

## Chapitre II : Lésions élémentaires de la cellule

La cellule se manifeste par le fait :

- qu'elle est le siège d'un métabolisme constant qui se caractérise par la transformation continue de matière et d'énergie, on envisagera donc les altérations cellulaires qui résultent des troubles du métabolisme à l'origine d'une accumulation anormale de substances variées.
- qu'elle se divise et se multiplie ; on envisagera à ce propos, les troubles de la multiplication et de la croissance cellulaire;
- qu'elle est douée d'une forme et d'une structure définies, mais quand le milieu change, elle est capable jusqu'à un certain point de modifier sa forme et sa structure, ce qui est une forme d'adaptation de la cellule à des conditions extérieures anormales. En anatomie pathologique générale, on envisagera les modifications cellulaires par adaptation;
- Tous ces phénomènes peuvent être réversibles lors du retour aux conditions antérieures, mais si les limites de la réponse adaptative sont dépassées, ou que celle-ci est impossible, on observe alors des lésions irréversibles, avec apparition de la mort de la cellule par nécrose ou par apoptose, selon les circonstances.

### 1 Surcharges cellulaires

**Définition :** c'est l'accumulation anormale ou excessive d'une substance dans le cytoplasme de la cellule. On distingue deux types de surcharge :

- si la substance accumulée est un métabolite normal de la cellule mais qui y est en quantité excessive, on parle de *surcharge d'accumulation* ;
- si la substance accumulée est une substance étrangère à la cellule, on parle de *surcharge d'intrusion*.

#### a. Surcharges d'accumulation

- **Par inflation :** Le métabolite normal est apporté en quantité excessive et incorporé de même par la cellule mais le rythme d'utilisation du métabolite par la cellule n'est pas augmenté en proportion.

- **Par rétention** : Le métabolite normal est apporté en quantité normale cependant les capacités d'utilisation par la cellule du métabolite normal sont abaissées, le métabolite non catabolisé s'accumule.
- **Par déviation** : Le métabolite normal est apporté en quantité normale. L'anomalie d'un système enzymatique empêche le métabolisme normal ; un métabolite anormal, non excrété va donc s'accumuler. Par exemple: glycogène anormal (lors de glycogénoses).

### b. Surcharges d'intrusion :

- **Par détournement du métabolisme normal** :

**Ex:** surcharge en **bilirubine** au cours des **ictères**.

Dans les **ictères** (jaunisses), la bilirubine produite en quantité excessive s'accumule dans le plasma sanguin puis dans des cellules n'en contenant pas normalement.

- **Par endocytose d'éléments étrangers** :

Ce type de surcharge ne concerne par définition que les cellules à activité endocytaire, (cellules du système des phagocytes mononucléés SPM) principalement les **macrophages**: les éléments anormaux, étrangers, incorporés ne peuvent être métabolisés et restent dans la cellule, englobés dans des vacuoles d'endocytose. **Ex** : poussières de carbone (anthracose).

## 1.1 Surcharges glyco-géniques

### 1.1.1 Surcharges glyco-géniques par inflation (les diabètes)

La glycémie est une constante sanguine. Sa valeur normale est de 0,8 à 1,2 g/litre chez les mammifères et de 2 g/litre chez les oiseaux. La régulation de la glycémie procède de l'action d'hormones antagonistes :

- **Une hormone hypoglycémiant** : **l'insuline** (unique hormone hypoglycémiant sécrétée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas endocrine)
- **Des hormones hyperglycémiantes** : diverses hormones sont en revanche hyperglycémiantes (Hormone Somatotrope (**S.T.H.**), les Glucagons, les Glucocorticoïdes et indirectement l'Adrenocorticotropine (**A.C.T.H.**), l'Adrénaline).

Les surcharges glycogéniques surviennent à l'occasion de toute hyperglycémie durable. Les maladies caractérisées par une hyperglycémie durable sont nommées des **diabètes** car elles ont toutes un signe clinique commun: l'élévation de la consommation d'eau (*polydipsie*) suivie d'une augmentation corrélative de l'excrétion urinaire (*polyurie*); le terme de diabète vient du grec *diabetes* « passer à travers » et fait référence à cette traversée de l'organisme par l'eau. Le diabète est observé chez *l'homme et les carnivores*. Diverses origines du syndrome diabétique :

- **Diabète d'origine pancréatique "sucré" : insulinique**
  - Sans lésion anatomique du pancréas (le plus fréquent). Déficit sécrétoire quantitatif et/ou qualitatif de l'insuline.
  - Consécutif à des lésions pancréatiques (pancréatite aiguë ou chronique, tumeur du pancréas) ;
- **Diabète d'origine extra-pancréatique "insipide"**
  - Incapacité des tissus normalement utilisateurs d'insuline à l'utiliser **diabète "périphérique** « surtout observé chez les sujets obèses et /ou âgés ».
  - Hypersécrétion d'une hormone hyperglycémiante: hypothalamo-hypophysaire ou par hypercorticisme. Plus rarement pas hypersécrétion de glucagon (glucagonomes rares).
  - Diabète d'origine hépatique de l'homme observé au cours de l'évolution de certaines cirrhoses.

#### 1.1.1.1 Caractérisation histologique du glycogène

Le glycogène est une substance soluble dans l'eau et dans différents solvants; les méthodes usuelles de préparation histologique ont donc tendance à dissoudre le glycogène présent dans les cellules et, en cas de surcharge, la place qui était occupée dans la cellule par du glycogène apparaît optiquement vide.

Le glycogène est conservé par certains fixateurs alcooliques (le fixateur de CARNOY par exemple); il est également préservé sur les coupes de tissu congelé.

La caractérisation histochimique spécifique du glycogène passe par la coloration de deux coupes du même tissu par la méthode de l'acide-periodique-réactif de Schiff (P.A.S.), après qu'une des deux coupes ait été incubée dans de la salive. La coupe non placée dans la salive montre des inclusions P.A.S. positives; sur la coupe incubée en salive, le glycogène a été digéré par l'amylase salivaire ce qui prouve bien la nature glycogénique des inclusions P.A.S.

positives observées sur la première coupe (il existe en effet des substances P.A.S. + autres que le glycogène).

La caractérisation spécifique du glycogène se fait préférentiellement sur coupe de tissu congelé.

### **1.1.1.2 Localisations et morphologie des surcharges glyco-géniques**

Les organes touchés par ce type de surcharge par inflation sont le *foie* et le *rein*.

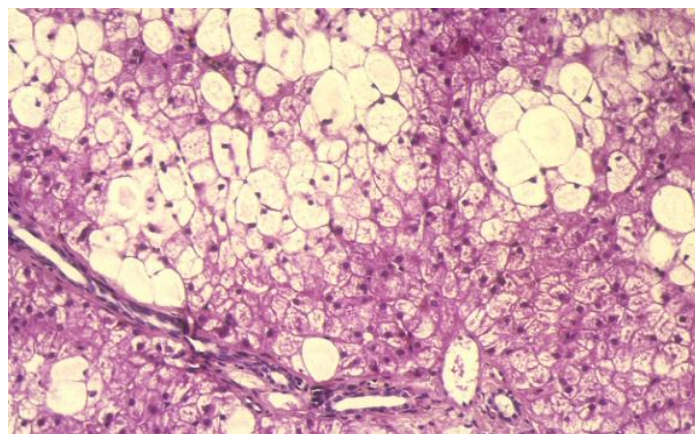
#### **a. Macroscopie**

**Le foie** est volumineux, hémisphérique posé à plat dans un plateau, de coloration typiquement jaune-orangé; cet aspect est retrouvé à la coupe et est en partie expliqué par le caractère généralement mixte de la surcharge qui est à la fois glyco-génique et lipidique.

**Le rein** est de taille supérieure à la normale et de coloration également jaune orangé, surtout au niveau cortical, le glycogène s'accumule dans le cytoplasme des néphrocytes.

#### **b. Microscopie**

**Le foie :** La surcharge est essentiellement hépatocytaire, cytoplasmique, sous forme d'enclaves plus ou moins volumineuses; elle est souvent étendue au noyau (accumulation intranucléaire de glycogène). Le cytoplasme a tendance à être repoussé en périphérie de la cellule qui prend un aspect "en cellule végétale".



**Figure 1 :** Aspect histologique d'une surcharge hépatique en glycogène

**Le rein :** Le néphrocyte est une cellule hypertrophiée, à cytoplasme claire, et le noyau est refoulé près de la base.

### 1.1.1.3 Conséquences et évolution des surcharges glycoligéniques

Les conséquences sont essentiellement celles du syndrome diabétique; la surcharge peut être stabilisée ou régressée lorsque le diabète est traité avec succès. Lorsqu'il n'est pas traité, la surcharge peut évoluer vers une insuffisance hépatocellulaire.

Certaines surcharges glycoligéniques extrêmes sont considérées comme dégénératives, les lésions étant dites de "*dégénérescence glycoligénique*".

L'évolution du diabète s'accompagne également de complications cardiovasculaires, oculaires et, plus rarement chez l'animal, d'une néphropathie glomérulaire diabétique pouvant entraîner une insuffisance rénale.

### 1.1.2 Surcharges glycoligéniques par déviation: les glycoligénoses

#### Définition:

Groupe de maladies rares, d'origine génétique, caractérisées par un déficit enzymatique congénital s'exprimant par l'accumulation, notamment dans les lysosomes, d'un glycoligène normal ou anormal dans diverses cellules de l'organisme. Il s'agit de surcharges d'accumulation par déviation.

- La **maladie de Von GIERKE**, également nommée *glycoligénose hépato-rénale*, est caractérisée sur le plan clinique par une hypoglycémie et, sur le plan lésionnel, par une hépatomégalie et une néphromégalie.
- La **maladie de POMPE**, également nommée *glycoligénose généralisée*, est caractérisée sur le plan lésionnel par une cardiomégalie et une surcharge des fibres myocardique, des fibres striées squelettiques et des neurones du SNC.
- La **maladie de CORI** (= maladie de FORBES), également nommée *glycoligénose hépato-cardio-musculaire*, est caractérisée, comme son nom l'indique par des lésions de surcharge hépatocytaire, myocardique et musculaire squelettique.

**Tableau 2 :** Principales glycogénoses animales connues

Nom de la maladie humaine	Nature de la surcharge	Enzyme déficiente	Espèces animales affectées
<b>Maladie de Von GIERKE</b> (= Glycogénose de type I)	Glycogène	Glucose 6 Phosphatase	Chien, souris
<b>Maladie de POMPE</b> (= Glycogénose de type II)	Glycogène	Alpha 1-4 Glucosidase	Bovins, chien Chat, ovins
<b>Maladie de CORI</b> <b>ou Maladie de FORBES</b>	Glycogène anormal	Amylo 1-6 Glucosidase	Chien Berger Allemand
<b>Maladie de HERS</b>	Glycogène	Phosphorylase Hépatocytaire	Souris
?	Oligo-sacharides	Alpha-mannosidase	Bovins de race de race Aberdeen-Angus

## 1.2 Surcharges lipidiques

### Rappel du métabolisme des lipides

Les lipides apportés par l'alimentation sont assimilés sous forme d'acides gras qui passent dans le sang et sont principalement utilisés par :

- **les hépatocytes** qui les consomment à 60 pour cent pour produire de l'énergie (pour la thermogénèse en particulier) par le phénomène de  $\beta$ -oxydation, l'autre partie des lipides étant transformés en lipoprotéines qui sont sécrétées dans le torrent sanguin; les hépatocytes peuvent également produire des lipides à partir des glucides (et inversement),
- **les adipocytes** qui stockent de façon réversible les lipides (de provenance alimentaire directe ou indirecte, par la voie de transformation des glucides), sous-forme de triglycérides,
- **divers tissus** qui utilisent les acides gras et les lipoprotéines de provenance sanguine à leur couverture énergétique.

L'utilisation des lipides par les différents tissus est permise et régulée par différents facteurs hormonaux ou autres.

- pour le tissu adipeux:

- **l'insuline** favorise la lipogénèse à partir des glucides et le stockage lipidique dans les adipocytes,
- **la S.T.H.** (hormone de croissance) est antagoniste de la précédente,
- **Les glucocorticoïdes et l'A.C.T.H** favorisent la lipogénèse à partir des glucides,
- enfin, le système nerveux autonome favorise la mobilisation des réserves adipeuses.

- L'utilisation de lipides par **les hépatocytes** est conditionnée:

- par une oxygénation optimale de ces cellules,
- par des "facteurs lipotropes" parmi lesquels la choline, la méthionine et l'inositol (vit B7); ces facteurs sont nécessaires à la lipodièrese et à la transformation des graisses en phospholipides,
- par le facteur lipocaïque d'origine pancréatique.

## 1.2.1 Surcharges parenchymateuses par les triglycérides (les stéatoses)

### 1.2.1.1 Caractérisation histologique des triglycérides "lipides figurés"

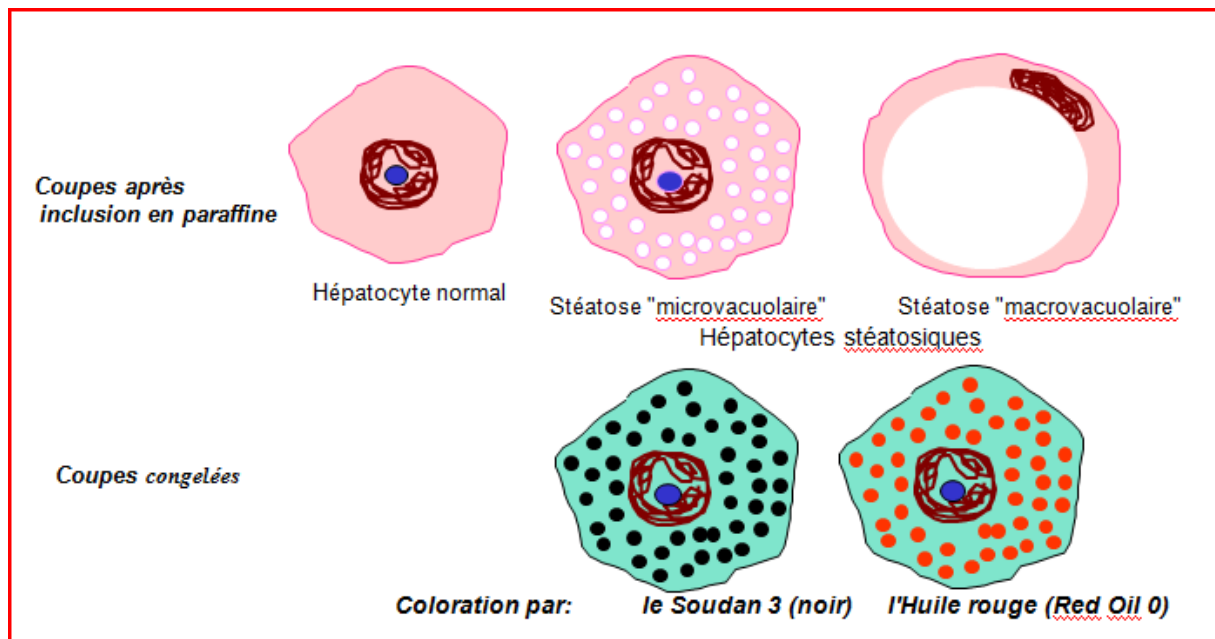
Les méthodes traditionnelles d'inclusion en paraffine ne conviennent pas à une bonne caractérisation des triglycérides qui sont dissous, en même temps que le support d'inclusion, par les différents bains de toluène; les enclaves lipidiques éventuellement présentes dans les cellules du tissu coupé sont alors vidées de leur contenu.

Les coupes en congélation préservent les lipides qui peuvent alors être colorés par des colorants spécifiques: les colorants de type "*SOUDAN*" (il existe différents colorants de ce groupe), et par l'huile rouge ("*Red Oil 0*").

### 1.2.1.2 Localisations et morphologie des stéatoses

Trois types cellulaires peuvent être le siège de lésions stéatosiques: *les hépatocytes, les néphrocytes et les fibres myocardiques.*

*N.B.:* le terme de stéatose ne s'applique pas au stockage de triglycérides dans les adipocytes qui représente la fonction naturelle de cette cellule et non une authentique surcharge.



**Figure 2 :** Caractérisation histologique des triglycérides lors de stéatoses hépatiques

Il existe **des stéatoses physiologiques** de l'hépatocyte et du néphrocyte:

- **stéatose hépatocytaire en période de gestation:** cette stéatose accompagne le métabolisme de gestation chez la plupart des femelles domestiques et est considérée comme parfaitement physiologique. Cette surcharge régresse après la parturition,
- **stéatose hépatocytaire naturelle de certaines espèces aviaires (oies, canards),**
- **stéatose rénale corticale des félidés:** cette surcharge naturelle des néphrocytes s'accroît avec l'âge et est un peu plus prononcée chez le mâle que chez la femelle. Elle confère au rein du chat un aspect caractéristique et ne s'accompagne d'aucun dysfonctionnement.

Néanmoins, la plupart des **stéatoses** sont **pathologiques** et de signification variable et plus ou moins grave.

### 1.2.1.2.1 Stéatoses hépatocytaires

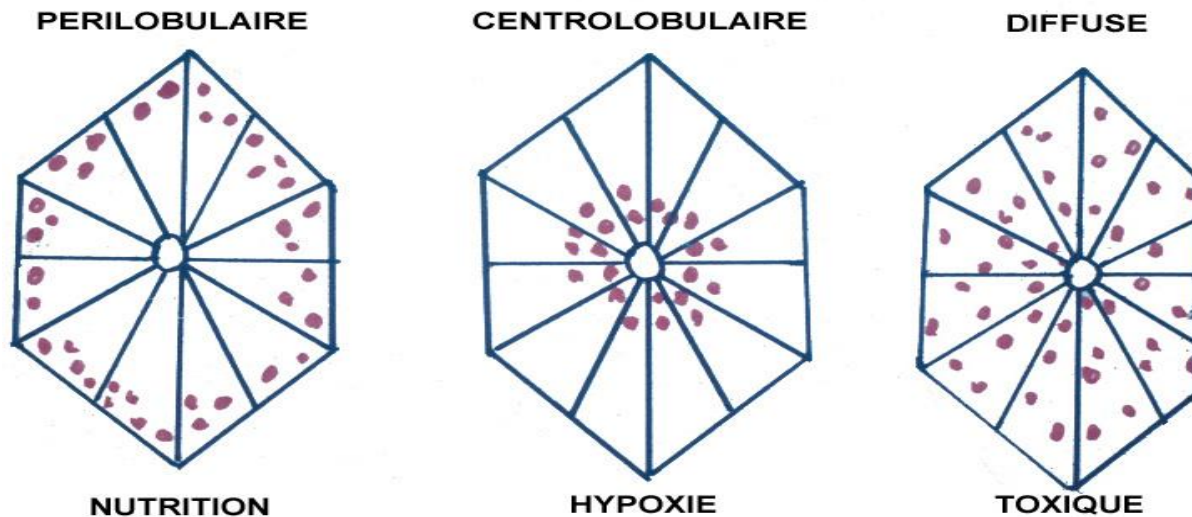
#### a. Macroscopie :

-*L'hypertrophie de l'organe*, plus ou moins importante, se note à la forme hémisphérique de l'organe posé sur une surface plane et à l'aspect arrondi du bord de ses lobes, éventuellement à l'existence d'empreintes des côtes sur les lobes droits de l'organe.



-Selon l'intensité de la stéatose, la coloration de l'organe est plus ou moins jaune.

-L'examen rapproché de la surface de l'organe permet souvent de définir la répartition des lésions de stéatose par rapport à la topographie du lobule: stéatose centrolobulaire, périlobulaire ou diffuse.



**Figure 3 :** Répartition des lésions de stéatose par rapport à la topographie du lobule

-La consistance de l'organe est molle, friable ou franchement pâteuse dans les stéatoses graves (consistance de "foie gras").

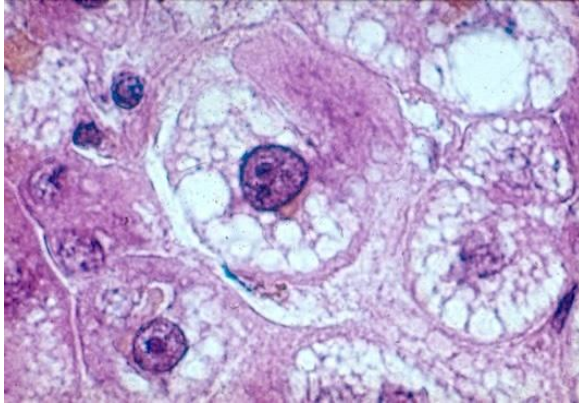
-Dans les stéatoses massives, la densité du parenchyme peut être diminuée jusqu'à la flottaison d'un fragment de l'organe dans l'eau.

**b. Microscopie :** L'examen à faible grossissement confirme généralement la répartition lobulaire macroscopiquement observée.

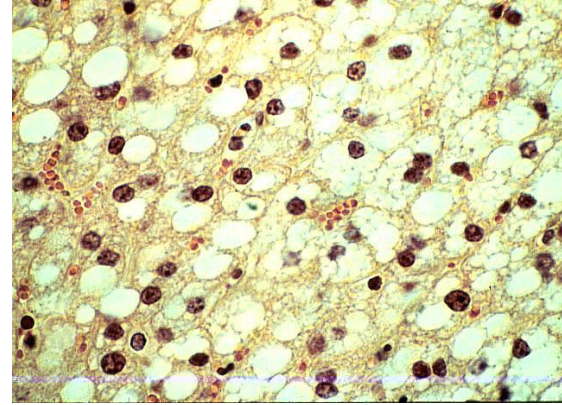
A l'échelle cellulaire, les hépatocytes surchargés sont plus volumineux que les hépatocytes normaux; la surcharge, exclusivement hépatocytaire, est plus ou moins intense et due à l'accumulation de triglycérides sous forme de petites ou de volumineuses enclaves : stéatose "microvacuolaire" ou "macrovacuolaire".

L'observation de l'association de lésions de stéatose et de lésions nucléaires d'hyperchromatose marginale ou pycnose est en revanche significative de la nature dégénérative de la stéatose "*dégénérescence graisseuse*" et est de caractère péjoratif.

On peut enfin observer, dans les stéatoses de caractère dégénératif la présence de *lipogranulomes* dont la constitution fait suite à la mort et à la *nécrose* d'hépatocytes surchargés.



**Figure 4:** Aspect microscopique d'une stéatose hépatique microvacuolaire



**Figure 5:** Aspect microscopique d'une stéatose hépatique macrovacuolaire

**c. Etiologie et pathogénie :** En raison de la complexité du métabolisme des lipides dans l'hépatocyte, de multiples mécanismes étiopathogéniques peuvent conduire à une surcharge hépatocytaire en triglycérides et l'étude des stéatoses hépatocytaires permet d'illustrer presque exhaustivement l'origine des stéatoses:

\* **Apport rapide à l'hépatocyte d'une quantité exagérée d'acides gras libres** brutalement libérés par le tissu adipeux, l'hépatocyte les incorpore sans pouvoir les utiliser complètement: ce phénomène peut se produire au cours de l'inanition, de l'évolution d'une cétose chez un ruminant ou lors de toxémie de gestation,

\* **Diminution de l'utilisation des acides gras par la voie de la  $\beta$ -oxydation** lors d'hypoxie hépatocytaire prolongée, par exemple au cours d'une anémie chronique,

\* **Diminution de l'utilisation et/ou de la  $\beta$ -oxydation des acides gras** lorsque sont inhibés les cofacteurs indispensables à l'oxydation des acides gras à longues chaînes: cette inhibition peut par exemple être provoquée par des toxines bactériennes,

\* **Carence en facteurs lipotropes** provoquant la diminution de la synthèse des phospholipides et des lipoprotéines: en absence de méthionine ou de choline par exemple, les

phospholipides ne sont plus synthétisés et leur absence conduit à l'estérification des diglycérides en triglycérides qui s'accumulent dans l'hépatocyte,

\* **Action de certains toxiques** qui dévient le métabolisme en privilégiant l'estérification des acides gras en triglycérides: c'est par exemple le cas de l'éthanol,

\* **Déficit des synthèses protéiques hépatocytaires** limitant la synthèse des lipoprotéines, principale forme d'excrétion des lipides par cette cellule: de très nombreux toxiques hépatocytaires agissent par cette voie en perturbant la production protéique à différentes étapes de ce processus de synthèse mais une simple carence protéique présente un résultat comparable.

#### **1.2.1.2.2 Stéatose rénale**

**a. Macroscopie :** le cortex rénal est de coloration jaune ou blanc-jaune et est de consistance plus friable.

**b. Microscopie :** la stéatose se manifeste par la présence d'enclaves lipidiques plus ou moins volumineuses dans le cytoplasme des néphrocytes. Le noyau de ces cellules peut manifester des modifications dégénératives.

**c. Etiologie et pathogénie :** hormis le cas particulier des félidés évoqué ci-dessus, la stéatose rénale est toujours pathologique et signe l'évolution de lésions dégénératives de l'épithélium rénal. Elle est observée lors de surcharges hépatiques, intoxications, maladies infectieuses et néphrites chroniques.

#### **1.2.1.2.3 Stéatose myocardique**

**a. Macroscopie :** elle se manifeste par un aspect décoloré, marbré du myocarde « aspect tigré » dont la texture est plus flasque.

**b. Microscopie :** elle se manifeste par l'accumulation d'enclaves lipidiques dans le cytoplasme, particulièrement en périphérie des noyaux.

**c. Etiologie et pathogénie :** Toujours pathologique (maladies infectieuses, fièvre aphteuse, maladie de Carré, intoxication oxycarbonée, état d'anoxie et anémie).

### 1.2.1.3 Conséquences et évolution des stéatoses

- *Les stéatoses rénales et myocardiques* sont à considérer comme des lésions de surcharges significatives d'un grave dysfonctionnement des cellules surchargées et sont observées lors des néphroses ("néphrites dégénératives") et myocardoses ("myocardites dégénératives").

- Les conséquences des *stéatoses hépatocytaires* sont beaucoup plus variables :

- certaines sont parfaitement bénignes et vont régresser avec la disparition du facteur d'agression qui les a provoquées,
- d'autres sont significatives d'un grave dysfonctionnement hépatocytaire et représentent l'expression d'une véritable "dégénérescence graisseuse" de la cellule.
- Les conséquences cliniques de telles lésions sont graves; elles peuvent conditionner l'évolution d'une insuffisance hépatocellulaire aiguë ou chronique souvent mortelle. La différenciation morphologique macroscopique ou microscopique entre stéatoses bénignes réversibles et stéatoses de nature dégénérative n'est pas toujours aisée.

### 1.2.2 Troubles du métabolisme des lipides complexes: les dyslipidoïdoses ou sphingolipidoses

**Définition:** groupe de maladies rares, d'origine génétique, caractérisées par un déficit enzymatique s'exprimant par l'accumulation de lipides complexes, essentiellement de sphingolipides, dans les différentes organes, particulièrement le système nerveux et les organes hémato-lympho-poïtique (rate, foie, ganglions, moelle osseuse). Il s'agit de surcharges d'accumulation par déviation.

**Histologiquement :** ces maladies se caractérisent par:

- un défaut de la myélinogénèse;
- la surcharge des cellules nerveuses et/ou macrophagiques leur confère un aspect particulier, "spumeux".

**Cliniquement,** elles se traduisent par des troubles neurologiques irréversibles et d'aggravation progressive.

Tableau 3 : Principales sphingolipidoses animales connues

Nom de la Maladie humaine	Nature de la surcharge	Enzyme déficient	Espèces affectées
Maladie de GAUCHER	Glucocérébroside	$\beta$ - Glucosidase	Chien Mouton Porc
Maladie de KRABBE	Galactocérébroside	$\beta$ -Galactosidase	Chien
Maladie de NORMA-LANDING Gongliosidose généralisée $G_{M1}$ -Gangliosidose Type 1	$G_{M1}$ -Ganglioside	$\beta$ - Galactosidase	Bovin
Maladie de DERRY $G_{M1}$ -Gangliosidose juvénile Type 2	$G_{M1}$ -Ganglioside	$\beta$ - Galactosidase	Chien Chat
Maladie de TAY-SACHS $G_{M2}$ -Gangliosidose Type 1	$G_{M2}$ -Ganglioside	Hexoaminidase A	Chien
M. de SANDHOFF $G_{M2}$ -Gangliosidose Type 2	$G_{M2}$ -Ganglioside	Hexoaminidase B	Chien
Maladie de BERNHEIMER-SEITLBERGER $G_{M2}$ -Gangliosidose juvénile Type 3	$G_{M2}$ -Ganglioside	Hexoaminidase	Chat, porc
Maladie de NIEMANN-PICK	Sphingomyéline	Sphingomyélinase	Chat, Souris Chien
Leucodystrophie métachromatique	Sulfatide	Sulfatidase	souris

### 1.3 Surcharges pigmentaires

**Définition:** on donne le nom de pigment à toute substance colorée élaborée par un organisme vivant. Par opposition, les substances colorées non produites par un organisme vivant (substances minérales ou colorants de synthèse) sont classées comme pseudo-pigments.

Les troubles du métabolisme des pigments se caractérisent par l'apparition dans les tissus et les organes de substances colorées souvent sous formes de grains. Les pigments peuvent être exogènes ou endogènes, ils migrent dans l'organisme et sont transportés par des cellules ou par la circulation.

Les cellules qui élaborent elles mêmes les pigments sont appelés *pigmentoblastes*, celles qui ne font que transporter les pigments sont *les pigmentophores*.

#### 1.3.1 Pigments endogènes

##### 1.3.1.1 Surcharges en chromolipoides : les chromolipoidoses

###### 1.3.1.1.1 Surcharge en lipofuscines : la lipofuscine

Les lipofuscines sont des pigments lipidiques de coloration brune (leur appellation vient de la racine latine fuscus=brun).

Les lipofuscines sont considérées comme des pigments d'usure qui s'accumulent plus ou moins spontanément avec le vieillissement cellulaire et dérivent de lipides membranaires modifiés.

Les surcharges en lipofuscines sont plutôt observées chez les animaux âgés et localisées au foie, au rein ("*ochronose rénale*" ou *pseudo-mélanose rénale*) et au myocarde.

Ces surcharges sont parfois associées à des lésions cellulaires atrophiques comme, par exemple, dans l'"*atrophie brune du myocarde*" des bovins âgés.

**a. Macroscopie :** Les organes, peu ou pas modifiés dans leur volume et leur forme, présentent une coloration brun foncé.

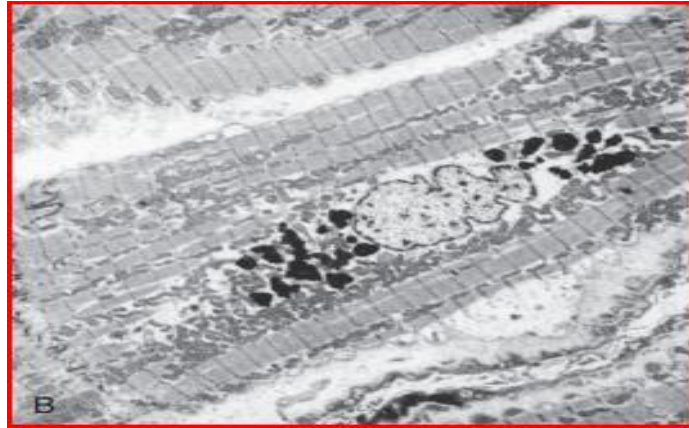
Une surcharge de la musculature de l'intestin grêle est connue chez le chien.

Une surcharge neuronale est parfois observée à l'occasion de l'examen histologique du système nerveux d'animaux âgés. Ce type de surcharge ne semble le plus souvent pas s'accompagner d'anomalies fonctionnelles notables.

**b. Microscopie :** les pigments apparaissent sous forme de granulations brun-jaunâtres dispersées dans le cytoplasme.

Dans les cellules musculaires, les pigments se disposent toujours aux deux pôles du noyau.

Il est également possible de mettre en évidence les pigments dans d'autres cellules (neurones, cellules de l'épithélium rénal et les cellules interstitielles des gonades).



**Figure 5 :** Lipofusine dans une fibre myocardique : disposition périnucléaire (M.E.)

#### 1.3.1.1.2 Surcharge en céroïdes : la céroïdose

Les céroïdes sont des pigments endogènes jaune-brun ou jaune-orangé dérivant de la peroxydation des acides gras. Seules les cellules macrophagiques ont l'équipement enzymatique nécessaire à l'oxydation des acides gras et sont donc les seules cellules susceptibles à ce type de surcharge.

Les céroïdes sont des pigments acido-alcool-résistants colorés en rouge par la coloration de Ziehl-Nielsen.

La surcharge en céroïdes peut être observée dans deux circonstances différentes:

- **Chez l'animal âgé**, les chats en particuliers, chez lesquels des céroïdes spontanément accumulés dans les macrophages du tissu conjonctif peuvent conférer, notamment chez les individus amaigris, une coloration jaune orangée au tissu conjonctif sous-cutané. Cette surcharge n'a pas de conséquences pathologiques.
- A l'occasion d'un **déséquilibre alimentaire** comportant **un excès d'apport d'acides gras insaturés pour un apport non proportionné de vitamine E**: la carence relative en vitamine E permet la peroxydation des lipides et l'accumulation de ces pigments dans les macrophages du tissu adipeux. On observe alors une coloration jaune des graisses: c'est la "maladie de la graisse jaune" rencontrée chez le porc, le vison et les volailles.

### 1.3.1.2 Mélanines

Les mélanines sont des pigments jaunes, bruns ou noirs. Ce sont les produits d'oxydation de la tyrosine et les pigments fondamentaux de la peau de l'homme et de la muqueuse buccale du chien. On les retrouve également au niveau de la rétine, l'iris et du système nerveux à l'état normal.

Les troubles de la mélanogenèse se caractérisent soit par une surproduction de pigments, soit par une disparition des pigments.

#### 1.3.1.2.1 Troubles par excès de mélanine

- **La mélanodermie** : Lésion cutanée acquise à évolution chronique (coloration gris souris, brune, ou nettement noire). Elle domine au niveau des zones découvertes, aux endroits de frottement et aux cicatrices.

L'exposition au soleil est susceptible d'entraîner la fabrication, la synthèse par la peau, en grande quantité de mélanine. Cette mélanine aboutit à l'apparition du hâle solaire que l'on appelle également bronzage.

La mélanine a un rôle de protection vis-à-vis de la lumière. Sa formation est sous le contrôle de deux systèmes antagoniste, l'un endocrinien excitateur (hormone du lobe intermédiaire de l'hypophyse) et l'autre nerveux sympathique inhibiteur. Les ultraviolets ayant un effet inhibiteur sur le système nerveux sympathique, on observe un renforcement de l'action hypophysaire et donc une suractivité pigmentaire. C'est ainsi que la peau exposée aux U.V bronze.

Les mélanodermies sont le résultat, entre autres, de l'action de certaines hormones : hormones thyroïdiennes (par excès). La *testostérone*, les *œstrogènes* ainsi que la *progestérone* sont susceptibles d'entraîner, également, l'apparition de mélanodermie locale tout particulièrement au niveau des mamelons et des organes génitaux chez l'homme. Elles peuvent aussi être dues aux : radium, intoxications chroniques à l'arsenic, l'eczéma chronique et au naevus pigmentaire de la peau.

- **Les mélanoses congénitales (infiltration mélanique)** : Anomalie de l'organogenèse avec prolifération de mélanocytes dans le tissu conjonctif et hyper productivité de ces mélanocytes (hyperproduction de mélanine). Observée surtout chez les ruminants jeunes (veaux ; agneaux ...), beaucoup plus rare chez les équidés et les porcins. Très rare chez l'adulte, donc on pense qu'elle disparaît avec l'âge. Elle se présente sous deux formes :



- **Mélanose diffuse** de certains tissus (séreuses, et notamment méninges, tissu conjonctif et périoste) comme un piqueté noir brillant (projection d'encre de chine) d'étendu très variable.
- **Mélanose maculeuse** de certains abats apparaissant comme des taches noires brillantes parfaitement circonscrites de taille variable et de consistance normale. Observées en surface et à l'intérieur du poumon (dit en damier), du foie (dit truffé) et éventuellement (mais plus rare) au niveau du cœur (type diffus) de la rate et du rein.

- **Mélanomes** particularité des chevaux à robes grises ou blanches, mais possible dans toutes espèces ou toutes races. Chez les chevaux adultes ou âgés, présence de masses tumorales noires, brillantes, localisées au plafond du bassin et à la région péri-anale, ce sont les tumeurs primitives qui donnent secondairement des extensions sur la carcasse au niveau de la cavité abdominale, sous le muscle rhomboïde (c'est pourquoi, lorsqu'on trouve une tumeur primitive, on effectue systématiquement le levé de l'épaule), sur des viscères (foie et rate hypertrophiés, déformés et bosselés), et les poumons.

**1.3.1.2.1 Troubles par défaut de mélanine (leucodermies) :** c'est la diminution ou la perte, voire l'absence de la pigmentation normale de la peau qui est liée à la présence de mélanine. Cette maladie porte également le nom *d'achromie* ou de *dépigmentation*. La leucodermie s'observe au cours de certaines **maladies congénitales**.

- **L'albinisme** est dû à une insuffisance diffuse de pigment mélanique.
- **Le vitiligo** est dû à des absences localisées complètes de mélanine au niveau de la peau.

### 1.3.1.3 Porphyries

On désigne sous le nom de porphyries un ensemble de troubles métaboliques de la biosynthèse de l'hème (constituant de l'hémoglobine) qui se traduisent par l'accumulation de porphyrine dans le sang pouvant causer jaunisse et photosensibilisation. Ces porphyrines se déposent en grande quantité dans les tissus spécialement les os et les dents et sont excrétées par les urine et les fèces.

Les porphyries recouvrent un ensemble hétérogène d'anomalies enzymatiques héréditaires ou acquises ayant toutes en commun un trouble du métabolisme des porphyrines.

**1.3.1.3.1 Les porphyries acquises :** correspondent à une accumulation de porphyrines ou de précurseurs suite à une inhibition toxique de certaines enzymes de la biosynthèse de l'hème. On les rencontre lors d'intoxication au plomb (saturnisme), ou lors d'intoxication à l'hexachlorobenzène (fongicide). Chez l'Homme, d'autres substances peuvent entraîner une élévation de la coproporphyrine en particulier les sulfamides, les barbituriques, et l'alcool.

**1.3.1.3.2 Les porphyries érythropoïétiques congénitales chez les animaux :** Sont un ensemble de maladies rares et héréditaires, dues à un déficit en l'une des enzymes de la voie de biosynthèse de l'hème. Présentes chez l'Homme mais aussi chez différentes espèces animales. Elle n'existe pas chez les espèces sauvages (sauf l'écureuil fauve).

On distingue deux types :

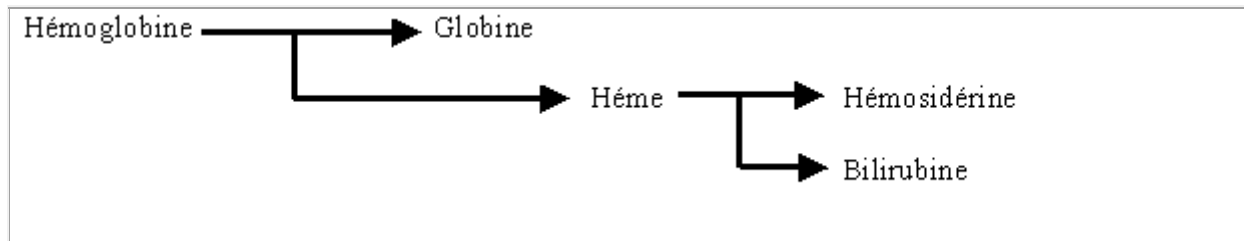
- **La porphyrie érythropoïétique congénitale** (déficit en Uroporphyrinogène III synthétase = maladie de Günther) observée chez l'écureuil fauve, le chat domestique, le porc, le lapin et les bovins.
- **La protoporphyrine érythropoïétique** (déficit en ferrochélatase) observée chez Le poulet et les bovins.

#### 1.3.1.3.3 Les lésions

- Photosensibilité : régions glabres ou couvertes de poils blancs, erythème cutané, œdèmes locaux, alopecie, ulcérations et nécrose.
- Coloration en marron-rouge ou brun foncé du périoste et fluorescence rouge aux UV
- Coloration des dents : du rose léger au violet et à l'acajou, elle est plus visible chez les jeunes avec une fluorescence rouge aux UV.
- Coloration d'autres tissus : nœuds lymphatiques, poumons, foie, rein, rate, muscles, moelle osseuse...etc.
- Atteinte des liquides corporels : anemie macrocytaire normochrome, anisopoïkylocytose, erythroblastose, accumulation d'uroporphyrine dans l'urine, accumulation de coproporphyrin dans la bile.

### 1.3.1.4 la surcharge en hémossidérine

L'hémoglobine donne par dégradation la globine et l'hème. Ce dernier noyau tétrapyrrolique donne par scission un noyau ferrique contenant principalement de l'**hémossidérine**, et un autre noyau coloré donnant principalement de **la bilirubine**.



L'hémossidérine est un pigment jaune brun en mottes, granulaires. **La coloration de Perls** est caractéristique: en milieu acide, les ions ferriques  $Fe^{+++}$  réagissent avec le ferrocyanure de potassium pour former un précipité de ferrocyanure ferrique, **bleu de Prusse**.

L'accumulation d'hémossidérine, dans les cellules des parenchymes (hépatocytes, cellules des tubes rénaux, cellules myocardiques, etc.) et dans les macrophages du tissu conjonctif, entraîne l'hémossidérose et l'hémochromatose.

**1.3.1.4.1 L'hémossidérose :** est une accumulation non pathologique du fer dans les tissus (sans lésions évidentes ni dysfonctionnement).

Elle est la conséquence de l'hémolyse locale, témoin d'une hémorragie ancienne. Elle siège dans le tissu conjonctif, en réalisant par exemple : un hématome post-traumatique.

**1.3.1.4.2 L'hémochromatose :** est une accumulation pathologique du fer dans les tissus (lésions évidentes et dysfonctionnement). Elle peut être primitive ou secondaire.

- **L'hémochromatose primaire :** c'est l'hémochromatose héréditaire, décrite chez l'homme et les bovins de race Salers. Les vaches atteintes présentent une accumulation de fer dans divers tissus ainsi que des lésions de fibrose périportale, de dysplasie et d'ostéopénie.

- **L'hémochromatose secondaire :** 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.

Plusieurs mécanismes sont possibles :

- anémie hémolytique;
- accroissement de l'absorption duodénale du fer alimentaire;
- anomalie de l'utilisation du fer ;
- transfusions sanguines répétées.

### 1.3.1.5 La surcharge en bilirubine (les ictères)

**Rappel :** La dégradation de l'hémoglobine produit de la bilirubine libre, cette dernière en association avec l'albumine arrive au foie par la veine porte. La bilirubine franchit la barrière endothéliale et l'espace de Disse pour arriver dans la cellule hépatique où elle subit une glycuco-conjugaison. La bilirubine conjuguée est excrétée dans les canalicules biliaires puis dans les voies biliaires extra-hépatiques. Une partie est reprise (cycle entéro-hépatique) par les capillaires pour repasser dans le foie. Une autre partie est excrétée sous forme d'uro- et de stercobilinogène. La bilirubine est donc dite libre jusqu'à la conjugaison hépatique, puis conjuguée ensuite.

La bilirubine conjuguée est soluble, elle peut donc être filtrée par le rein : un ictère à bilirubine conjuguée aura alors pour conséquence des urines foncées, ainsi qu'un prurit car la bilirubine pourra se déposer dans la peau.

La bile se présente comme un pigment brun verdâtre, noirâtre lorsqu'elle est présente en grande quantité dans les tissus.

#### 1.3.1.5.1 Physiopathologie des ictères

➤ **Ictères à bilirubine non conjuguée:** dus soit à :

- **Un apport accru de pigment biliaire à la cellule hépatique (ictère pré-hépatique)**

C'est l'ictère hémolytique à bilirubine non conjuguée (libre). Lors d'hémolyse le travail des hépatocytes augmente mais ils ne viennent pas à bout de la glycucoconjugaison et de l'excrétion, la bilirubine libre persiste à un taux élevé dans le sang. Les urines sont claires, car la bilirubine libre ne traverse pas le filtre rénal. Les selles sont foncées, car il y a excès de stercobilinogène. Il se caractérise par une splénomégalie conséquence de l'hyperhémolyse.

**Etiologie** : babésiose, piroplasmose ; intoxication au cuivre ; toxines de Clostridies ou de Streptocoques...etc.

- **Une insuffisance cellulaire hépatique (ictère hépatique)**

L'apport de bilirubine libre est normal, mais la cellule hépatique altérée travaille moins que normalement, la cellule refuse la bilirubine qui lui est amenée. Absence de bilirubine dans les urines.

**Causes** : infections hépatiques (salmonellose, leptospirose) ; toxi-infection (entérototoxicités) ; stase d'origine cardiaque avec anoxie des cellules hépatiques...etc.

**Ex** : l'ictère du prématuré qui est dû à une immaturité cellulaire.

➤ **Ictères à bilirubine conjuguée (ictère post hépatique)**

Ce sont des ictères par rétention (choléstase). La bilirubine normalement conjuguée par le foie, n'est pas éliminée dans la bile en quantité suffisante et elle est donc retenue dans l'organisme. Ces ictères s'accompagnent de selles claires et d'urines foncées. Ils peuvent être dus à :

- **Une obstruction des voies biliaires (choléstase):**

**Parasitoses** : distomatoses, ascaridioses.

**Calcul** : du cholédoque (ou lithiase) : ictère fugace, avec douleur, puis fièvre (angiocholite).

**Tumeurs** : du pancréas ou des voies biliaires. L'ictère est alors progressif, ne diminuant pas, et souvent sans douleur. Une grosse vésicule peut orienter vers le diagnostic.

- **Un passage de la bile dans le sang** : fistule bilio-veineuse, post traumatique.
- **Un problème d'excrétion des hépatocytes** : Hépatite aiguë, Cirrhose.

**Macroscopiquement** : le foie de stase biliaire est volumineux, mou, vert.

**Microscopiquement** : il existe des dépôts de bile dans les hépatocytes, les canalicules et les canaux excréteurs biliaires.

➤ **Ictères mixtes**

Les fractions libres et conjuguées de la bilirubine sont toutes deux élevées au cours des ictères des cirrhoses et au cours de certaines hépatites virales.

### 1.3.2 Pigments exogènes

Une substance exogène, s'accumule dans les cellules, lorsque celles-ci ne possèdent pas le capital enzymatique pour la dégrader, ou que, par sa taille ou sa nature chimique, elle est impossible à éliminer. Les substances exogènes peuvent être introduites dans l'organisme par les voies naturelles (digestive, respiratoire ou transcutanée).

**1.3.2.1 Pigments exogènes qui pénètrent par voie digestive :** sont essentiellement les caroténoïdes (pigments exogènes d'origine végétale), le nitrate d'argent et le plomb.

**1.3.2.1.1 Adipoxanthose :** Coloration jaune des graisses et uniquement de la graisse, d'intensité très variable (jaune à peine marqué à jaune cuivré).

D'origine alimentaire liée à des pigments liposolubles, les caroténoïdes. Ces pigments ne sont pas totalement détruits chez les équins, bovins et caprins et s'accumulent dans la graisse.

L'intensité de la coloration augmente avec l'âge des animaux. Sur les animaux très âgés l'accumulation des caroténoïdes s'associe à une modification structurelle du tissu adipeux, ce qui donne une coloration jaune-orangée ou ocrée (*adipoxanthose sénile*).

Chez les ovins, les caroténoïdes sont normalement éliminés mais l'adipoxanthose peut être observée lors d'alimentation particulièrement riche en caroténoïdes associée à une déficience génétique en enzymes d'oxydation et de transformation des caroténoïdes. Parfois on observe une coloration semblable de l'adipoxanthose : il s'agit de l'accumulation de xanthophylles et en particulier de lutéïne (surtout chez l'agneau et la brebis).

Le diagnostic différentiel entre l'adipoxanthose et l'ictère repose sur l'examen des tendons, des aponévroses et des muqueuses: Normale → Adipoxanthose / Jaune → Ictère.

**1.3.2.1.2 Argyrose :** traitement prolongé par des préparations à base de sels d'argent.

**Macroscopiquement,** entraîne une teinte grisâtre des organes et téguments (surtout rein et peau).

**Microscopiquement,** l'argent se dépose essentiellement sur les basales. On peut le retrouver en particulier le long des basales des glandes sudoripares et dans le rein. Ces dépôts sont irréversibles.

**1.3.2.1.3 Intoxication au plomb** : précipite au niveau des gencives sous forme de sulfure de plomb et donne le **liséré de Burton** qui représente un signe de l'intoxication chronique au plomb ou **saturnisme**.

*Macroscopiquement*, coloration vert noirâtre des gencives (liséré de Burton).

*Etiologie*: utilisation de céruse dans la peinture

*Symptômes*: coliques douloureuses, anémie chronique, liséré.

*Incidence*: enfants et peintres

### **1.3.2.2 Pigments exogènes qui pénètrent par voie respiratoire (les pneumoconioses)**

L'inhalation massive de particules exogènes détermine une pathologie réactionnelle de nature variable, pouvant conduire à l'insuffisance respiratoire chronique. Ces affections sont regroupées sous le terme générique **de pneumoconioses**. Ces surcharges exogènes, mettent d'abord en jeu le système des **histiocytes macrophages**, chargé de la détersion des particules exogènes par phagocytose et de leur dégradation enzymatique. Ces cellules mobiles, transportent les particules jusqu'aux ganglions où se produit l'information antigénique du système immunitaire. Dans ces affections, ce système « est débordé ». La dégradation et parfois le drainage, sont impossibles et le matériel pathologique va s'accumuler dans les tissus et les ganglions lymphatiques satellites. Cette accumulation déclenche une réaction inflammatoire et une fibrose d'intensité variable.

**1.3.2.2.1 Anthracose** : c'est l'encrassement pulmonaire par les poussières de charbon, lésion observée chez les chiens âgés et les chevaux de mines.

Chez l'homme, elle est observée chez les mineurs. L'anthracose persiste durant toute la vie de l'individu et augmente progressivement avec l'âge mais n'entraîne pas de troubles respiratoires.

*Macroscopiquement*, le poumon a un aspect ardoisé ou noirâtre. Les ganglions thoraciques sont noirs à la coupe.

*Microscopiquement* présence de granulations noirâtres de taille et de forme irrégulières dans les cellules macrophagiques (cellules à poussière) dans les alvéoles, les cloisons inter-alvéolaires et dans les ganglions.

**1.3.2.2.2 Sidérose** : est due à l'inhalation d'oxyde de fer, observée chez les soudeurs à l'arc électrique travaillant en atmosphère confinée, les ouvriers de fonderies, les meuleurs de fer et les polisseurs de métaux miroitiers.

**1.3.2.2.3 Silicose** : affection provoquée par l'inhalation de poussières de silice, toxiques pour les macrophages. Ces poussières engendrent et entretiennent une inflammation pulmonaire chronique (fibrose nodulaire) d'issue souvent fatale.

Cette affection professionnelle de l'homme (les mineurs et l'industrie des ardoises) est parfois observée chez des animaux vivant en milieu désertique ou dans d'autres régions sablonneuses.

**1.3.2.2.4 Chalicose** : affection observée chez les travailleurs de carrières de chaux.

**1.3.2.2.5 Asbestose** (amiantose) : affection provoquée par l'inhalation de poussières d'amiante. Elle entraîne non seulement un empoussièrage mais également le développement de tumeurs malignes, dont la plus connue est le mésothéliome pleural.

**1.3.2.3 Les pigments exogènes qui pénètrent par voie transcutané (Les tatouages)** : qui résultent de la fixation, dans les macrophages dermiques, de particules colorées accidentellement (tatouage accidentel de cicatrices cutanées) ou volontairement introduites dans le derme (en vue d'un marquage d'identification ou, chez l'homme, sur motivations "esthétiques").