

Lésions de la matrice extracellulaire

I. Rappels de la structure, de la constitution et du rôle de la matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire est composée par l'association de 3 types de molécules :

- des fibres : collagène et élastine
- des glycoprotéines : moins abondant que les fibres mais ont un rôle plus important dans l'adhérence cellulaire comme la fibronectine et la laminine
- des polysaccharides très hydratés constituant un gel de remplissage de la matrice

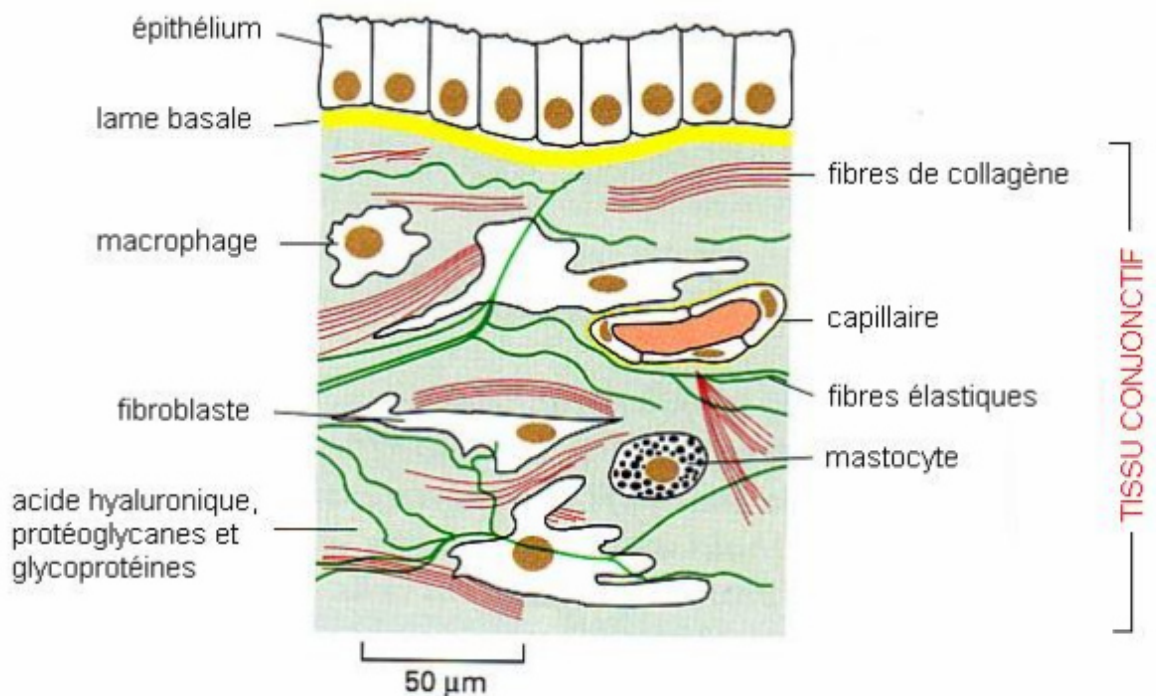


Figure 1 : Composants de la matrice extra cellulaire

<http://clement.ad.free.fr/fac/biocell/roneo.cours5.pdf>

I.1 Le collagène

- C'est la protéine la plus abondante de l'organisme (25% des protéines totales).
- Se localise essentiellement au niveau des tissus conjonctifs et des membranes basales auxquels il confère leur résistance à la traction.
- C'est une glycoprotéine fibreuse, formée de trois chaînes polypeptidiques, appelées chaînes α qui s'enroulent sur elle-même comme un cordage.

- Sa synthèse est réalisée principalement par les fibroblastes mais diverses cellules sont également capables de cette synthèse : les myocytes, ou certaines cellules épithéliales qui élaborent les basales notamment.
- Visible en microscopie optique surtout après certaines colorations (le safran le colore en jaune, le trichrome de Masson en vert ou en bleu, le rouge Sirius en rouge).
- Constitué de différents types selon la localisation (tableau 1).

Tableau 1 : Quelques types de collagène et leurs distributions

	Type	Distribution tissulaire
Collagènes fibrillaires	I et V	Os, peau, tendon, ligaments, cornée, organes internes (compte pour 90% du collagène du corps).
	II et XI	Cartilage, disques intervertébraux, notocorde, Humeur vitrée de l'œil.
	III	Peau, vaisseaux sanguins, organes internes.
Collagènes associés aux fibrilles	IX	Cartilage
	XII	Tendons, ligaments, quelques autres tissus.
Collagènes en réseau	IV	Lame basale.
	VII	Sous les épithéliums squameux stratifiés.

I.1.1 Le collagène dans la matrice extracellulaire

a. Les fibres de collagène

- Résultent de l'association stable de fibrilles élémentaires de collagène réunies entre elles par des glycoprotéines de structure.
- Les fibres ne sont jamais anastomosées. Souvent très longues, elles se regroupent en faisceaux entrecroisés.
- Constituent l'élément de soutien principal du tissu conjonctif et représentent l'essentiel de la structure des tissus conjonctifs fibreux orientés ou non orientés.

b. Les fibres de ritaliculine

- Sont constituées de fibrilles de collagène de petit calibre dispersées dans une substance fondamentale très polymérisée.
- Elles apparaissent en microscopie photonique après imprégnation argentique sous forme de réseau anastomotique de fine fibres colorées en noir.

- Elles sont caractéristiques des tissu réticulés (organes lymphoïdes et hématopoïétiques), existent également à la périphérie des vaisseaux et constituent la trame grillagée du lobule hépatique.

c. Les membranes basales (lame basale)

- Structure lamellaire continue qui sépare les structures cellulaires du stroma adjacent.
- Existent au niveau de la presque totalité des tissus épithéliales et servent de support à la plupart des cellules endothéliales des vaisseaux. Se retrouvent au niveau des revêtements mésothéliaux et synoviaux. Elles entourent également les cellules musculaires striées et cardiaques (figure 2).
- Sont constituées de collagène de type IV et contiennent également une glycoprotéine spécifique (la laminine) et des protéoglycanes de type héparan sulfate.
- Elles jouent le rôle de support pour l'attachement des cellules, elles assurent le maintien de la forme des structures tissulaires.
- Elles jouent le rôle de filtre au niveau des basales des capillaires et du glomérule rénal.

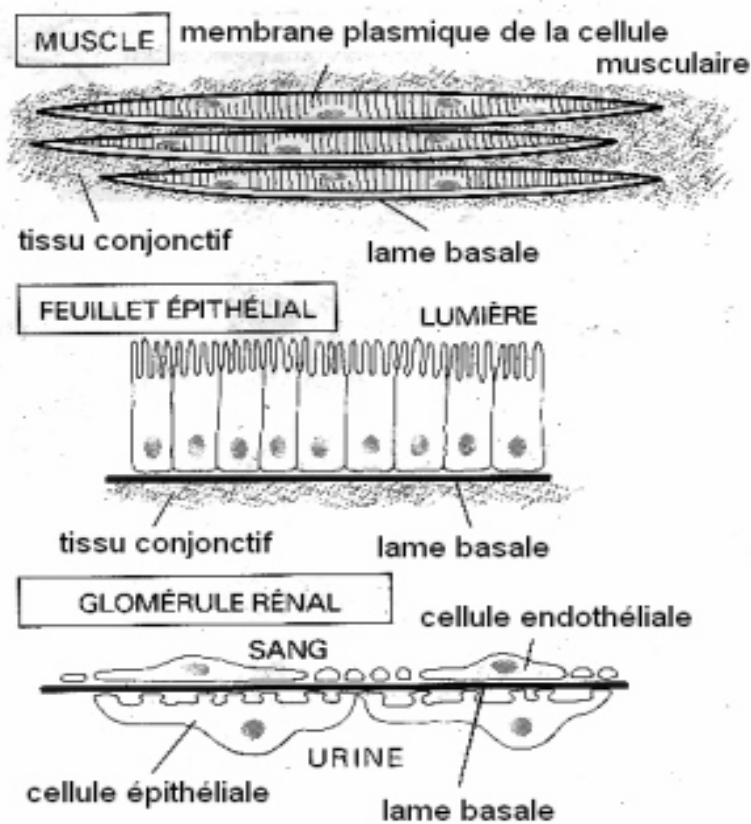


Figure 2 : Les membranes basales

<http://clement.ad.free.fr/fac/biocell/roneo.cours5.pdf>

I.2 L'élastine et les fibres élastiques

- L'élastine est le constituant principal des fibres élastiques
- Les fibres élastiques sont formées par l'interaction de l'élastine et la fibrilline.
- Réseau de longues fibres d'élastine, plus fines que le collagène, anastomosées en réseau.
- Elles sont abondantes dans les tissus soumis à des contraintes et déformables : paroi des vaisseaux, peau, poumon, mamelle.
- Fibres réfringentes, elles se colorent spécifiquement par l'orcéine ou la fuchsine-résorcine.
- En microscopie électronique, les fibres élastiques se présentent comme des plages amorphes comportant des microfibrilles.
- Biogenèse : Les fibres élastiques sont synthétisées par les fibroblastes selon un mécanisme comparable à celui décrit pour le collagène. Les fibres élastiques sont dégradées par une enzyme, l'élastase sécrétée dans la matrice extracellulaire par les fibroblastes, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles.

I.3 La substance fondamentale

- C'est une substance homogène et amorphe dépourvue de structures propres, qui occupent les espaces laissés libres entre les cellules et les fibres.
- Elle représente le constituant le plus abondant du tissu conjonctif (20 % du poids du corps).
- Sa constitution chimique complexe varie avec l'activité fonctionnelle du tissu, elle est composée essentiellement d'eau, de *substances d'origine exogène* (sels minéraux et substances dissoutes : glucose, acide aminé d'origine plasmatique) d'origine plasmatique, et de *substances d'origine endogène* (protéoglycanes et glycoprotéines de structures).

I.4 Dégradation de la matrice extracellulaire

- La matrice extracellulaire n'est pas conservée tout au long de la vie.
- Les composants de la matrice sont dégradés par des enzymes protéolytiques (**protéase**) sécrétées localement par les cellules du tissu ainsi que par des cellules inflammatoires (polynucléaires).
- Les protéases sont sécrétées sous forme de pro-enzymes inactives. Diverses cytokines activent ou inhibent cette sécrétion.
- Pour éviter une activation trop importante, un inhibiteur physiologique est constamment présent. En physiologie, ce système est en équilibre permanent (figure 3).
- Il existe 3 grandes familles de protéases (tableau 2).

- Dans diverses circonstances pathologiques, l'excès ou l'insuffisance d'activité des protéases jouent un rôle déterminant dans la pathogénie de certaines lésions (ex : collagénolyse inflammatoire, fibrose, emphysème pulmonaire, migration des cellules cancéreuses).

Tableau 2 : Les protéases

Protéase	Localisation	pH d'activité	Inhibiteur
Cathepsine	Lysosomes	3-6	α 2M
Plasmine	Matrice extracellulaire	7	PAI
Métalloprotéase	Matrice extracellulaire	7	TIMP

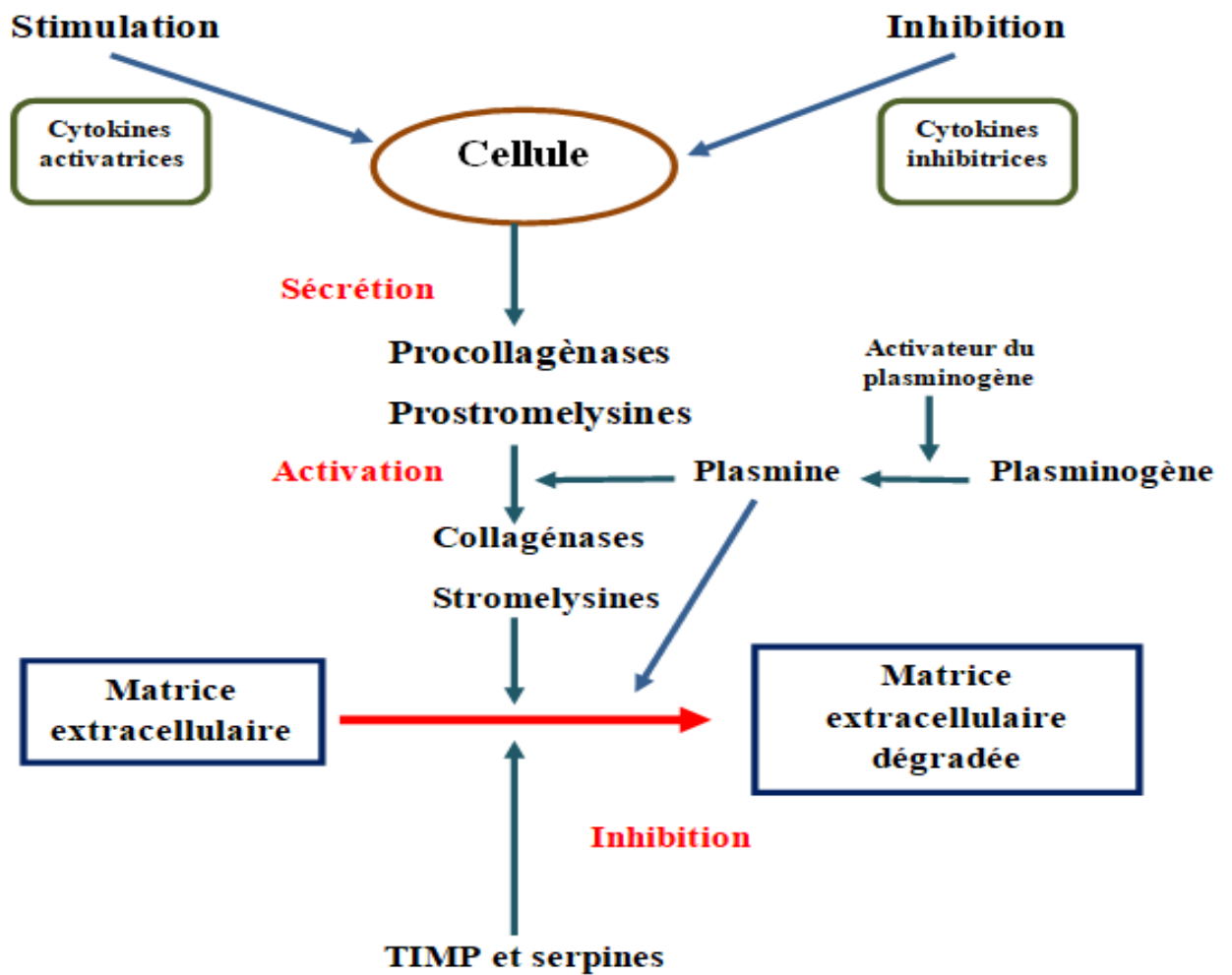


Figure 3: Dégradation de la matrice extracellulaire par les métalloprotéases

II Pathologie des fibres conjonctives

II.1 Défaut de synthèse des fibres conjonctives

II.1.1 Anomalies héréditaires de la synthèse du collagène

Ces anomalies regroupées sous le nom de *dysplasies héréditaires du collagène* ; constituent un groupe complexe de pathologies congénitales et héréditaires rares, qui se traduisent par une réduction de la résistance à la traction de la peau.

Elles sont décrites dans la littérature sous diverses dénominations : syndrome d'Ehlers Danlos (par analogie avec le syndrome connu chez l'homme et qui comporte au moins 11 sous-groupes), dermatosparaxie, asthénie cutanée, hyper élasticité cutanée...

Les formes les plus connues et les mieux décrites chez l'animal sont :

- **La dermatosparaxie des bovins** : affection héréditaire récessive, décrite tout d'abord dans les races bovines belges puis chez les charolais et les herefords. Le trouble est secondaire à un déficit en procollagène-peptidase N-terminal nécessaire à la constitution extracellulaire du tropocollagène et à la structuration en fibrilles. L'accumulation de procollagène et le déficit en fibres qui en résulte sont responsables de la fragilité excessive du revêtement cutané (figure 4).



Figure 4 : Dermatosparaxie chez un veau

- **La dermatosparaxie des ovins** : l'anomalie est comparable à la dermatosparaxie bovine, avec des manifestations anatomo-cliniques beaucoup plus sévères. Les dilacérations cutanées sont particulièrement graves chez les ovins (figur 5).



Figure 5 : Deux Agneaux Dorper blanc avec dermatosparaxie, montrant (A) une hyperextensibilité de la peau dans la région de la poitrine et (B) plaie cutanée. (C, D) Plaie cutanée chez les agneaux atteints (Andrade et al., 2016).

- **L'asthénie cutanée du chien** : anomalie autosomale dominante dont le mécanisme pathogénique est mal connu (défaut de formation des fibrilles extracellulaires de collagène).



Figure 6 : Asthénie cutanée chez un chien (Zackary and Mc Gavin, 2012)

- **L'asthénie cutanée du chat** : syndrome comparable à celui du chien. Il existe également dans cette espèce une anomalie autosomale récessive liée à un déficit en procollagène-peptidase N-terminal.

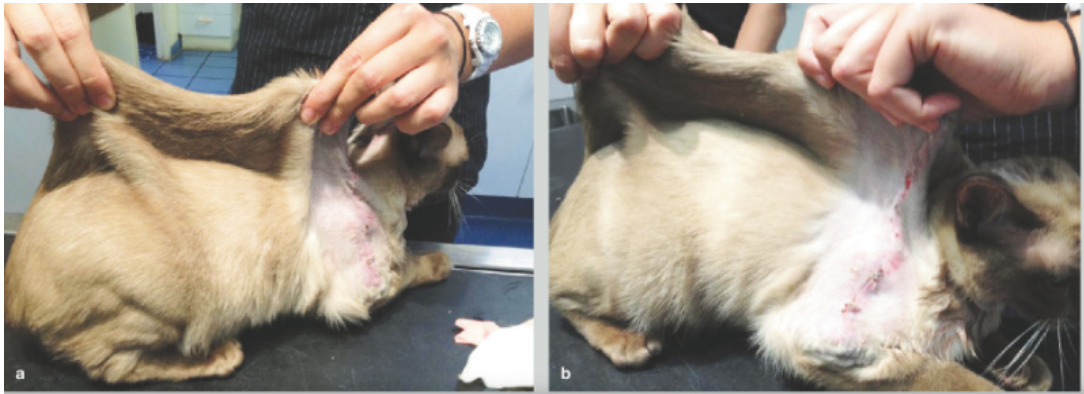


Figure 7 : Laxité cutanée anormale et hyperextensibilité de la peau (Hansen et al., 2015).

Des anomalies héréditaires du collagène ont été également décrites chez le cheval et le porc.

Macroscopie : elles se caractérisent par une fragilité, une hyperlaxité et une extensibilité excessive de la peau. Des dilacérations de la peau apparaissent très précocement (figure 8) et font suite à des traumatismes minimes (léchages par la mère chez les chatons). La cicatrisation est peu ralenti mais les cicatrices sont fines et fragiles (aspect dit de « papier à cigarette »).



Figure 8 : Dilacération cutanée chez une génisse de 7mois (Holm et al., 2008).

Microscopie : l'histologie montre une réduction des faisceaux de fibres de collagène, avec des anomalies plus en moins nette de leurs affinités tinctoriales. La microscopie électronique confirme la structure anormale ou désorganisée des fibres de collagène (figure 9).

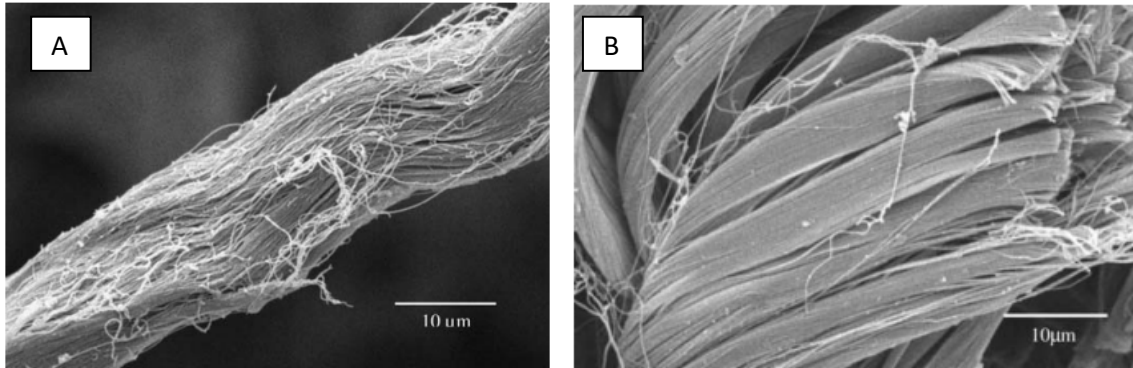


Figure 9 : Micrographies électroniques à balayage. **(A)** : apparence lâche et alambiquée de certaines fibrilles de collagène dermique à l'intérieur des fibres. **(B)** : fibres de collagène normales de la peau non affectée montrant l'emballage parallèle étroit des fibrilles (Holm et al., 2008).

II.1.2 Anomalies acquises de la synthèse du collagène

Les déficits acquis de la synthèse du collagène sont exceptionnels chez les animaux. Ils accompagnent les carences protéiques graves et prolongées (État de dénutrition en phase terminale) et contribuent à l'ensemble des tableaux cliniques sans être particulièrement identifié.

Chez l'homme, les primates et le cobaye, l'incapacité de synthèse endogène de la vitamine C conduit à des carences possibles d'apport, caractéristiques des états de **scorbut**.

Le scorbut s'accompagne notamment d'un ralentissement ou d'un arrêt de la synthèse du collagène par défaut d'hydroxylation de la proline et se traduit principalement par un syndrome hémorragique de fragilité capillaire et chez le jeune par des troubles de la croissance osseuse.

II.2 Excès de production : la sclérose ou fibrose

II.2.1 Définition

La sclérose ou la fibrose sont rattachées aux lésions résultant de la densification de la trame conjonctive d'un organe ou d'un tissu. Elles correspondent donc à l'augmentation des fibres conjonctives dans un tissu ou un organe.

Le terme de *fibrose* correspond à l'augmentation de la trame fibrillaire du tissu, celui de *sclérose* correspond à la modification de la consistance qui en résulte (induration des tissus). Ces deux termes seront utilisés comme des synonymes.

II.2.2 Étiologie

A. Sclérose inflammatoire et sclérose cicatricielle

Circonstances d'apparition de la sclérose les plus fréquentes et les mieux connues.

La sclérose résulte dans ces deux cas :

- Soit de la constitution d'un tissu conjonctif néoformé de substitution, « le tissu de granulation », qui évolue en suite vers la sclérose. Ce dernier remplace les tissus détruits par l'évolution de l'inflammation ou par les exsudats fibrineux.
- Soit, en absence de destruction tissulaire ou d'exsudation, de l'activation des fibroblastes localisés à proximité ou dans le tissu inflammatoire, avec densification progressive de la trame conjonctive préexistante.

La sclérose qui accompagne *la stroma-réaction* développée au contact de la progression d'un tissu tumoral est à classer dans cette catégorie étiologique de sclérose.

B. Scléroses non-inflammatoire : scléroses dystrophiques

C'est un phénomène qui évolue en l'absence d'une réaction inflammatoire identifiée. Il se rencontre le plus souvent lors :

- **Sclérose d'origine vasculaire** : scléroses consécutives à une perturbation prolongée de l'irrigation sanguine d'un tissu ou d'un organe (hypoxie tissulaire) :
 - La diminution de la perfusion artérielle (**ischémie**), est le plus souvent, la conséquence de l'évolution de lésions progressivement sténosantes des artères (artériosclérose, et athérosclérose).

Ex. : Néphroangiosclérose du chien.

- La stase veineuse chronique est en général la conséquence d'une insuffisance cardiaque décompensée.

Ex. : Insuffisance cardiaque gauche décompensée → stase chronique pulmonaire (poumon cardiaque) → sclérose élastigène du poumon.

- **Scléroses séniles** : le vieillissement de l'organisme s'accompagne irrémédiablement de phénomènes de sclérose progressive touchant différents organes et tissus : paroi des artères (artériosclérose et athérosclérose), paroi de l'endocarde, organes lymphoïdes, organes génitaux, cartilage articulaire...

La notion de sclérose sénile est très imprécise, elle décrit un ensemble de phénomènes reliés à l'âge mais dont la pathogénie n'est pas univoque. Aux effets propres de la sénescence s'ajoutent ceux d'affections multiples intercurrentes accumulées au cours de la vie, l'action des micro-agressions répétées d'agent externes (ex. : *élastose solaire*), les conséquences de troubles métaboliques et endocriniens (ex. : glomérulosclérose du diabète) ou vasculaires (ex. : hypertension).

- **Scléroses dystrophiques idiopathiques** : scléroses le plus souvent diffuse qui surviennent dans différentes localisations tissulaires sans relation avec l'âge du malade ou avec les phénomènes inflammatoires préalables ou associées.

Ex. : gloméruloscléroses, cirrhose hépatique post-dégénérative, myélosclérose, fibrose pulmonaire diffuse...

II.2.3 Pathogénie de la sclérose

Quelle que soit l'origine inflammatoire ou non inflammatoire de la sclérose, les mécanismes d'apparition du tissu scléreux sont identiques.

A. Sclérose collagène

La constitution et le maintien d'un tissu scléreux fait intervenir deux mécanismes :

- **Production excessive de fibres conjonctives**

- Activation excessive et prolongée des cellules (fibroblastes et cellules mésenchymateuses) qui élaborent localement des fibres et de la substance fondamentale.
- Ces différentes catégories de cellules sont stimulées par l'action de cytokines à action dite *fibrogénique*.

- Les cytokines sont sécrétées par différentes catégories de cellules : macrophages (principalement), cellules endothéliales et épithéliales diverses, mégacaryocytes....
- Les principales cytokines fibrogéniques sont :
 - IL1 : Interleukine1
 - $TNF\alpha$:Tumor Necrosis Factor
 - PDGF :Platelet-Derived Growth Factor,
 - FGF: Fibroblast Growth Factor,
 - $TGF\beta$: Transforming Growth Factor β .

➤ **Diminution de la dégradation du collagène scléreux:**

Ralentissement ou arrêt de la lyse physiologique des molécules de collagène, secondaire à un défaut d'activité des collagénases interstitielles (métalloprotéases) dans le foyer scléreux. Plusieurs mécanismes semblent intervenir :

- Modification du comportement sécrétoire des cellules conjonctives sécrétrices de collagénases,
- Défaut d'activation des procollagénases dans le foyer scléreux,
- Sécrétion cellulaire accrue d'inhibiteurs de métalloprotéases (TIMP).

B. Sclérose élastigène

La sclérose élastigène est toujours associée à une sclérose collagène. Elle s'observe dans les tissus riches en fibres élastiques (peau, poumons, vaisseaux...). Les mécanismes qui aboutissent à l'élaboration de ce type de sclérose sont mal connus. Ils sont proches de ceux de la sclérose collagène avec un rôle important de l'inhibition des élastases.

II.2.4 Morphologie des lésions de sclérose

A. Macroscopie

La sclérose est caractérisée par l'induration de l'organe ou du tissu atteint. Elle peut être focale ou diffuse et atteindre la totalité de l'organe. À cette induration peuvent s'ajouter une rétraction déformante de l'organe, une décoloration du parenchyme et une éventuelle calcification du tissu scléreux. Ces modifications sont souvent décrites par des termes imagés :

Ex. : - lésion de « longue de bois » (glossite chronique actinomycosique des bovins)

- « carnification » du poumon au cours des pneumopathies chroniques : le tissu pulmonaire sclérosé prend une consistance de muscle.

- « petit rein ficelé » des néphropathies chroniques : le rein est atrophié et traversé de bandes scléreuses rétractées qui lui confèrent un aspect « ficelet ».

Le processus fibrosant ne se développe pas toujours de façon homogène dans un organe ou un tissu, on distinguera :

- **Les scléroses systémiques diffuses** : la sclérose intéresse de façon diffuse et homogène, parfois assez discret, la totalité de l'interstitium de l'organe qui est peu déformé ; elle compromet souvent de façon grave et définitive le fonctionnement de l'organe atteint.

Ex. : le cas de la sclérose diffuse du poumon lors de pneumopathies immuno-allergique (du type « *maladie du poumon de fermier* ») qui s'accompagne d'une insuffisance respiratoire totale et éventuellement d'un « *cœur pulmonaire* ».

Les scléroses séniles revêtent fréquemment ce caractère diffus et respectent alors la configuration générale de l'organe.

- **Les scléroses focales ou localisées** : elle résulte le plus souvent d'un phénomène de sclérose cicatricielle qui se développe de façon focale à la suite d'une lésion inflammatoire. Ces scléroses modifient fréquemment la forme générale de l'organe et apparaissent mutilantes (fibroses hypertrophiques **ex.** : **chéloïdes** et fibroses atrophiques **ex.** : **fibroses sténosantes**).



Figure 10 : Cheval, chéloïde : Tissu de granulation exubérant, membre postérieur distal

B. Microscopie

➤ Les fibres collagènes : deux types :

- **Fibrose lâche** (jeune ou d'apparition récente) est formée de fibres peu épaisses, peu condensées et séparées par une substance fondamentale abondante peuplée de nombreux fibroblastes et parcourue de nombreux capillaires; elle est potentiellement réversible
- **Fibrose dense** (ancienne et évoluée) est formée de fibres épaisses et condensées avec peu de cellules et de vaisseaux. Elle est peu réversible

Ces fibres sont colorées en orange par le **safran (dans la coloration par l'hématoxyline éosine safran)** ou en rouge par le **rouge Sirius** ou en vert par le **trichrome de Masson**.

➤ Fibroses réticuliniques

Les fibres en excès ont les caractères des fibres de réticuline: grêles, anastomosées en réseau plus ou moins dense.

Ce type de fibrose s'observe dans les tissus dont la charpente conjonctive normale est faite de fibres réticuliniques (moelle osseuse : myélofibrose des syndromes myéloprolifératifs; ganglion lymphatique : fibrose de certains lymphomes; foie : condensation réticulinique dans certaines hépatites virales).

La coloration **de Sweet Gordon (coloration argentique)** : colore en noir cette fibrose réticulinique.

➤ Fibrose élastigène

Moins fréquentes que les précédentes, elle se développe surtout dans certains organes riches en fibres élastiques, en particulier dans le poumon et la peau mais elle est toujours associée à une sclérose collagène. Les fibres élastiques ne sont pas colorées par les colorations standards et la caractérisation d'une sclérose élastigène fait appel à des colorations spéciales de l'élastine (coloration par l'orcéine). La densité de la trame élastique est augmentée et l'élastine est accumulée en fibres épaisses, de contours irréguliers, souvent rétracté ou fragmenté.

II.2.5 Evolution et conséquences de la sclérose

Les composants tissulaires normaux sont modifiés plus ou moins profondément et les capacités fonctionnelles de l'organe ou du tissu sont plus en moins gravement compromises.

Les lésions scléreuses sont irréversibles notamment lorsqu'elles sont constituées et que les altérations fonctionnelles qui en découlent le sont également.

III Les imprégnations de la substance fondamentale

L'imprégnation correspond au dépôt d'une substance en quantité anormale dans la substance fondamentale d'un tissu conjonctif. Selon la nature de la substance déposée on distingue :

- les imprégnations calciques : calcification,
- les imprégnations uratiques : la goutte,
- les imprégnations lipidiques : athérosclérose et artériosclérose
- imprégnations protéiques : L'amyloïdose

III.1 Les imprégnations calciques : les calcifications

III.1.1 Définition

Correspond au dépôt de sel de calcium dans la substance fondamentale. Il s'accompagne le plus souvent d'une surcharge calcique des cellules du tissu atteint.

III.1.2 Étiologie et pathogénie des imprégnations calciques

a. Calcification consécutive à un trouble tissulaire local

- *Calcification des tissus sclérosés et nécrosés* : ces derniers ont tendance à fixer les sels de calcium.
- *Calcification par augmentation locale du taux tissulaire de calcium et/ou par modifications locales du pH tissulaire* : exemple néphrocalcinose (au niveau de la médullaire du rein), calcification gastrique des urémiques (déposition de sel de calcium dans la muqueuse stomacale suite à des lésions nécrotiques toxique provoquées par l'urémie).
- *Calcification cutanées* : soit associée à une dysendocrinie soit à une inflammation locale.

b. Calcification consécutives à un état d'hypercalcémie générale prolongée

- *Excès d'apport de calcium et de vitamine D* : soit dû à des traitements mal dosés avec excès de vitamine D et de calcium, soit d'origine toxique (chez les ruminants notamment) par ingestion de plantes renfermant des substances à activités vitaminiques D.

- *Etat d'hyperparathyroïdie (assez fréquent en pathologies vétérinaires)* : tumeurs parathyroïdiennes sécrétante, insuffisance rénale chronique, apport alimentaire excessif de phosphore.
- *Hypercalcémie paranéoplasique* : accompagnant certaines tumeurs (tumeurs gastriques, lymphosarcome).

III.1.3 Localisation

Les calcifications surviennent sur des tissus normaux, notamment sur les tissus riches en fibres élastiques : endartère, endocarde, poumon, derme... ou lorsque les conditions locales de pH ou de concentration de calcium favorisent la précipitation des sels de calcium (estomac, rein). La calcification se produit également sur les lésions scléreuses ou nécrotiques.

III.1.4 Morphologie des imprégnations calciques

Macroscopie : aspects induré, marbrés, cassants et crissant des lésions scléreuses calcifiées. Des dépôts multiples indurés et cassants dans la paroi des vaisseaux et dans certains organes comme le poumon et le cœur (figure 11). Aspect blanchâtre anormale de la médullaire rénale lors de néphrocalcinose (figure 12).



Figure 11: Calcification, carence en vitamine E/sélénium, nécrose de Zenker , cœur, agneau.

Les multiples lésions blanches sont des zones de nécrose des myocytes cardiaques qui ont été calcifiés.



Figure 12: Néphrocalcinose, rein, section dorsale, chien. Stries blanches (flèches) dans le cortex et la moelle liés à la minéralisation de l'interstitium, des membranes basales et des tubules (Zackary and Mc Gavin, 2012)

Microscopie : Dépôts calciques interstitiels amorphes ou intracellulaires colorés en bleu violacé par l'hémalum-éosine. La caractérisation spécifique de la nature calcique du dépôt se fait par coloration de Von Kossa qui fait apparaître des dépôts calciques en noir (figure 13).

Dans certains cas, la calcification suscite une réaction inflammatoire « à corps étrangers » caractérisée par l'afflux de cellules macrophagiques et de cellules géantes de type Müller; l'inflammation est également génératrice de lésions de fibrose périphériques.

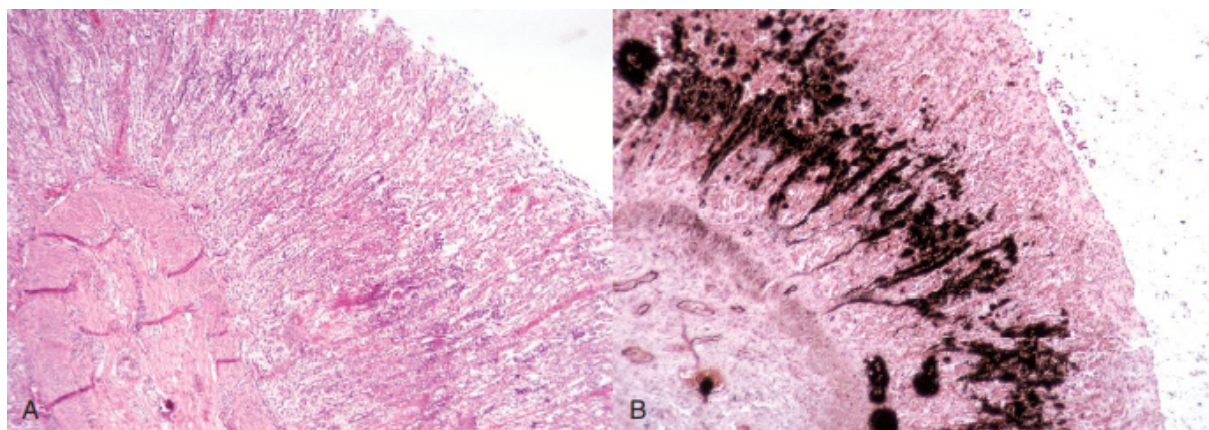


Figure 13 : Urémie, estomac, chien.

A, Le calcium est coloré en bleu avec de l'hématoxyline. Coloration H&E.

B, Le calcium est coloré en noir. Coloration de Von Kossa (Zackary and Mc Gavin, 2012)

III.1.5 Conséquences des imprégnations calciques

Les imprégnations calciques interstitielles ne sont pas ou peu résorbables et les lésions sont donc persistantes. Des troubles fonctionnels variés peuvent accompagner, selon sa localisation et son intensité la calcification : par exemple modification des propriétés physiques de la paroi indurée des uretères calcifiés.

III.2 Les imprégnations uratiques : les gouttes

III.2.1 Définition

La goutte est une affection caractérisée par le dépôt d'urate dans la substance fondamentale : ce dépôt résulte d'une élévation anormale du taux d'acide urique dans le sang (hyperuricémie).

III.2.3 Espèces affectées

- a. **Chez l'homme** : chez cette espèce la goutte est dû à une production excessive de l'acide urique, ce dernier se dépose dans les tissus et donne deux formes :
 - **La forme aiguë** : elle se manifeste par le dépôt de cristaux d'urate dans les tissus conjonctifs para articulaire, une réaction inflammatoire s'installe tout autour et c'est ce que l'on appelle : la crise de goutte.
 - **La forme tophacée** : c'est le dépôt d'urate qui forme le tophus goutteux : ce sont des nodules durs, crayeux à la coupe et en capsule. Ces nodules se localisent à l'oreille, l'olécrâne, les tendons et parfois mêmes les reins.

- b. **Chez les autres mammifères** : les espèces affectées sont celles qui ne possèdent pas le système enzymatique de l'uricase et dont le métabolisme des bases puriques s'arrête à l'acide urique : on citera *les primates* et, dans l'espèce canine, le cas particulier des *chiens dalmatiens*. Chez ces animaux, la goutte prend la forme clinique de *goutte articulaire*.

- c. **Chez les oiseaux** : le catabolisme des protéines conduit à l'excrétion urinaire d'acide urique et d'urates (l'acide urique est donc l'équivalent métabolique de l'urée chez les mammifères) ; ces substances sont responsables de la coloration particulière claire et

nacrée des fientes. On distingue chez cette espèce deux formes de goutte : la goutte viscérale et la goutte articulaire.

➤ **Étiologie des gouttes aviaires** : La goutte est due :

- soit un excès alimentaire protéique durable,
- soit à un arrêt d'élimination de l'acide urique qui peut provenir d'une insuffisance rénale grave ou d'insuffisances aiguës d'abreuvement.

- **la goutte viscérale**

- Affection d'évolution aiguë et rapidement fatale.
- Due à un arrêt d'élimination de l'acide urique qui peut provenir d'une insuffisance rénale grave ou d'insuffisances aiguës d'abreuvement.
- Macroscopiquement, elle est caractérisée par le dépôt dans la cavité générale, sur les séreuses et à la surface des organes, dans les reins et les uretères, d'une substance pulvérulente, très blanche et légèrement nacréée ressemblant à du talc (figure 14).

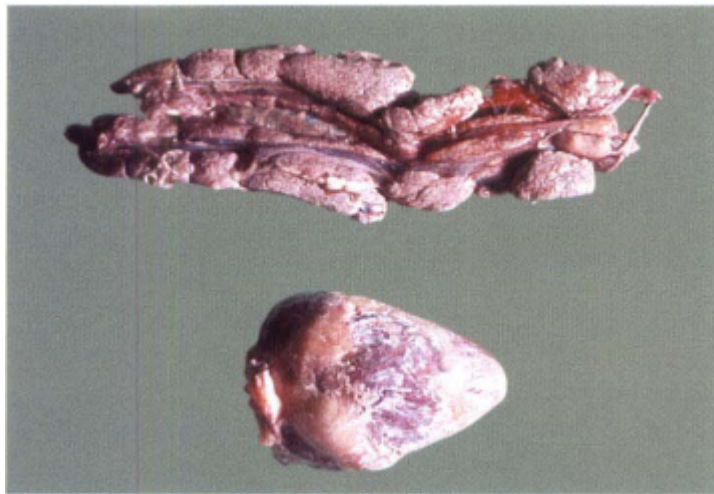


Figure 14: Goutte. Rein et cœur d'oiseau avec dépôt d'acide urique et de cristaux d'urate dans le rein et sur l'épicarde. Volaille domestique (Colora atlas of veterinary pathology)

- **La goutte articulaire**

- Affection d'évolution chronique et non fatale;
- Généralement consécutive à un excès protéique alimentaire ;
- L'acide urique et l'urate s'accumule dans les régions articulaires (ligaments, tendons, synoviales, espaces conjonctifs péri-articulaires) ;

- La présence de ces dépôts provoque une réaction inflammatoire chronique granulomateuse à corps étranger, ainsi que la constitution de lésion nodulaire articulaire nommée « tophus goutteux » qui renferment des cristaux blancs et pulvérulents d'urates de sodium.



Figure 15 : Tophus goutteux

- **Histologiquement**, les cristaux d'urates apparaissent sous forme de longues aiguilles biréfringentes : ils sont entourés par des cellules macrophagiques et des cellules géantes de types Müller. Une sclérose s'ajoute à cette réaction inflammatoire chronique (figure 16).

- **Les conséquences** sont essentiellement celles des difficultés locomotrices engendrées par la douleur et l'ankylose articulaires.

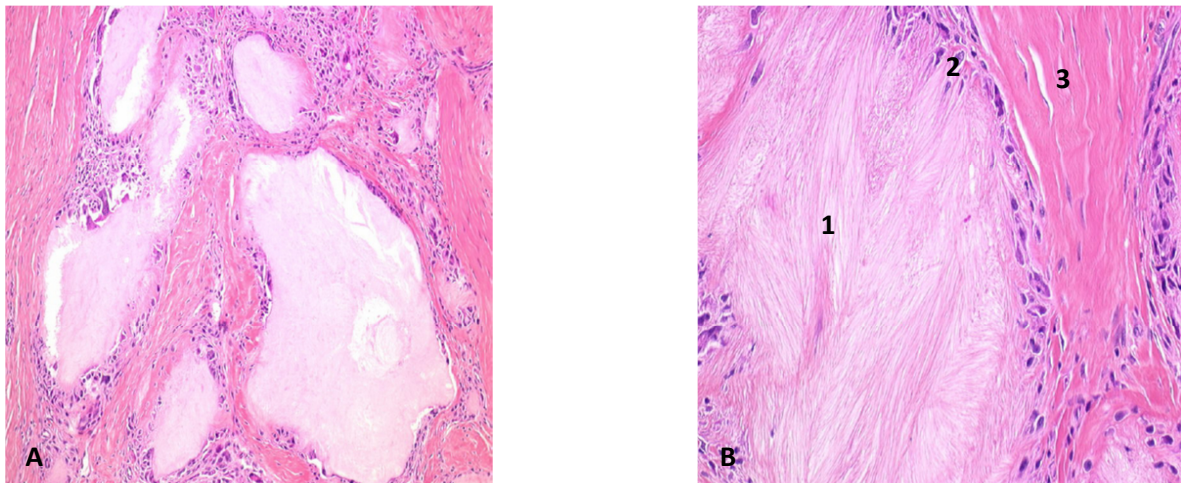


Figure 16: (A, B) Aspect histologique d'une lésion de tophus goutteux.

1 : Substance d'aspect peignée, peu colorable ; **2** : réaction macrophagique histiocytaire et géantocellulaire ; **3** : fibrose collagène.

III.3 Les imprégnations lipidiques

Lésions résultant de l'accumulation de lipides dans la substance fondamentale : les plus fréquentes sont les accumulations cholestérides.

III.3.1 L'athéromatose et l'athérosclérose

L'athéromatose est une affection caractérisée par l'accumulation de cholestérides dans l'intime et la média des artères ; cette accumulation est généralement focale et apparaît sous forme d'une plaque athéromateuse.

La présence des cholestérides dans la paroi artérielle suscite une inflammation modérée et chronique qui se traduit à terme au niveau des plaques athéromateuses, par une sclérose pariétale artérielle : la lésion prend alors l'aspect d'une **athérosclérose**.

A. Localisation et morphologie

Les lésions athéromateuse sont surtout observées dans la paroi des grosses artères (aorte, carotide, fémorale ...), des artères coronaires, spléniques, rénales et cérébrales. Les lésions sont habituellement multiples et simultanément étendues à divers territoires artériels.



Figure 17: Chien, cœur, athérosclérose des vaisseaux coronaires.

Aspect macroscopique

On observe en face interne de la paroi artérielle des plaques irrégulières, légèrement surélevé, plus en moins gaufrés ou plissées, grisâtre ; ces lésions sont plus fréquentes autour des bifurcations vasculaires. À la coupe, la plaque renferme une substance hétérogène, molle, grasse car riche en cholestérides et triglycérides.



Figure 18 : Chat (Hyperlipémie) Athéromatose Aorte et artères abdominales. Plaques athéromateuses jaunes faisant saillie dans la lumière (Colora talas of veterinary pathology)

Aspect histologique

Les dépôts lipidiques présent dans la paroi artérielle sont anhistes et entourés par une réaction inflammatoire lipophagique ; la présence de la bouillie lipidique et des cellules inflammatoires (macrophages dont certains apparaissent spumeux, lymphocytes et plasmocytes) est accompagnée d'une destruction des fibres élastiques et musculaires de la média. L'endothélium est soulevé. Une fibrose périphérique à la lésion s'installe. La bouillie lipidique est également souvent le siège de dépôts calciques.

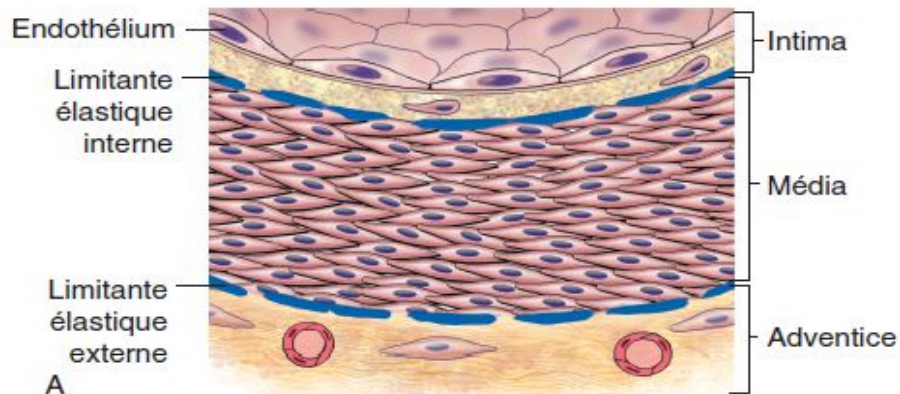


Figure 19: La paroi vasculaire

http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_4/site/html/4.html#4

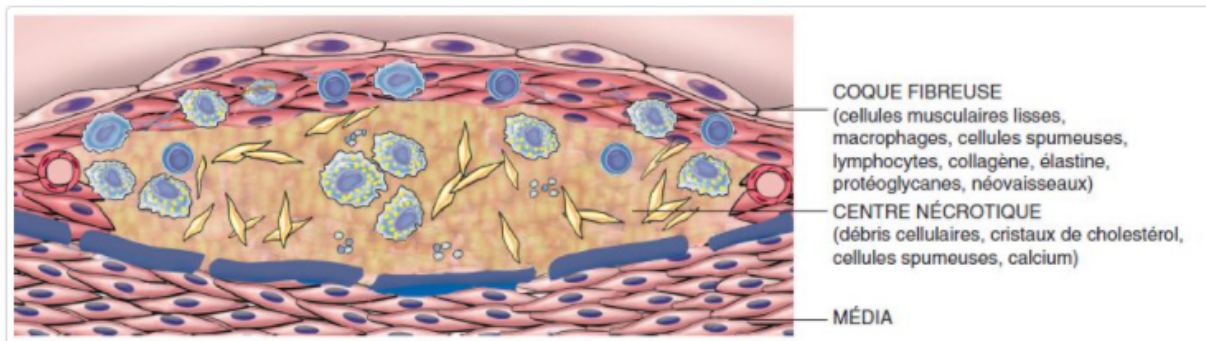


Figure 20: Principaux constituants d'une plaque athéromateuse constituée

http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_4/site/html/4.html#4

B. Espèces affectées

Cette lésion est bien connue chez l'homme, ces lésions sont plus rares chez les animaux mais sont néanmoins connues par ordre décroissant de fréquence, chez les oiseaux (le dindon en particulier), le porc, le chien et diverses espèces sauvages en captivité.

C. Étiologie et pathogénie

L'étiologie pathogénie est multifactorielle et fait intervenir :

- des facteurs de prédisposition génétique,
- les facteurs nutritionnels,
- des facteurs zootechniques et comportementaux (sédentarité),
- des facteurs psychoaffectifs et de stress...

D. Évolution et conséquences

Les conséquences peuvent être multiples et sont souvent fâcheuses :

- Réduction du calibre du vaisseau avec conséquence ischémique,
- Altération des propriétés mécaniques et motrices du vaisseau atteint,
- Nécrose de l'endothélium recouvrant la plaque athéromateuse et déclenchement d'une thrombose avec complications d'ischémie et de thrombo-embolie,
- Fragilisation de la paroi vasculaire avec dilatation pariétale et constitution d'un anévrisme. La fragilisation peut entraîner la rupture de l'anévrisme.

III.4 Amyloïdoses

III.4.1 Définition

Appelée également *amylose* ou *maladie amyloïde* ; est le dépôt extracellulaire d'une protéine de structures fibrillaire qui a les mêmes propriétés tinctoriales que l'amidon. Le dépôt peut être localisé, limité à certains tissus ou bien diffusé touchant de nombreux organes. L'amyloïdose peut être primitive (pas d'antécédents pathologiques) : la substance amyloïde se dépose dans l'appareil cardio-vasculaire, dans le tube digestif, les nœuds lymphatiques ainsi que la peau et les muscles. Ou secondaire, dans ce cas elle est associée à différentes affections : inflammation chronique, polyarthrite rhumatoïde, affection maligne (leucose).

III.4.2 Localisations

- **Amyloïdose généralisée** : la maladie est simultanément étendue à plusieurs organes parmi lesquels les plus constamment atteints sont le foie, la rate et les reins. D'autres localisations peuvent exister notamment la localisation digestive (le colon chez le chien).

- **Amyloïdose localisée** : un seul organe est atteint :
 - Amyloïdose rénale isolée du chien et des bovins,
 - Amyloïdose de la muqueuse nasale chez le cheval,
 - Amyloïdose des îlots de Langerhans du chat âgé diabétique,
 - Amyloïdose des artères coronaires du chien.

III.4.3 Étiologie et pathogénie des amyloïdoses

Ces lésions sont observées dans des circonstances très diverses :

- Lors d'inflammation chronique : ces affections sont à l'origine d'amyloïdose généralisée ou localisée.
- Maladie dysimmunitaires : responsable d'amyloïdose généralisée.
- Diverses pathologies caractérisées par la production excessive de polypeptides normaux ou de divers types de protéines anormales : responsable d'amyloïdose localisée.
- Diverses affections héréditaires à l'origine le plus souvent d'amyloïdose généralisée.
- Dépôts séniles localisés d'amyloïdes surtout vasculaires et cardiaques.

III.4.4 Morphologie des lésions

Macroscopiquement, elle est responsable d'une hypertrophie régulière et d'une augmentation de la fermeté des organes; le tissu est pâle, de consistance dure, la forme étant non modifiée, à l'incision, la surface de coupe est lisse, vernissée, d'aspect vitreux.

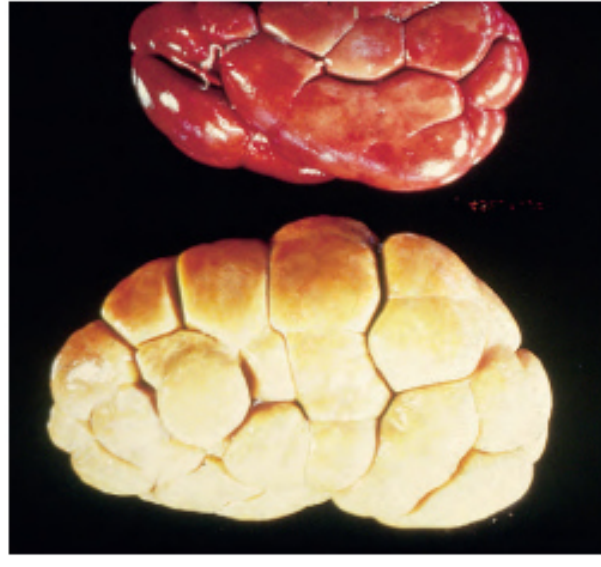


Figure 21 : Amylose : rein amyloïde hypertrophié et pâle;
Rein normal au-dessus (color atlas of diseases and disorders of cattle)

Microscopiquement, L'amylose, qu'elle soit localisée ou généralisée, forme au contact des matrices extracellulaires (membranes basales, tissu conjonctif interstitiel ou intercellulaire, parois vasculaires) des dépôts extracellulaires amorphes, uniformément éosinophile (coloré en rose), anistes (= qui ne contiennent pas de noyaux), d'aspect « délavé ». Les dépôts de substance amyloïde finissent par comprimer les parenchymes voisins.

III.4.5 Conséquence : en raison de la localisation des lésions à des organes vitaux (foie, rein ...). L'amyloïdose doit être considérée comme une affection grave et de pronostic sévère.

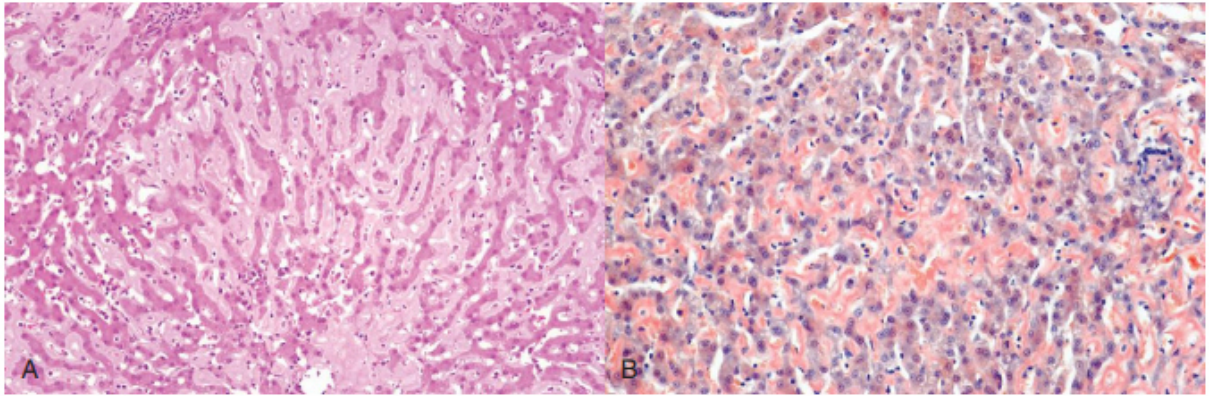


Figure 22 : Amylose, foie, chien. **A**, Foie. Les espaces de Disse sont élargis par du matériel protéinique éosinophile (amyloïde) qui avait causé l'atrophie des travées hépatiques. Coloration H&E. **B**, Les dépôts d'amyloïde sont colorés en orange par la coloration rouge Congo (Zackary and Mc Gavin, 2012).