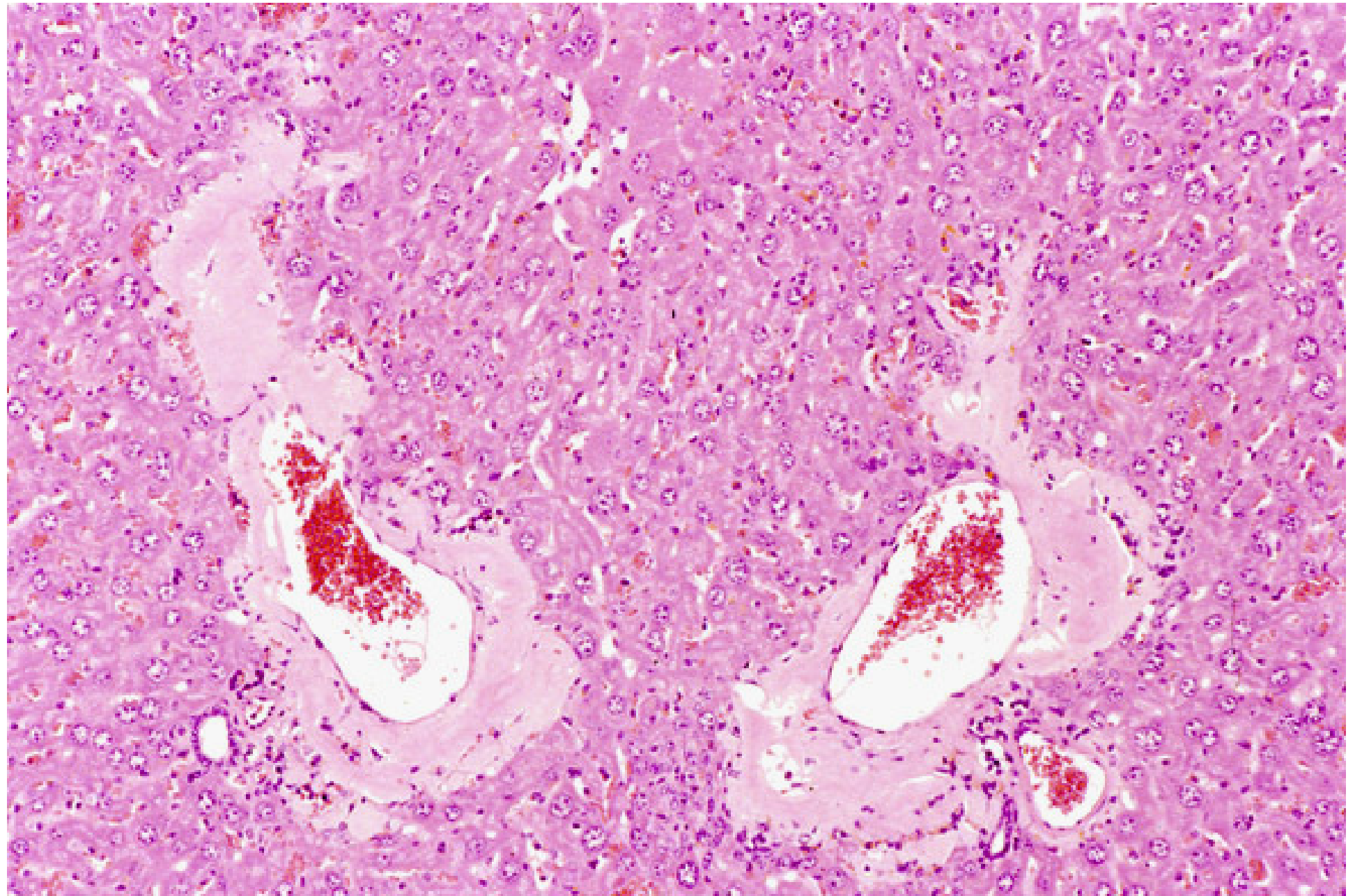
AC anti-SAA

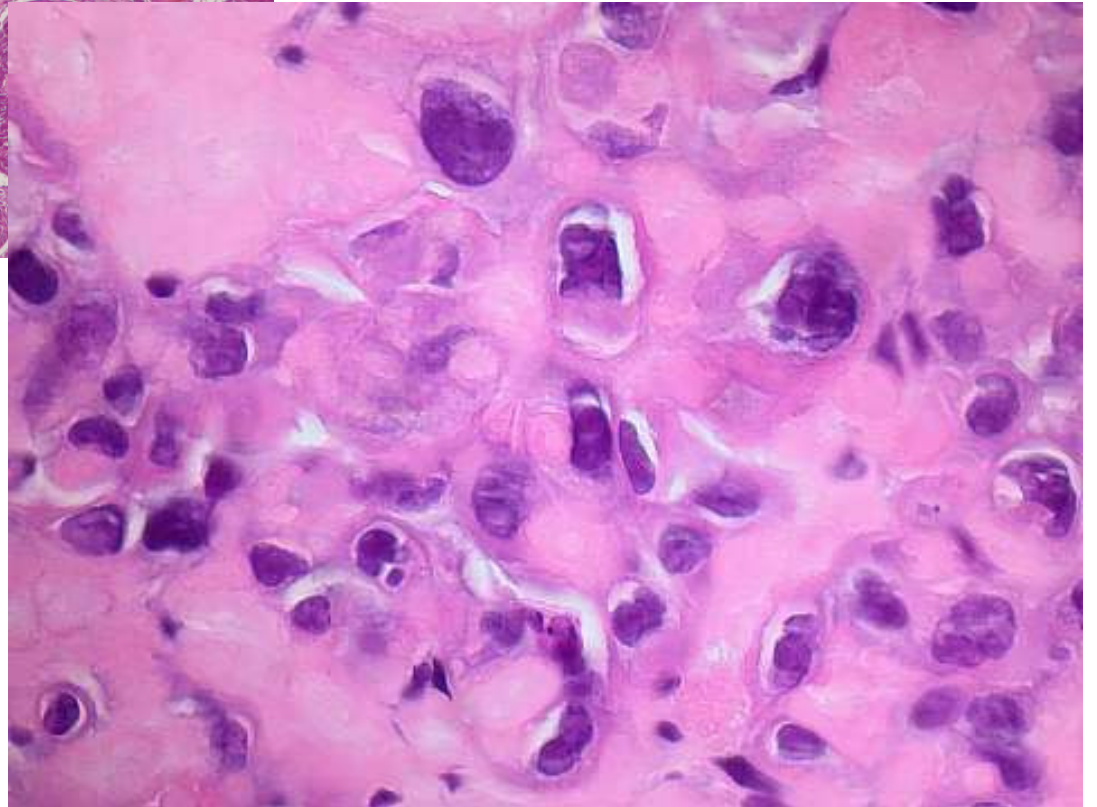
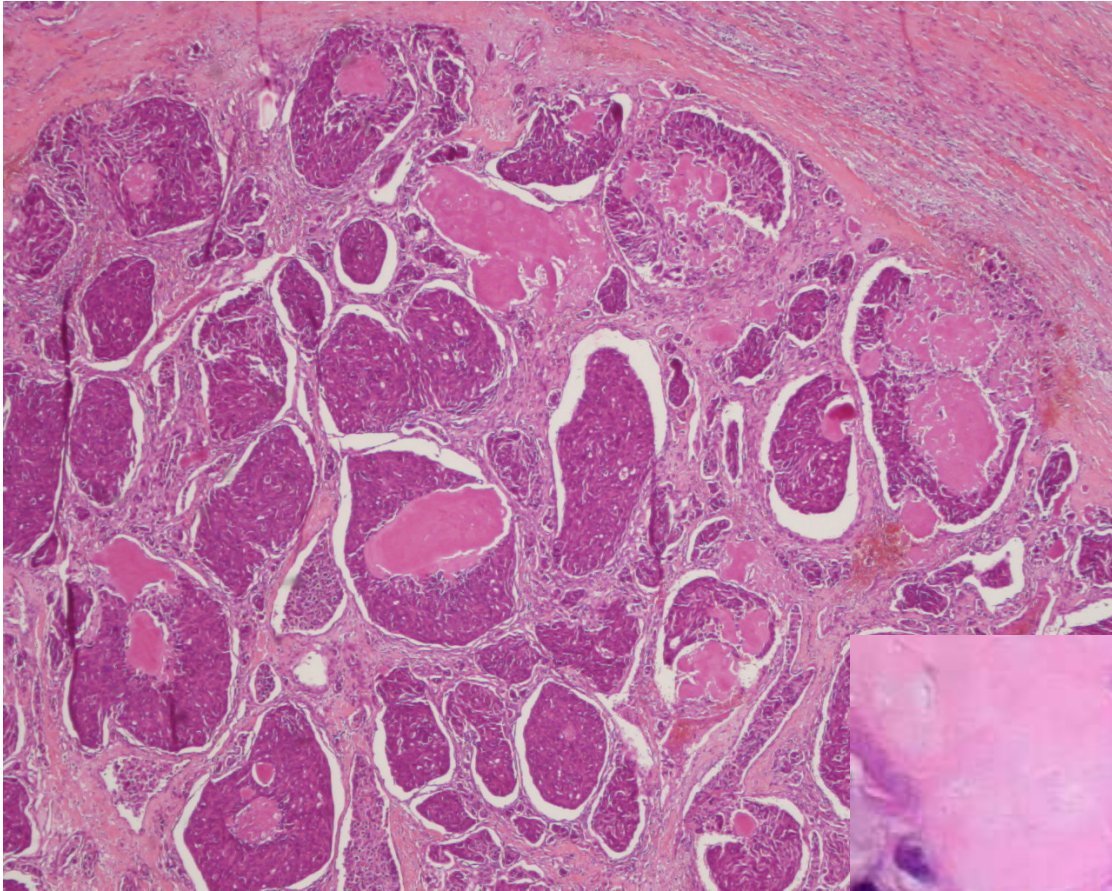


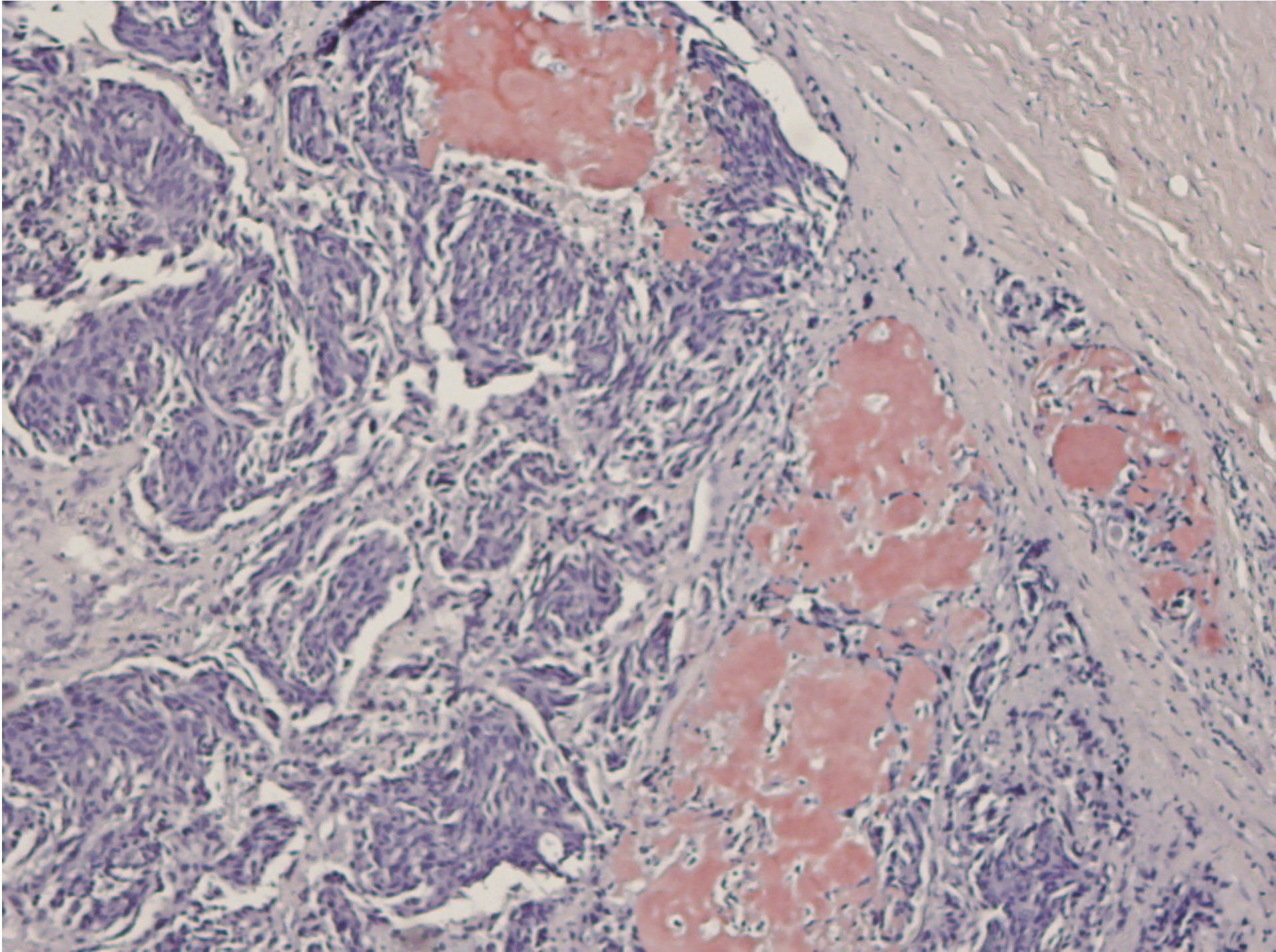


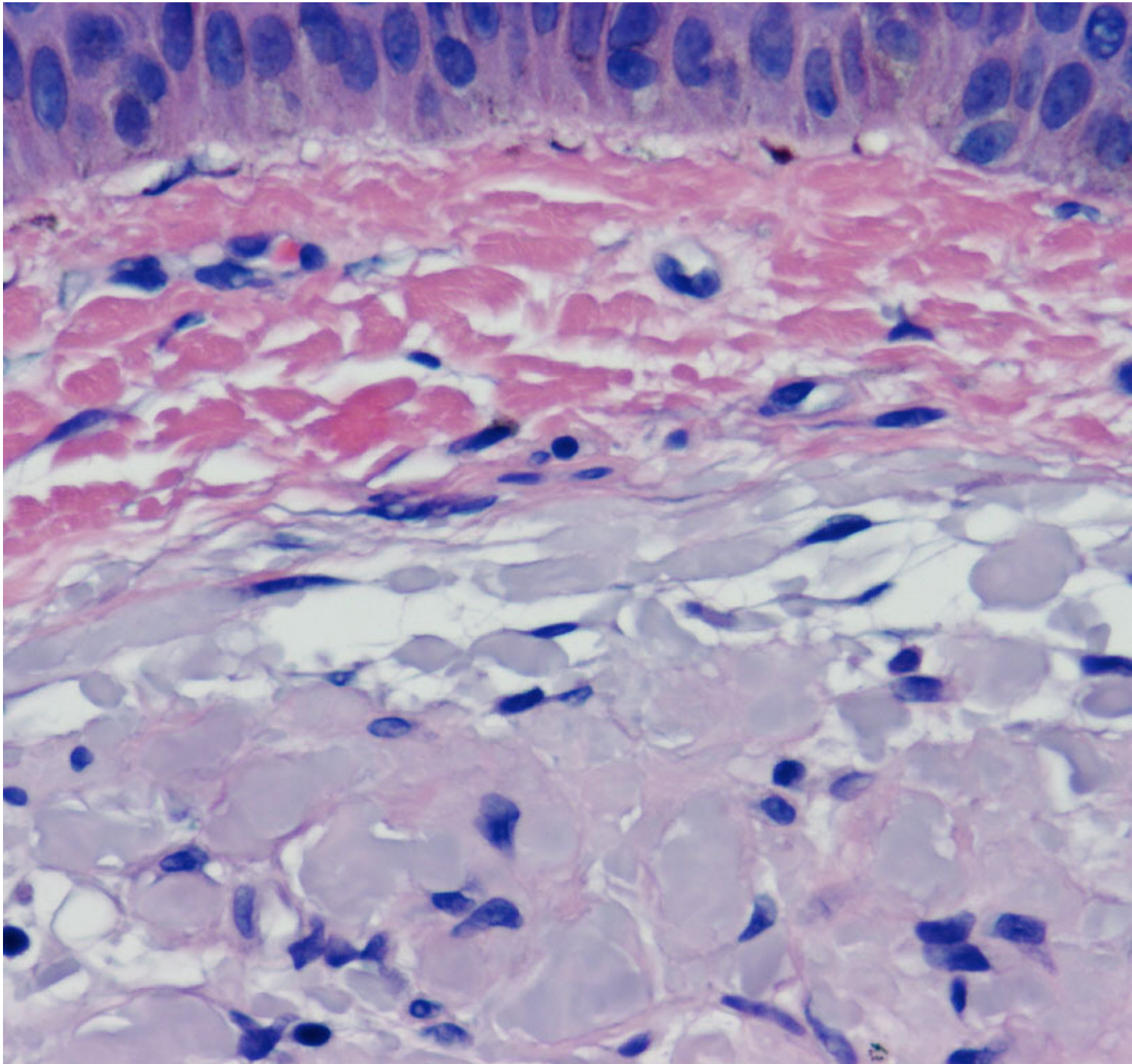


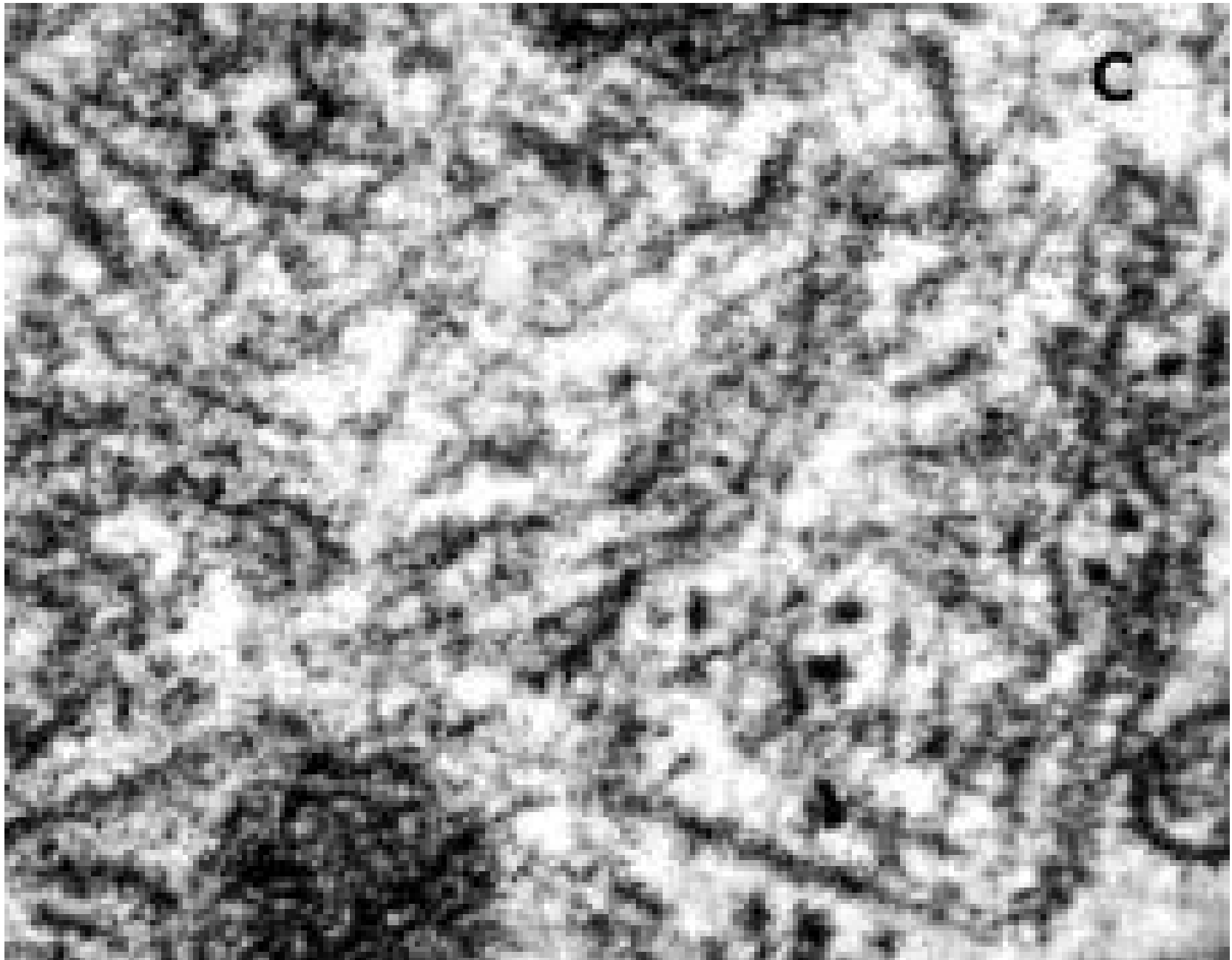












4. Formes anatomocliniques

Liste très longue
Diversité des étiologies

Protéine amyloïde	Précurseur	Diffusion	Syndromes ou tissus atteints
AL	Chaîne légère d'Ig (κ , λ)	G, L	(Primitive) isolée ou associée au myélome
AH	Chaîne lourde d'IgG (γ)	G, L	Isolée
AA	ApoSAA	G, L	(Secondaire) infection, inflammation chronique, tumeur
ATTR	Transthyrétine mutée	G	Héréditaire
	Transthyrétine normale	G	Sénile
A β 2M	β 2-microglobuline	G	Associée à l'insuffisance rénale chronique terminale
AApoAI	Apolipoprotéine AI	G	Héréditaire
		L	Aortique
AApoAII	Apolipoprotéine AII	G	Héréditaire
AApoAIV	Apolipoprotéine AIV	G	Sénile
AGel	Gelsoline	G	Héréditaire
ALys	Lysozyme	G	Héréditaire
AFib	Fibrinogène	G	Héréditaire
ACys	Cystatine C	L	Hémorragie cérébrale héréditaire
A β	A β PP	L	Maladie d'Alzheimer
APrPsc	PrPC	L	Encéphalopathies spongiformes
ACal	Procalcitonine	L	Cancer médullaire de la thyroïde
AANF	Facteur atrial natriurétique	L	Amylose auriculaire isolée
AIAPP	Amyline	L	Ilots de Langerhans du diabète de type 2, insulinome
AIns	Insuline	L	Iatrogénique
APro	Prolactine	L	Prolactinome, hypophyse sénile
ABri	BRI	L	Démence héréditaire britannique
A?	Kératoépithéline	L	Dystrophies cornéennes grillagées
A?	Lactoferrine	L	Dystrophie cornéenne sous-épithéliale
A?	Séménogéline I	L	Vésicule séminale

A. Amylose polyviscérales ou systémiques

- Acquisées ou liées à des anomalies génétiques
- Atteinte de nombreux organes (cœur, rein, rate, surrénale, TD, peau, foie, SNP ...)
- Pronostic péjoratif (cœur, rein surtout forme AL)
- Principales entités cliniques
 - *Amylose de type AL +++*
 - *Amylose secondaire de type AA*
 - *Amylose secondaire à la maladie périodique (FMF)*
 - *Amyloses familiales héréditaires*
 - *Amylose des dialysés*
- **Diagnostic : biopsies GSA ++, B rectale ++, ombilicale, muscle, endomyocardique ...**
Conditionné par l'accessibilité mais aussi le type d'amylose suspecté

A. Amylose polyviscérales ou systémiques

– Amylose de type AL +++

- forme la plus fréquente
- sécrétion anormale d'Ig monoclonales (proliférations plasmocytaires monoclonales : myélome, gammopathies monoclonales)
- Atteinte cardiaque ++, rénale ++, TD, foie...macroglossie amyloïde (20%)
- Importance de l'IHC pour le diagnostic (AC anti chaînes légères K ou L)
- Mauvais pronostic : survie 1 à 2 ans
- TRT :
 - * symptomatique (dialyse, antidiurétiques, pace maker..)
 - * chimiothérapie (ciblage des cellules B responsables de la sécrétion d'Ig)
 - * autogreffe moelle osseuse (rémission complète possible)

A. Amylose polyviscérales ou systémiques

– Amylose de type AA

- Production exagérée et au long cours de la protéine SAA
- Atteinte rénale fréquente, hépatique ... cardiaque plus rare
- Complication de maladies inflammatoires chroniques
 - Inflammations chroniques rhumatismales ou intestinales (PR, SPA, maladie de Crohn ...)
 - Infections chroniques (tuberculose, DDB, ostéomyélite)
- Importance de l'IHC pour le diagnostic (AC anti protéine SAA)
- Pronostic meilleur que celui de l'amylose de type AL (lié à l'atteinte rénale)
- TRT : * Éradication du processus inflammatoire
 - * Colchicine

A. Amylose polyviscérales ou systémiques

- Amylose secondaire à la fièvre Méditerranéenne familiale (maladie périodique)
 - Amylose de type AA
 - Maladie héréditaire autosomique récessive
 - Fièvre, douleurs abdominales paroxystiques (crises)
 - Atteintes rénale, hépatique, splénique, intestinale, séreuses ...
 - TRT : colchicine
- Amyloses héréditaires
 - Transmission autosomique dominante
 - En rapport avec une protéine mutée
 - Ex : neuropathie amyloïde familiale (mutation transthyrétine TTR) atteinte SNP, cœur
- Amylose des dialysés (β 2 microglobuline)

B. Amyloses monoviscérales ou localisées

- Pseudotumorale (ex larynx, poumon, peau, vessie)
 - serait une forme primitive localisée souvent de type AL
- Cardiaque du sujet âgé
- Amyloses cérébrales
 - Maladie d'Alzheimer (protéine β 4)
 - Vieillesse
- Tumeurs malignes de certaines tumeurs endocrines (ex : Carcinome médullaire de la thyroïde)