

**ED3 – FGSM3**  
**UE5 – Biopathologie tissulaire**  
**Anatomie et Cytologie Pathologiques**

**Maladies métaboliques et de surcharge**  
**Cas Cliniques**

**Dr #**

Service de Pathologie Multisite des HCL - Faculté de Médecine Lyon Est

**30/01 et 03/02/2026**

# Cas Clinique n° 1

# Histoire clinique

- Patient âgé de 85 ans
- *Principaux antécédents*: cancer de la prostate opéré, syndrome du canal carpien bilatéral opéré, gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)
- Consultation en cardiologie pour dyspnée et fatigue
- TA normale, ECG normal
- **Echographie transthoracique=**
  - Dysfonction diastolique
  - Absence de valvulopathie
  - FEVG= 45%
  - Hypertrophie ventriculaire gauche (épaisseur septale= 14 mm; normales entre 6 et 10 mm)

# Quelles sont les 3 mécanismes principaux pouvant aboutir à une « hypertrophie » d'organe?

- **Hypertrophie cellulaire**= augmentation réversible de la taille d'une cellule en rapport avec une augmentation de la taille et du nombre de ses constituants.
- **Hyperplasie**= augmentation anormale du nombre de cellules d'un tissu ou d'un organe, sans modification de l'architecture.
- ***Tissu interstitiel pathologique*** (œdème, fibrose, accumulation d'une substance anormale)= attention! Ne fait pas partie stricto sensu de la définition restreinte de l'hypertrophie tissulaire.

Chez ce patient, quelles sont les 2 principales hypothèses pouvant expliquer son « **hypertrophie ventriculaire gauche** »?

- 1) Amylose cardiaque
- 2) Cardiomyopathie hypertrophique

- Vous demandez le bilan suivant:
  - Electrophorèse/immunofixation des protéines sériques et urinaires
  - Recherche d'une protéinurie de Bence Jones
  - Dosage des chaînes légères libres sériques

## Pourquoi ?

Patient présentant une MGUS. Possibilité d'amylose de type AL (dépôts de chaînes légères monoclonales).

Nécessité d'un bilan pour évaluer l'évolutivité du clone plasmocytaire (myélome?).

Ce bilan ne retrouve que la MGUS connue, sans évolutivité clinique ou biologique.

- Quel(s) examen(s) non-invasif(s) pouvez-vous prescrire pour confirmer votre suspicion d'*amylose*?

- Biopsie des glandes salivaires accessoires +++
- Biopsie rectale
- Ponction-biopsie de la graisse abdominale péri-ombilicale
- Scintigraphie osseuse (si atteinte cardiaque)

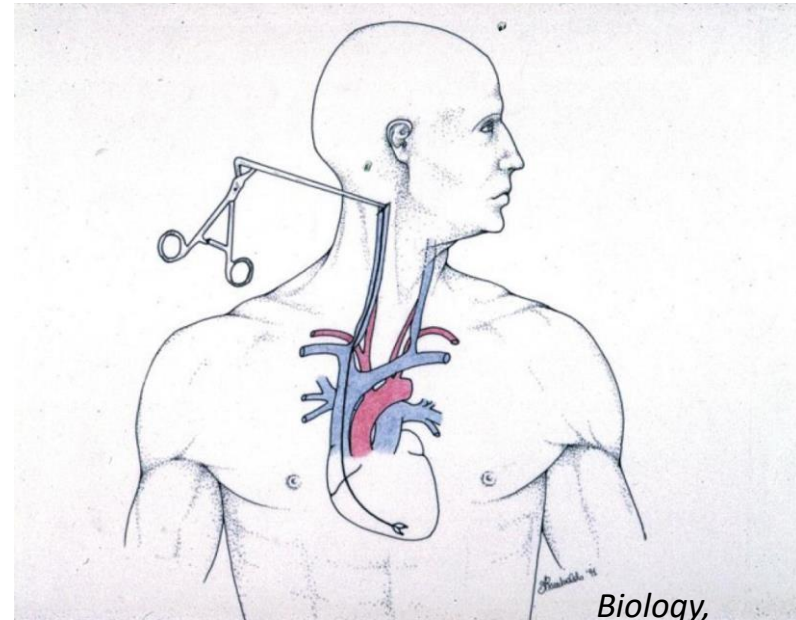
Les résultats de la BGSA sont **négatifs**.  
La scintigraphie montre une **hyperfixation myocardique de grade 2**



Saro R, et al, J Clin Med, 2023

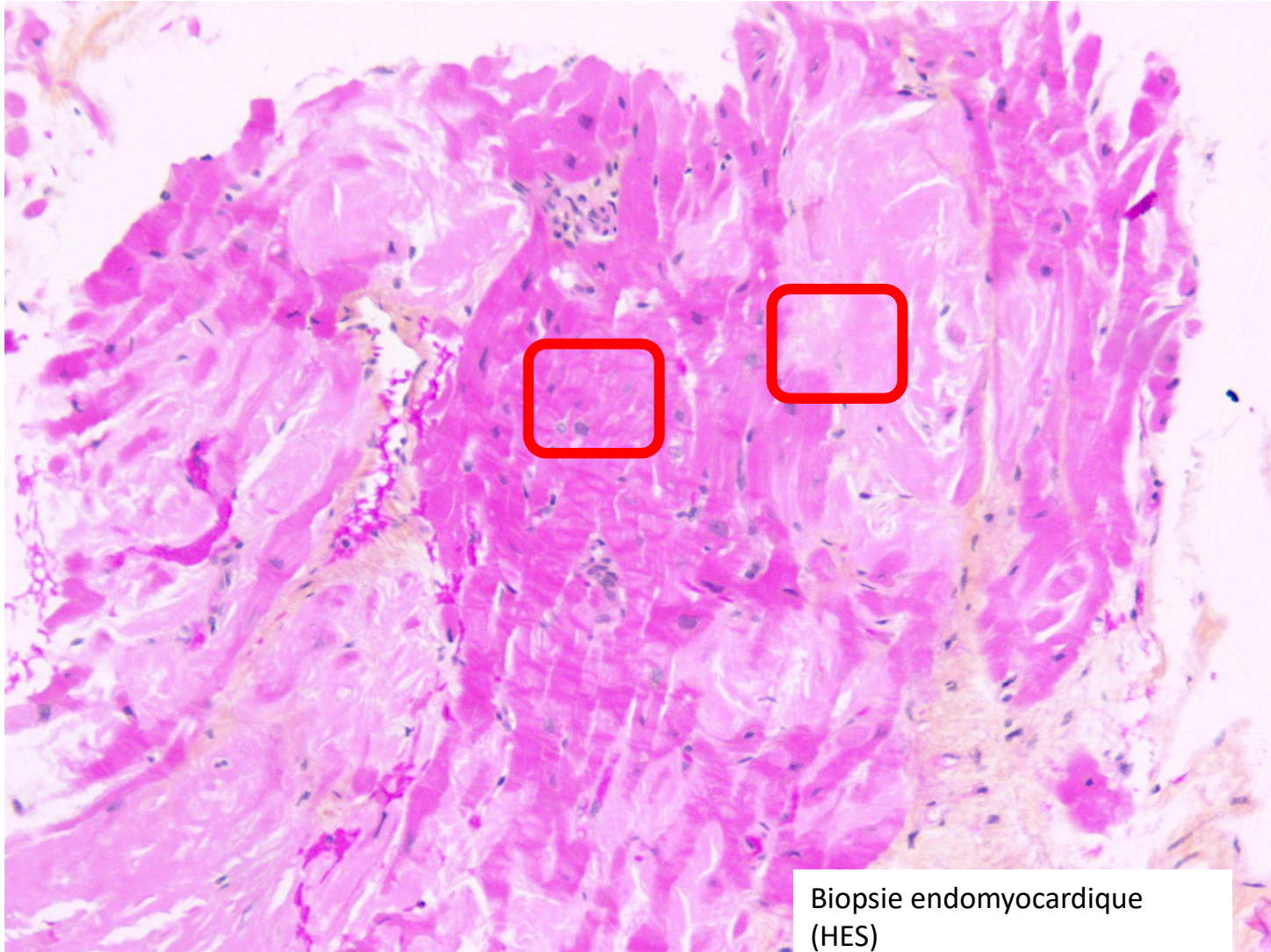
# Quel examen demandez-vous afin d'obtenir un diagnostic de certitude?

- **Biopsie endomyocardique**  
réalisée dans un centre spécialisé par un cardiologue interventionnel sous anesthésie locale (voie jugulaire droite)



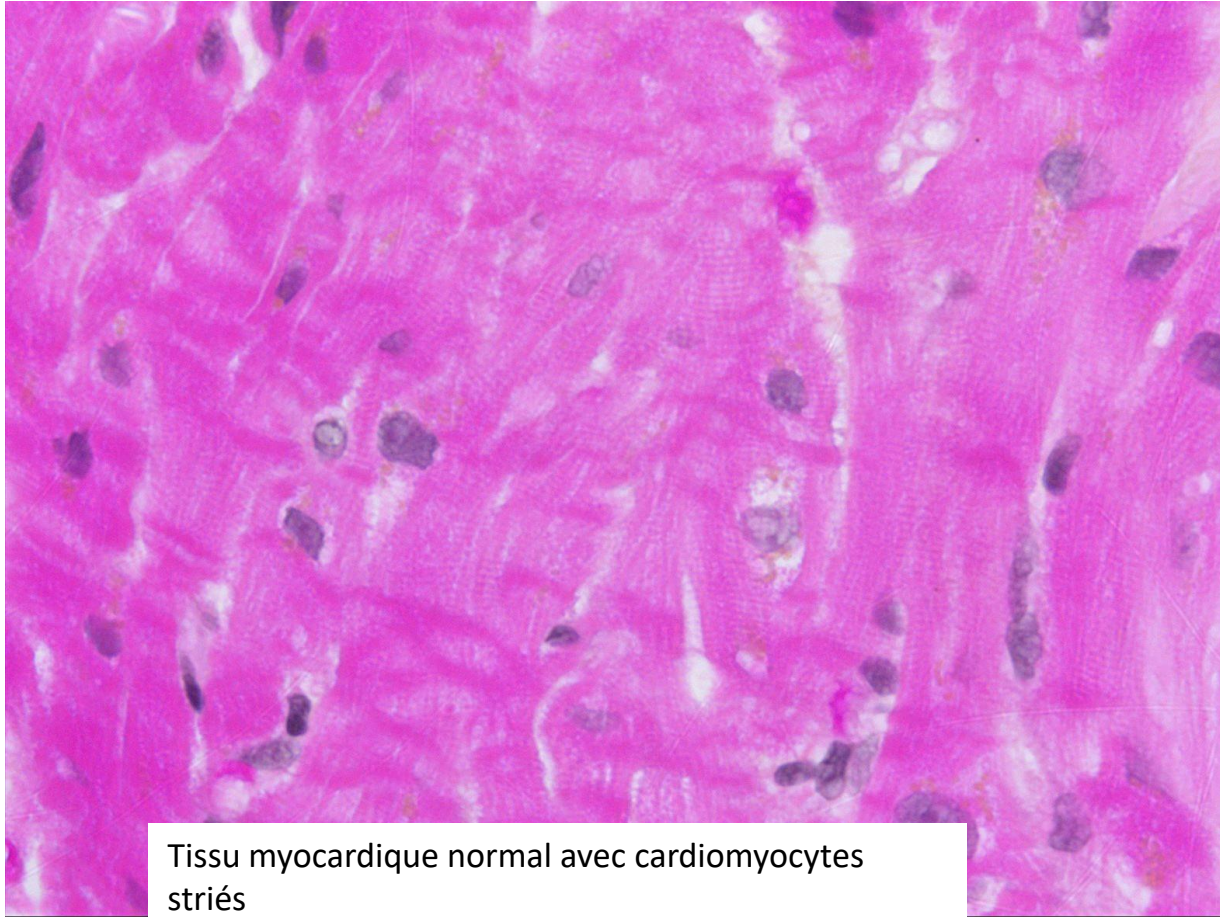
Biology,  
2025





Biopsie endomyocardique  
(HES)

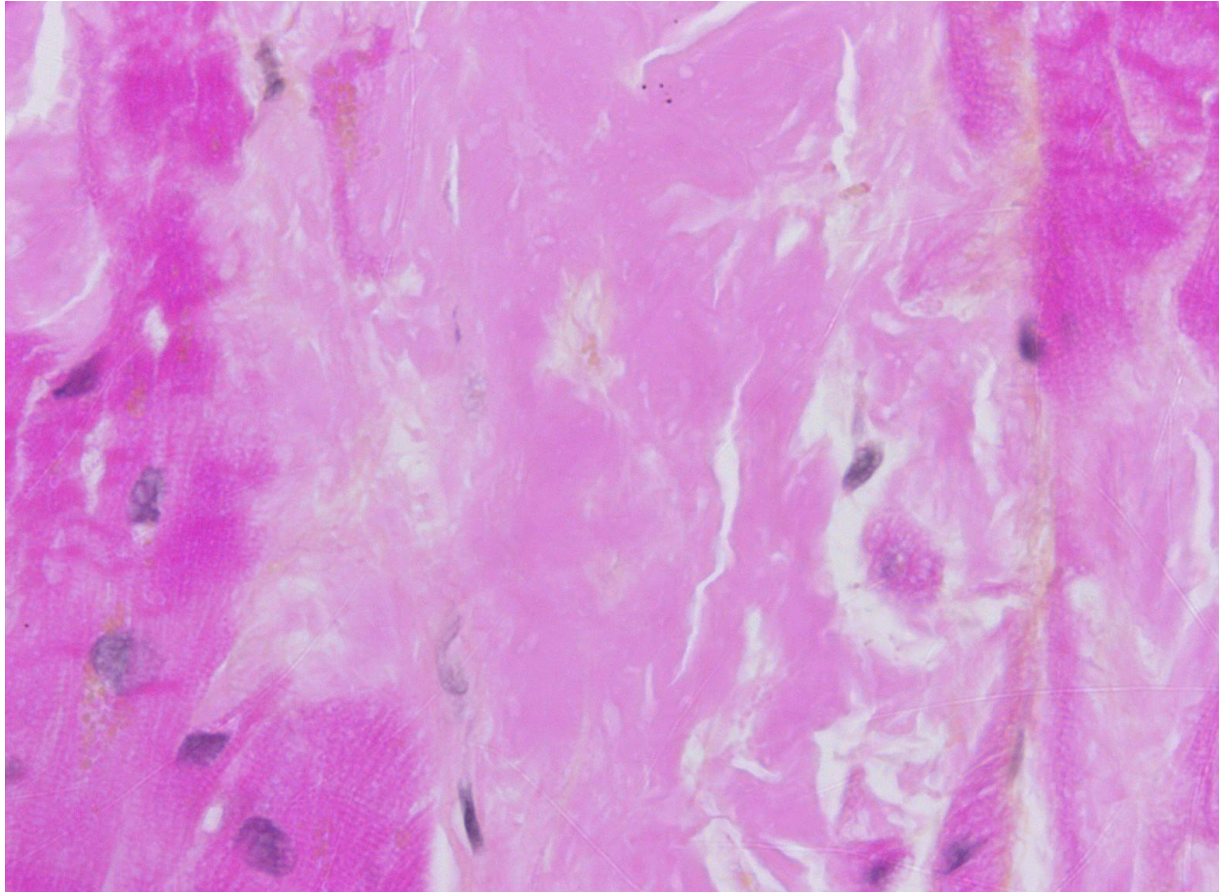




Tissu myocardique normal avec cardiomyocytes striés

S'agit-il d'une zone normale ou pathologique? Décrivez





S'agit-il d'une zone normale ou pathologique? Décrivez

# Il s'agit d'une zone **pathologique**

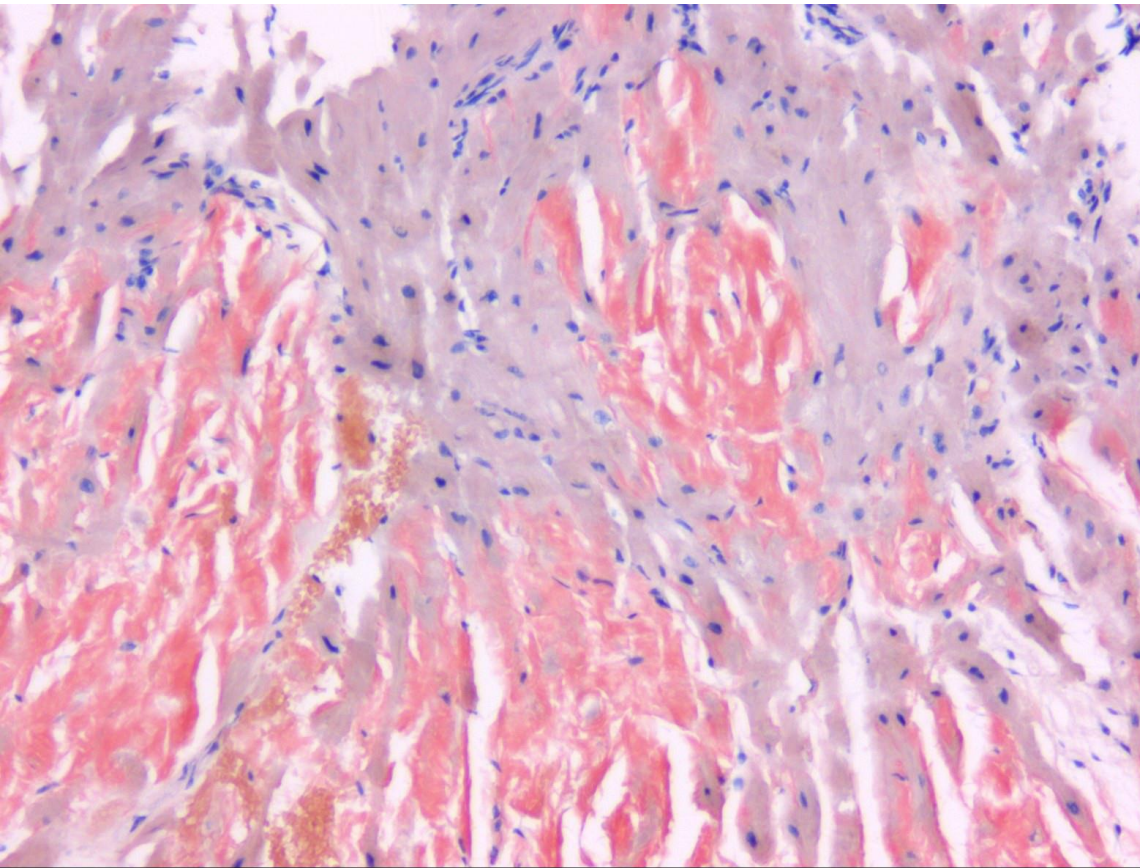
Dépôt faiblement éosinophile (rose pâle), amorphe, acellulaire (=anhiste) siégeant dans l'interstitium du tissu myocardique (dissociant les cardiomyocytes)

Quelle est votre **hypothèse diagnostique**?

Amylose cardiaque

Quel **examen complémentaire** devez-vous prescrire pour confirmer votre diagnostic?

# Coloration du rouge Congo



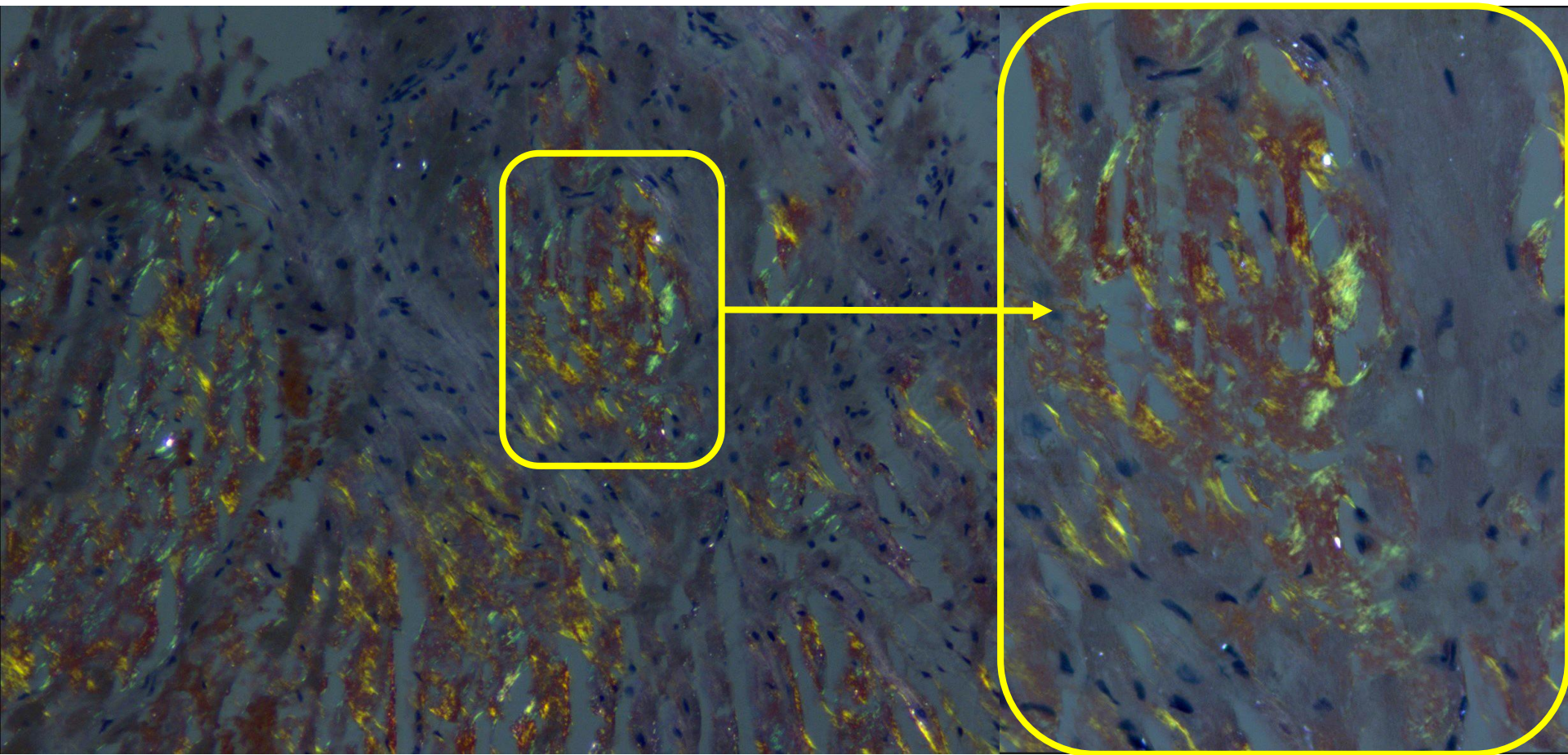
Quel est le résultat  
de la coloration?

Dépôts **POSITIFS**

# Quelle **manœuvre complémentaire** doit effectuer le pathologiste pour confirmer son diagnostic d'**amylose**?

Examen du ROUGE CONGO en **LUMIÈRE POLARISÉE**





**Décrivez**

Biréfringence jaune-vert en lumière polarisée



Faculté

de Médecine  
Lyon Est

Le diagnostic d'amylose cardiaque est **confirmée**.

Que doit maintenant faire le pathologiste pour mieux caractériser l'amylose?

**Typage** de la protéine qui s'est déposée sous forme d'amylose

Quel(s) examen(s) complémentaire(s) de routine vont lui permettre de typer l'amylose?



# Immunohistochimie/Immunofluorescence

- Techniques basées sur une **réaction antigène-anticorps** spécifique
- **Immunohistochimie** sur tissu fixé au formol et inclus en paraffine/révélation par un chromogène (marron)/examen sous lumière optique
- **Immunofluorescence** sur tissu congelé/révélation par un fluorophore (en général vert)/examen sous lumière à fluorescence

**Quels principaux anticorps utilisez-vous? Pourquoi ?**

# Anticorps

- Anti-chaîne légère kappa (IF)
- Anti-chaîne légère lambda (IF)

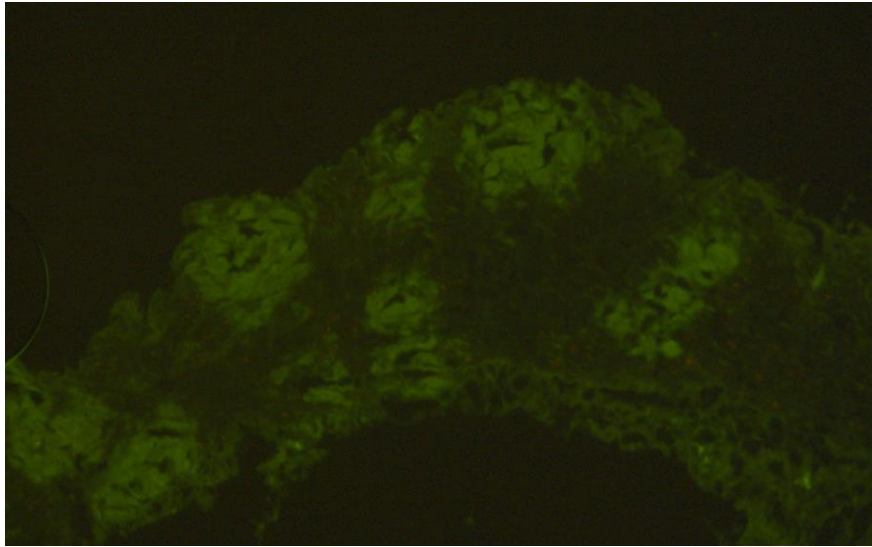
=> recherche d'amylose AL

- Anti-SAA (protéine serum amyloid A) (IHC)

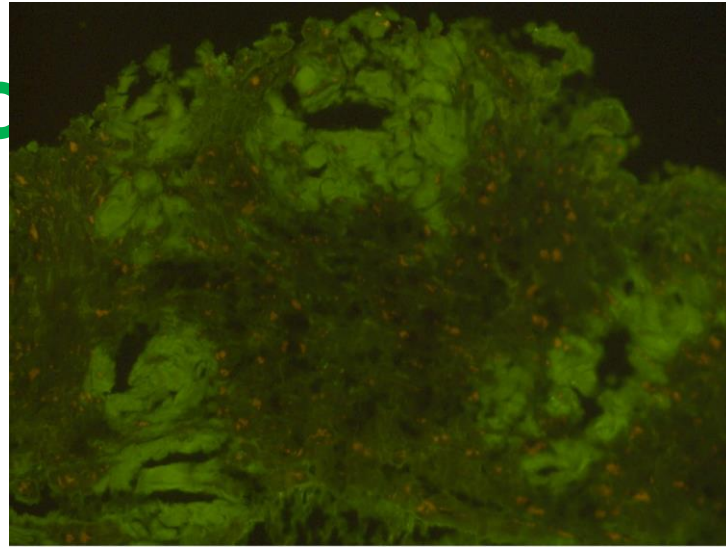
=> Recherche d'amylose AA

- Anti-TTR (transthyrétine ou préalbumine) (IHC)

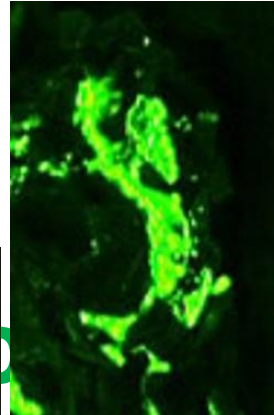
=> Recherche d'amylose TTR



Kappa



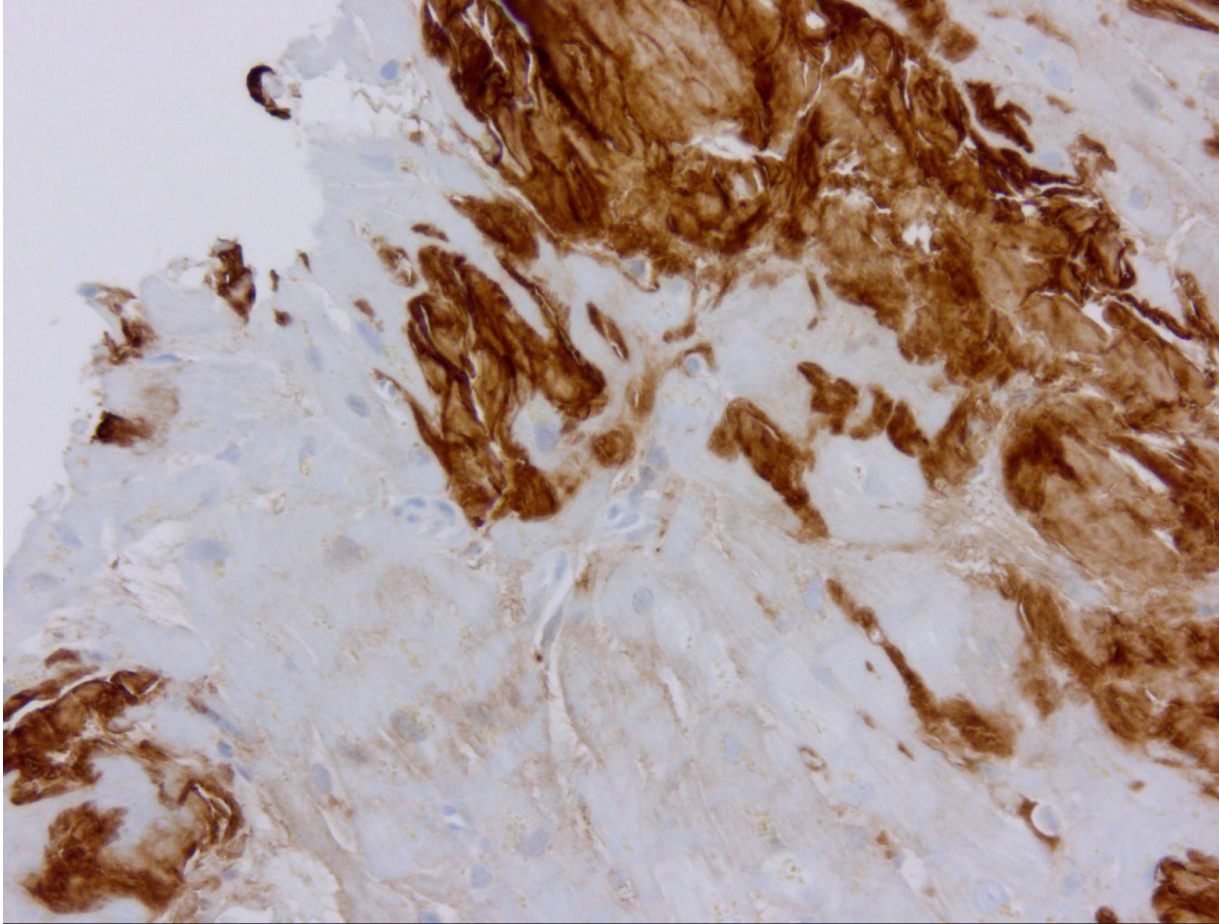
Lambda



*Référence pour la positivité en IF*

Absence de positivité sur les dépôts d'amylose

### Immunohistochimie anti-TTR



Quelle est votre  
interprétation?

Dépôts **positifs** en faveur d'une **amylose**  
**ATTR**



L'immunomarquage anti-SAA est douteux et vous ne pouvez donc pas trancher formellement entre une amylose AA et une amylose ATTR

Quel examen pouvez-vous demander pour assurer votre diagnostic?

SPECTROMÉTRIE DE MASSE (LC-MS/MS= Liquid Chromatography coupled to tandem Mass Spectrometry)

**RENSEIGNEMENTS CLINIQUES**

Biopsie myocardique : Amylose difficile à typer SAA vs TTR.  
Demande de typage par protéomique.

**CONCLUSION**

L'analyse protéomique basée sur la spectrométrie de masse (LC-MSMS) après microdissection laser a permis de conclure à une amylose ATTR.





# Il s'agit d'une amylose ATTR

Quel examen important devez-vous prescrire dans ce cadre?

2 formes d'amylose ATTR:

- **héréditaire** (TTR mutée= forme neurologique et cardiaque; AD)
- **acquise** (TTR sauvage= « amylose sénile »; forme cardiaque+++)

**Conseil génétique**

**Recherche de mutations de la transthyrétine en biologie moléculaire**

Dans ce contexte, que pensez-vous de l'antécédent de syndrome du canal carpien bilatéral?

- Probable infiltration amyloïde de la ténosynoviale du canal carpien aboutissant à une mononeuropathie compressive bilatérale (amylose **diffuse**)

# Cas Clinique n° 2



- Une femme de 60 ans consulte son médecin traitant pour asthénie
- Antécédents
  - Surcharge pondérale (80 kg pour 1 mètre 66), soit un IMC à 29
  - Diabète de type 2 mal équilibré
- L'examen clinique retrouve une discrète hépatomégalie

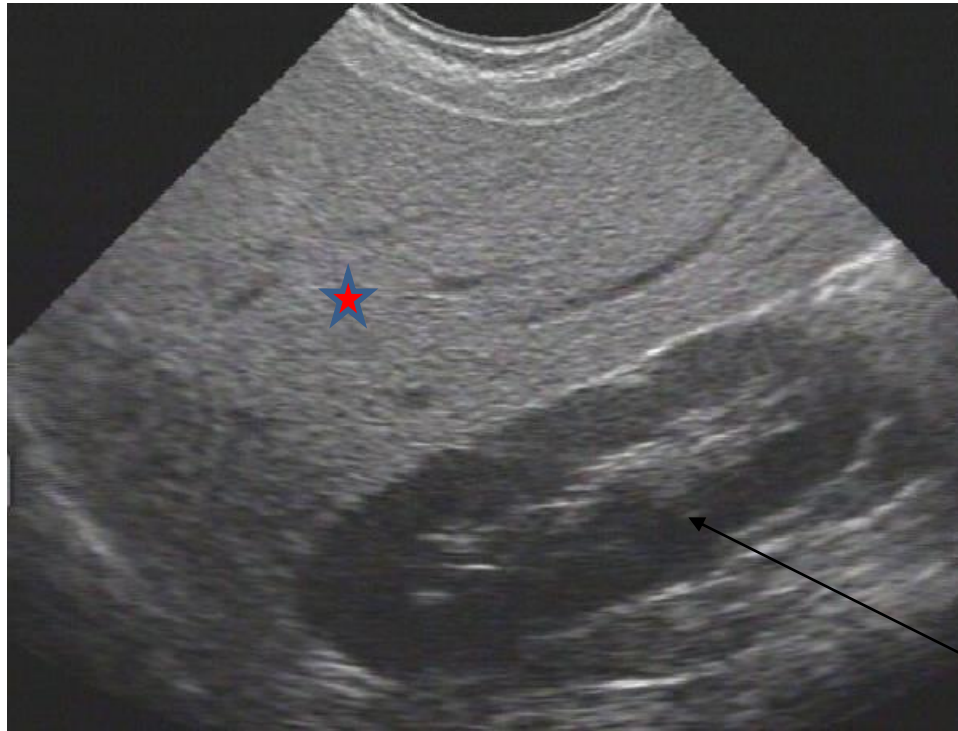
Quel bilan biologique réalisez-vous ?

# Bilan biologique

- Bilan hépatique :
  - Cytolyse : transaminases ALAT-ASAT : 2N-3N
  - Cholestase
- Bilan Cholestérol – triglycérides :
  - Une hypertriglycéridémie

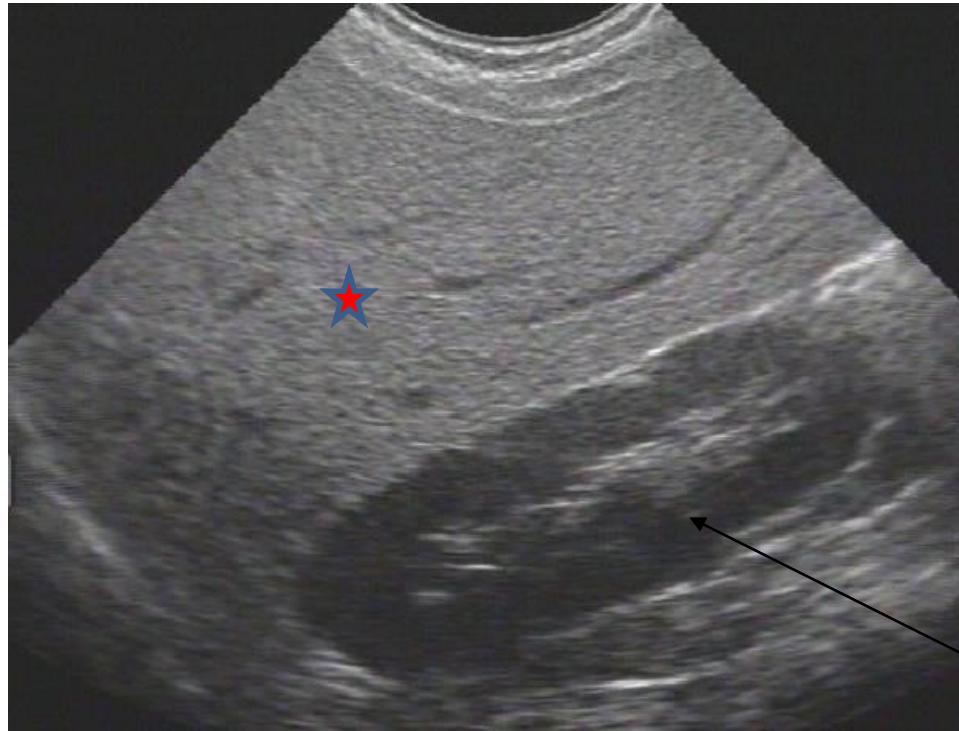
Quel bilan d'imagerie réalisez-vous ?

# Echographie abdominale



Rein droit

# Echographie abdominale



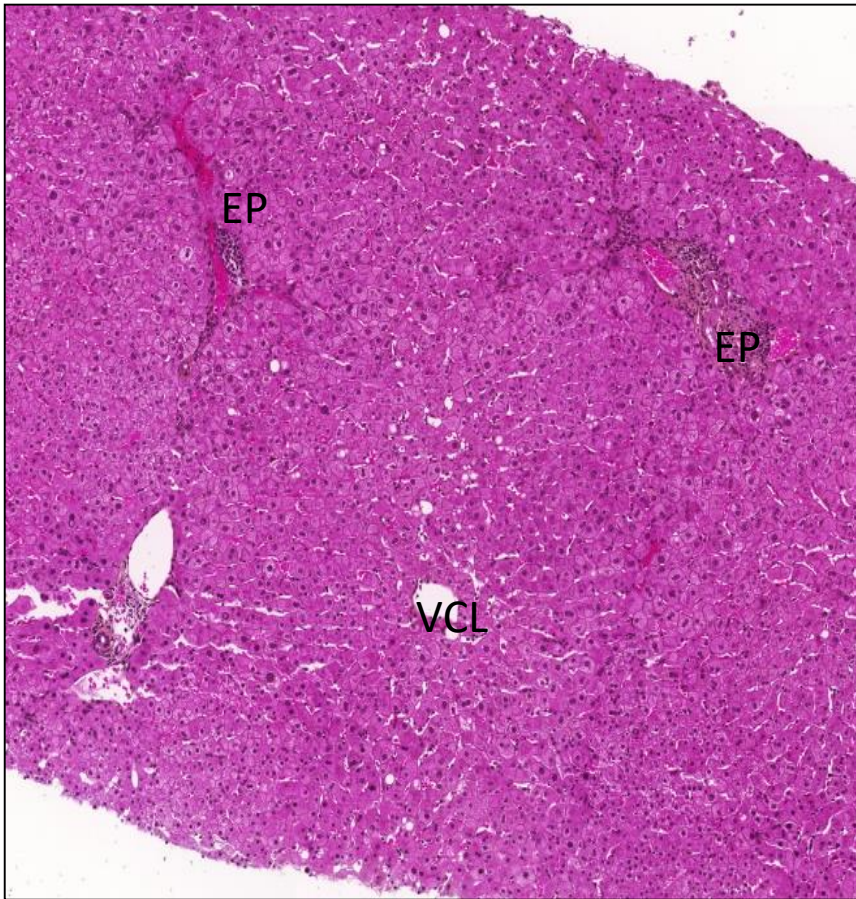
Rein droit

Hyperéchogénicité diffuse du foie : ★

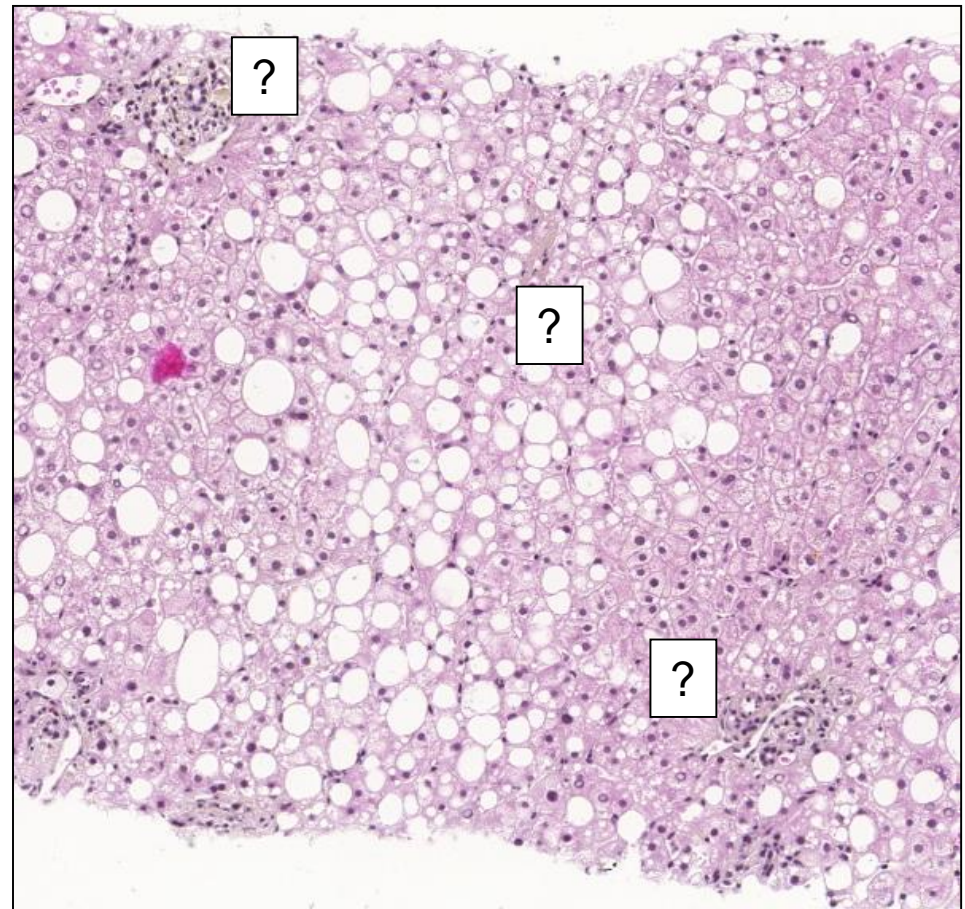


# Ponction Biopsie Hépatique :

Foie normal



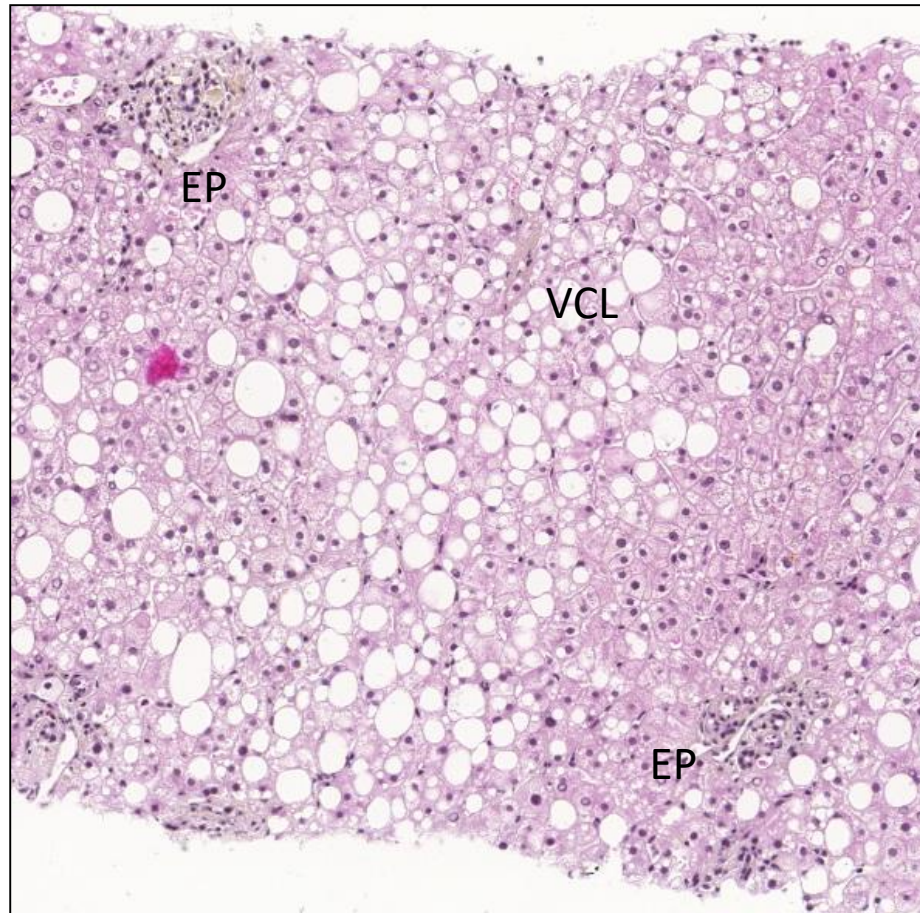
Foie de la patiente



*Quelle est la lésion élémentaire présentée par cette patiente ?*



Vacuoles optiquement vides systématisée en centrolobulaire  
= Stéatose hépatique macrovacuolaire



*A quel trouble du métabolisme correspond cette lésion ?*

# Trouble du métabolisme des lipides (triglycérides)

# Stéatose hépatique

Stéatose

Conséquences ?





# Stéatose hépatique

Stéatose



Inflammation (stéatohépatite)



Destruction des hépatocytes



Fibrose



Cirrhose

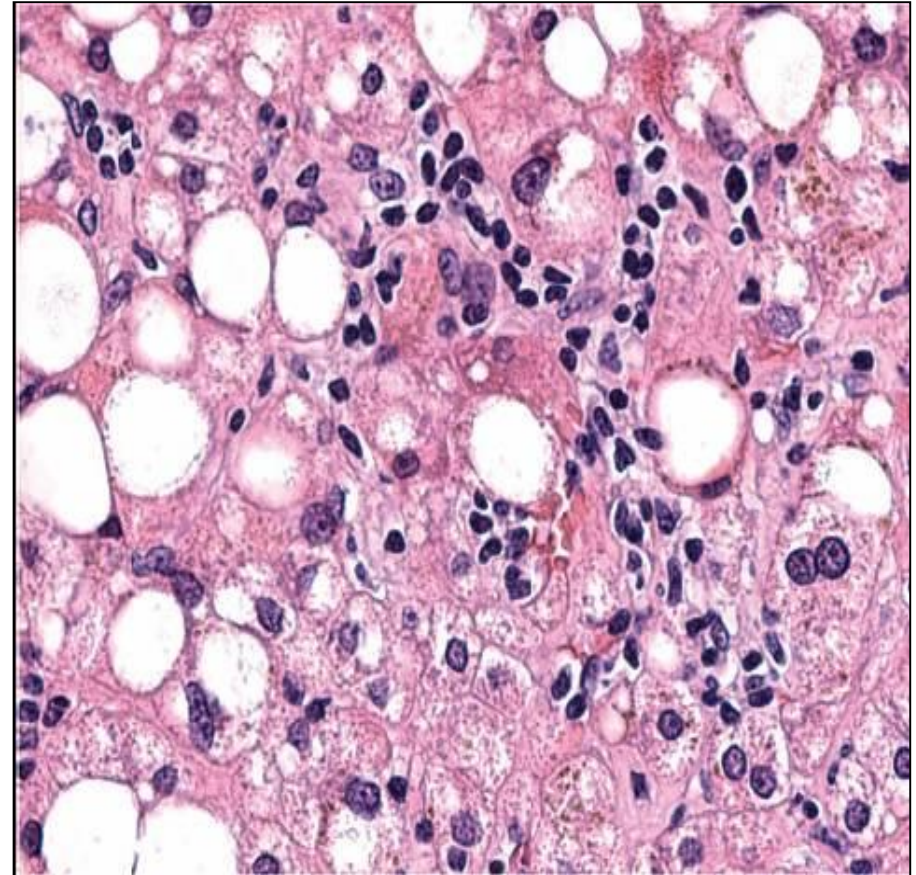
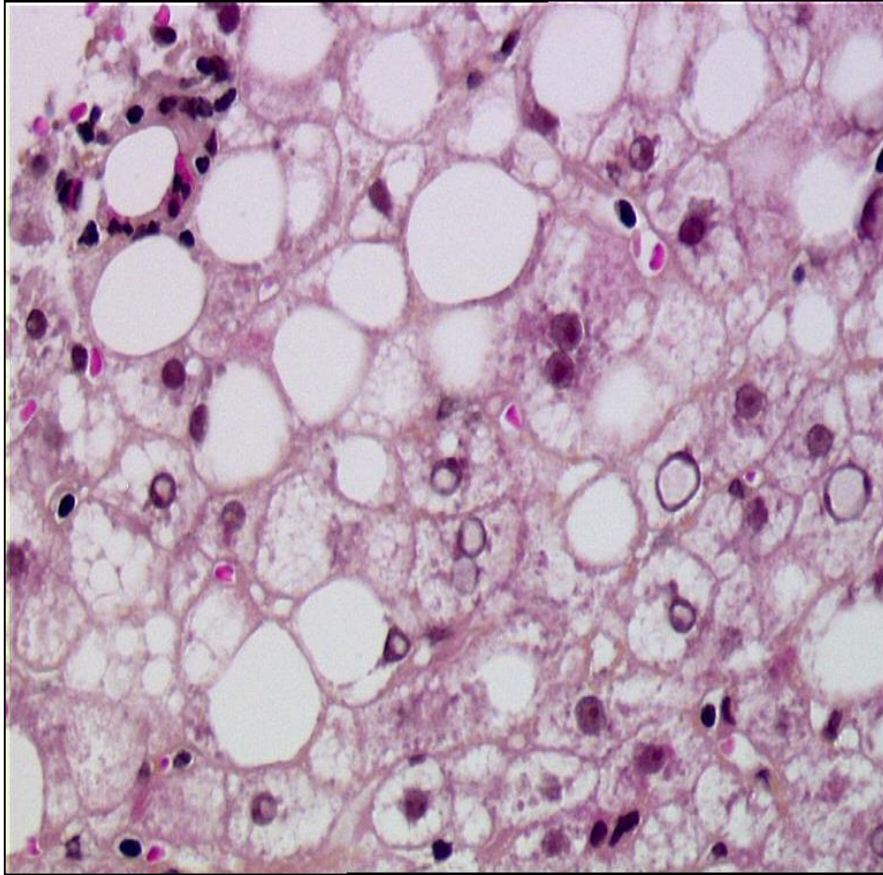


Cancer



# Maladie hépatique chronique

Stéatose, inflammation, destruction des hépatocytes  
fibrose, cirrhose



# Autres étiologies des stéatoses hépatiques ?

# Autres étiologies des stéatoses hépatiques ?

- Toxique : (interrogatoire+++)
  - alcool +++
  - médicaments (méthotrexate, cordarone ...) ++
- Maladie virale : hépatite C
- Maladie génétique : maladie de Wilson
- Malnutrition, hypoprotidémie



# Un spectre lésionnel.....

## MASLD (*METABOLIC ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE*)

- **MASLD** : accumulation de graisse dans le foie + au moins 1 facteur de risques cardio métaboliques : diabète de type 2, obésité, HTA
- 4 à 6 % de la population mondiale : problème de santé publique
- Evolution dans le temps :

stéatose simple (Metabolic Associated Fatty Liver )

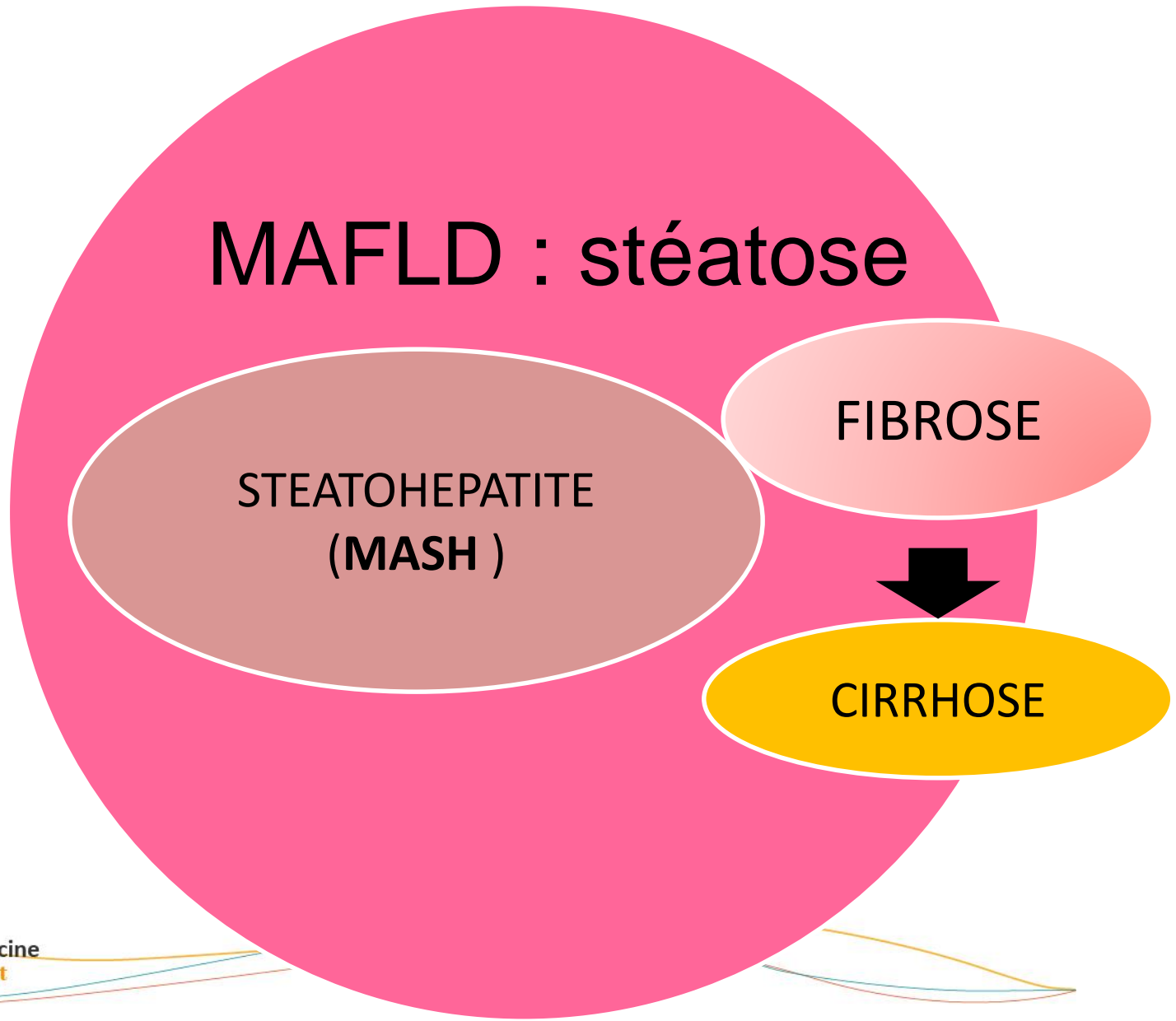


INFLAMMATION

stéatohépatite (Métabolic Associated Steatosis Hepatitis )

- MASH : maladie silencieuse avec un risque évolutif vers la fibrose et la cirrhose
- Gold standard du dg : biopsie hépatique

# Un spectre lésionnel.....MAFLD



# Cas Clinique n° 3

# Cas Clinique 1

**Patiente de 12 ans**, réfugiée, arrivée en France depuis 1 an, présentant un tableau clinique de cirrhose d'étiologie indéterminée, en bilan pré transplantation

*Par quels signes cliniques peut se manifester la cirrhose ?*



# Cas Clinique 1

**Patiente de 12 ans**, réfugiée, arrivée en France depuis 1 an, présentant un tableau clinique de cirrhose d'étiologie indéterminée, en bilan pré transplantation

*Par quels signes cliniques peut se manifester la cirrhose ?*

- Signes d'hypertension portale : circulation veineuse collatérale, splénomégalie, ascite
- Signes d'insuffisance hépatocytaire : ictère, érythrose palmaire et angiomes unguéaux
- Signes locaux : hépatomégalie, de consistance dure et à bord irréguliers

# Hépatectomie totale adressée fraîche



Qu'observez-vous ? Quelle prise en charge proposez-vous ?

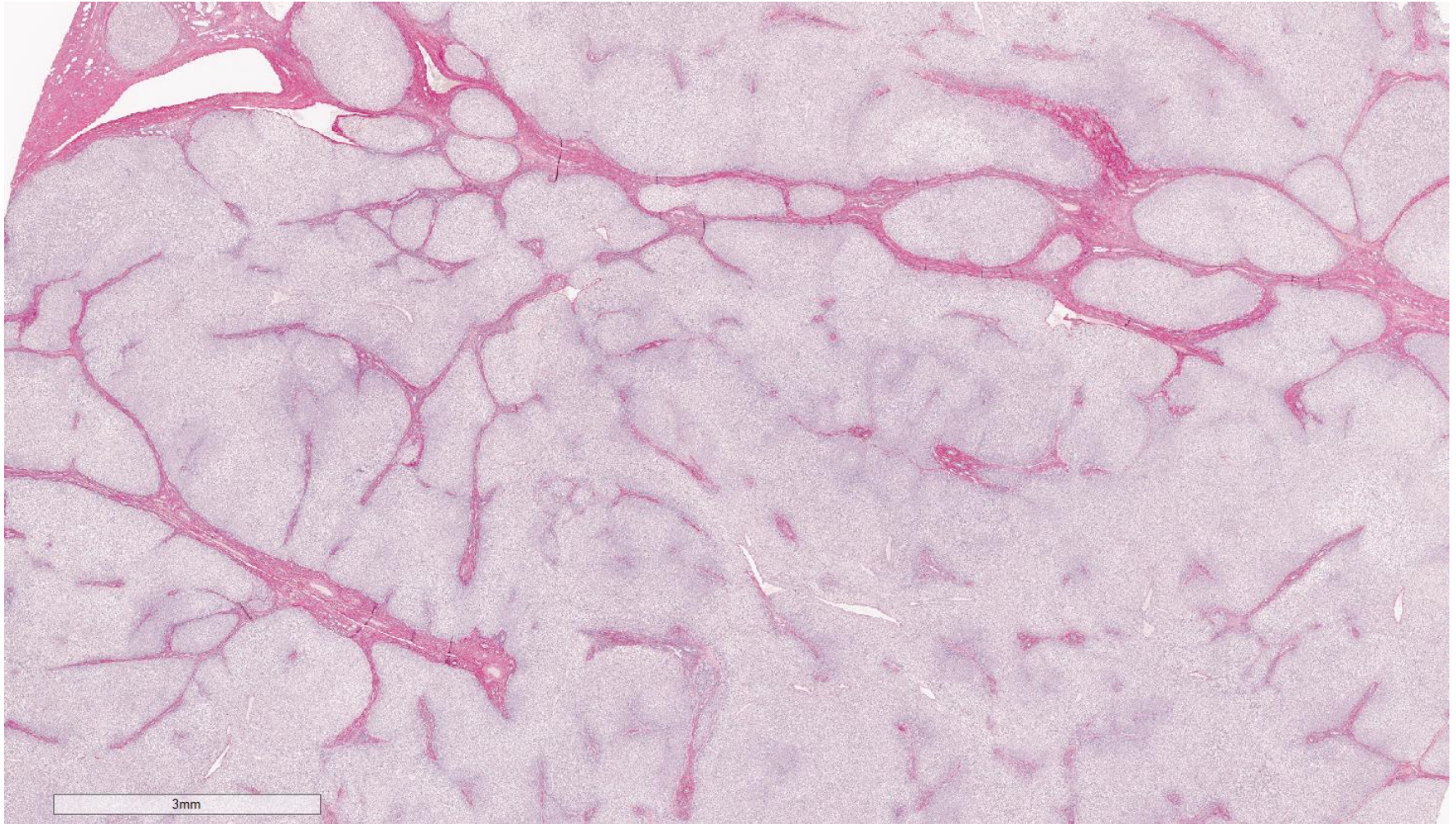
# Hépatectomie totale adressée fraîche

- Foie de contours irrégulier et multinodulaire (marronné) avec une alternance hypertrophie et atrophie
- Fixation en formol tamponné après tranchage de la pièce  
Rappel fixation : 1mm/h





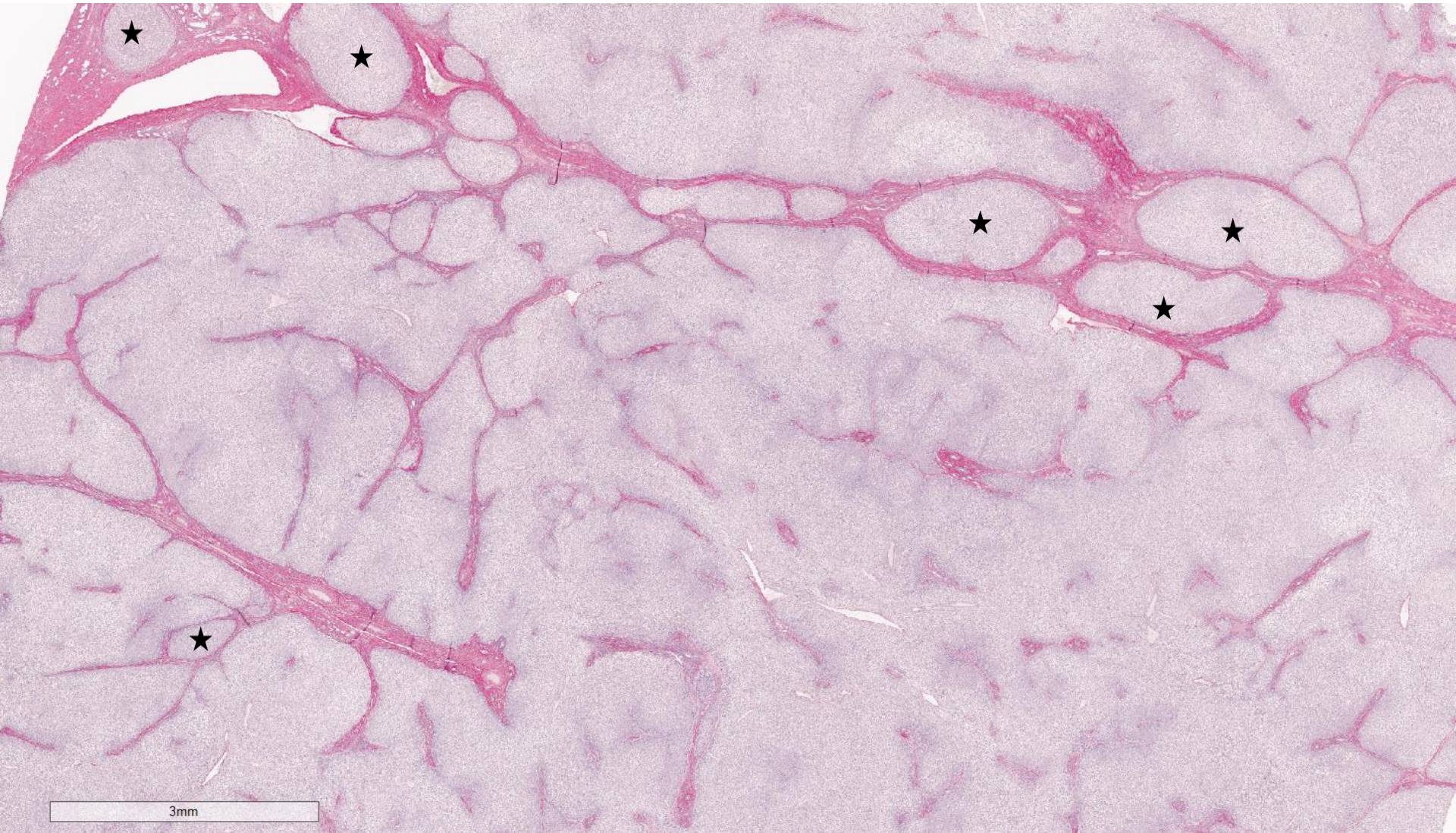
# Coloration du Rouge Sirius (collagène en rouge)



Qu'observez vous ?



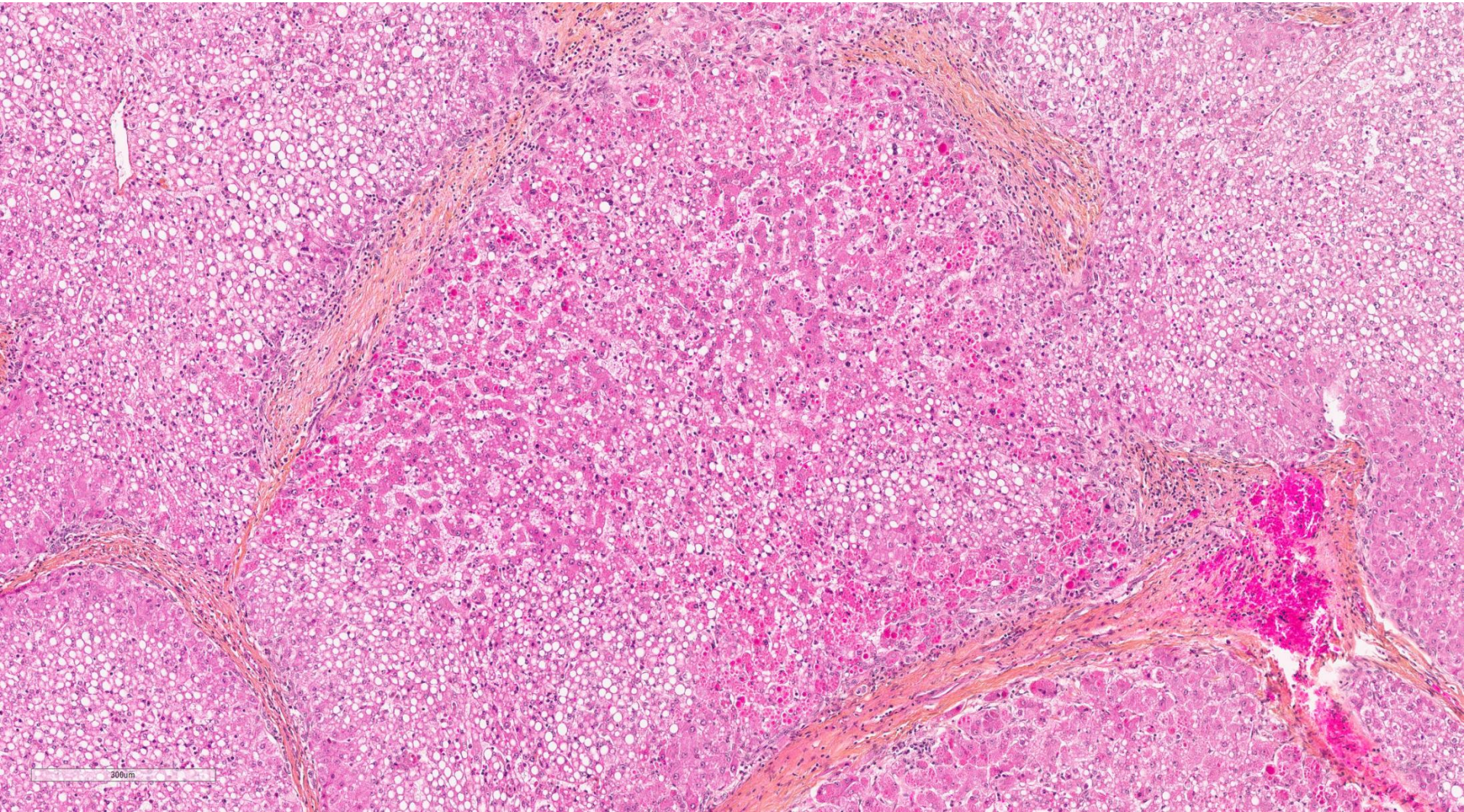
# Coloration du Rouge Sirius (collagène en rouge)



Fibrose hétérogène avec des secteurs de cirrhose constituée (fibrose annulaire)



# Coloration HPS



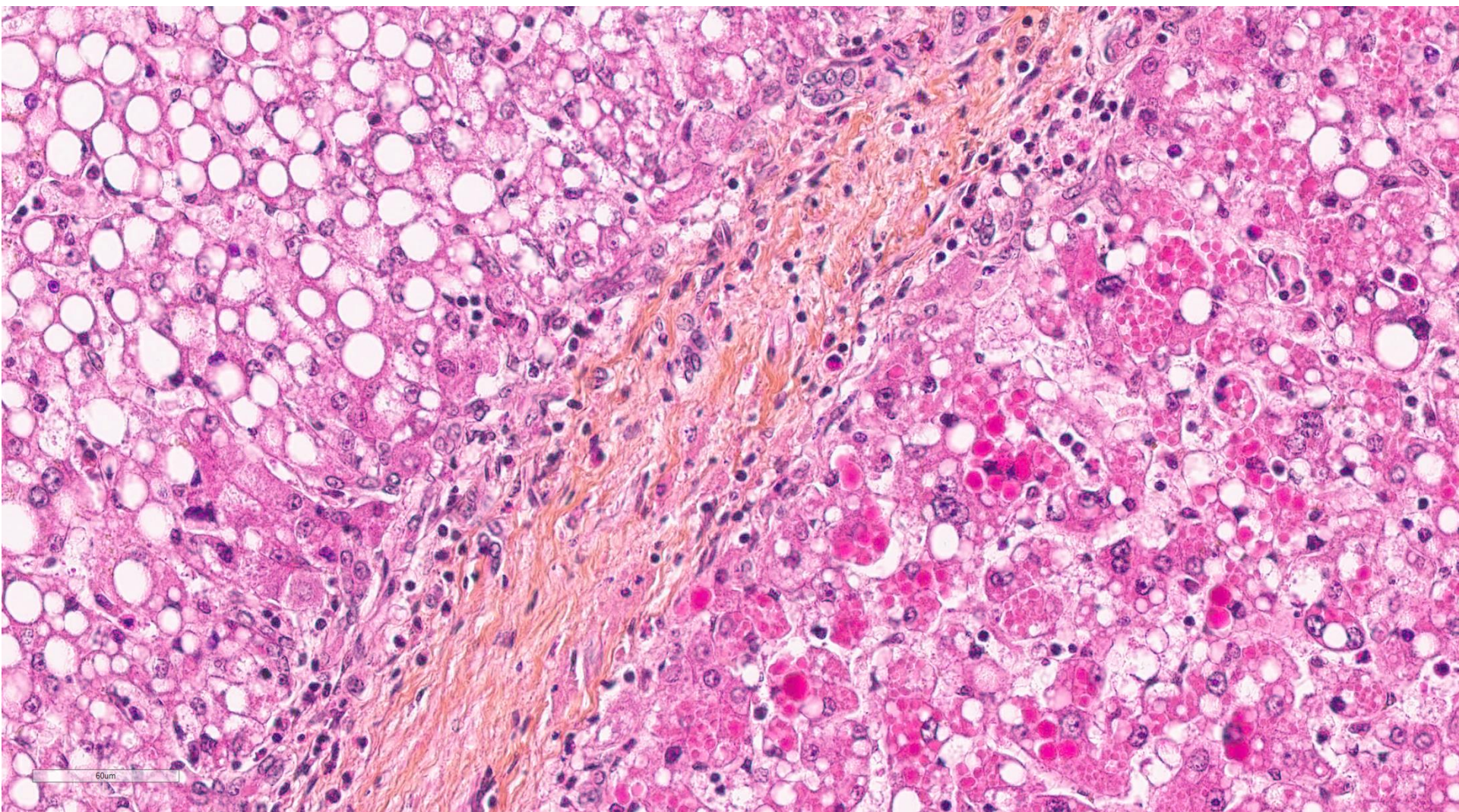
Faculté



de Médecine  
Lyon Est



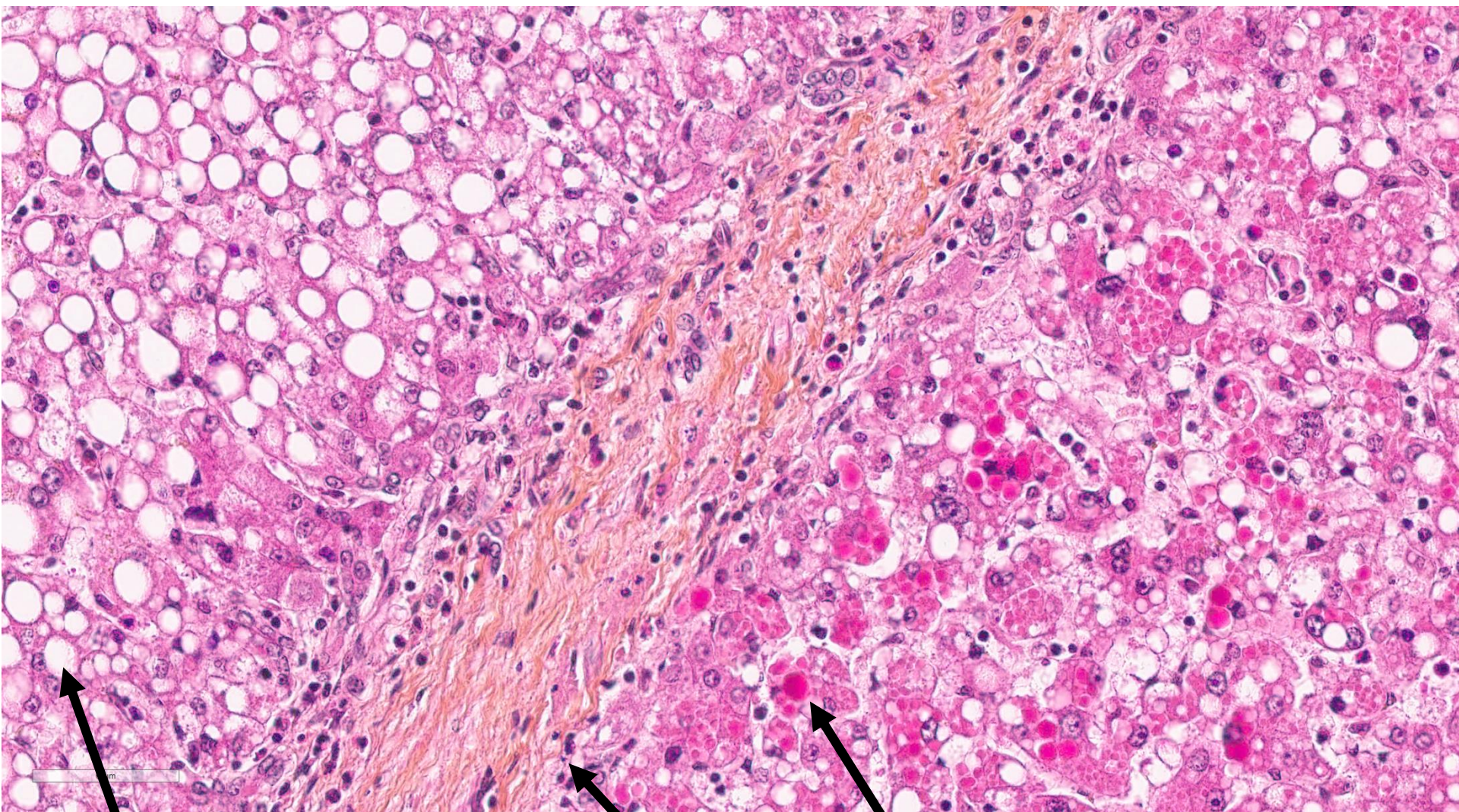
# Coloration HPS



Qu'observez-vous ?



# Coloration HPS



Stéatose macrovacuolaire

Globules hyalins éosinophiles

Infiltrat inflammatoire polymorphe



# Coloration HPS

Il existe donc sur les coupes histologiques :

- Une cirrhose constituée avec présence de globules hyalins cytoplasmiques

Quelle pourrait-être la nature du matériel éosinophile intra-cytoplasmique ?

# Coloration HPS

Matériel éosinophile intra-cytoplasmique = structures éosinophiles donc basiques ou neutres

- Agrégats de protéines ?
- Surcharge glycolénique ?

Quelle technique pourrait permettre de mieux définir la nature du matériel éosinophile ?

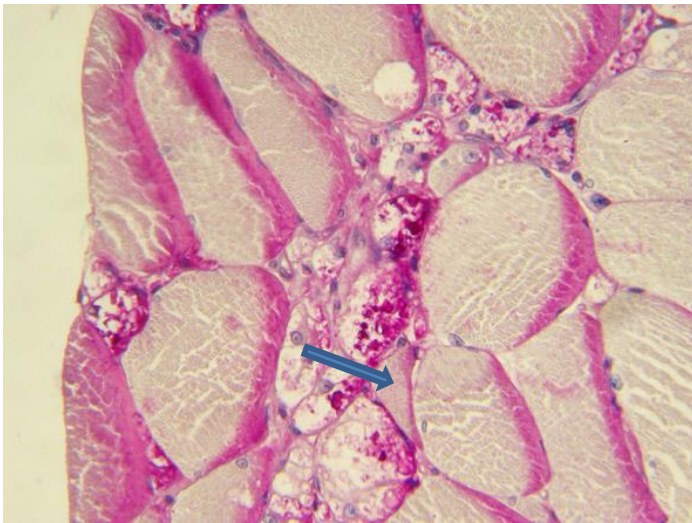
# Coloration spéciale : PAS diastase

Permet de faire la différence entre le glycogène et les agrégats de glycoprotéines ou de mucus

Si les dépôts PAS + disparaissent après digestion par l'amylase => glycogène

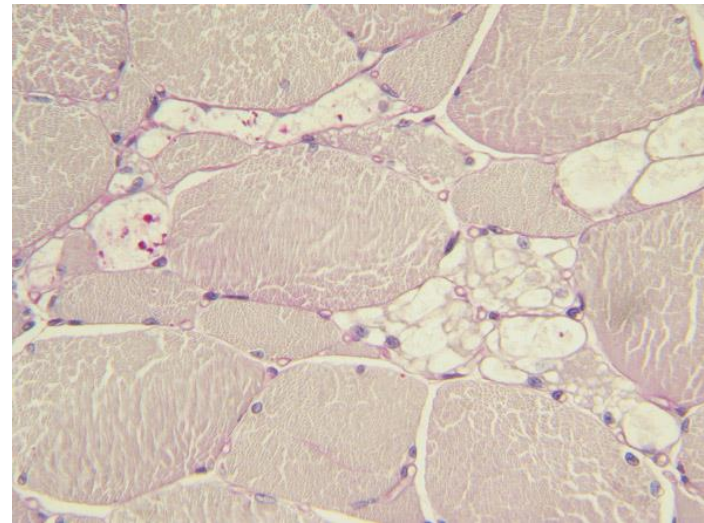
Si les dépôts ne disparaissent pas => mucus ou glycoprotéines

Par exemple :



PAS

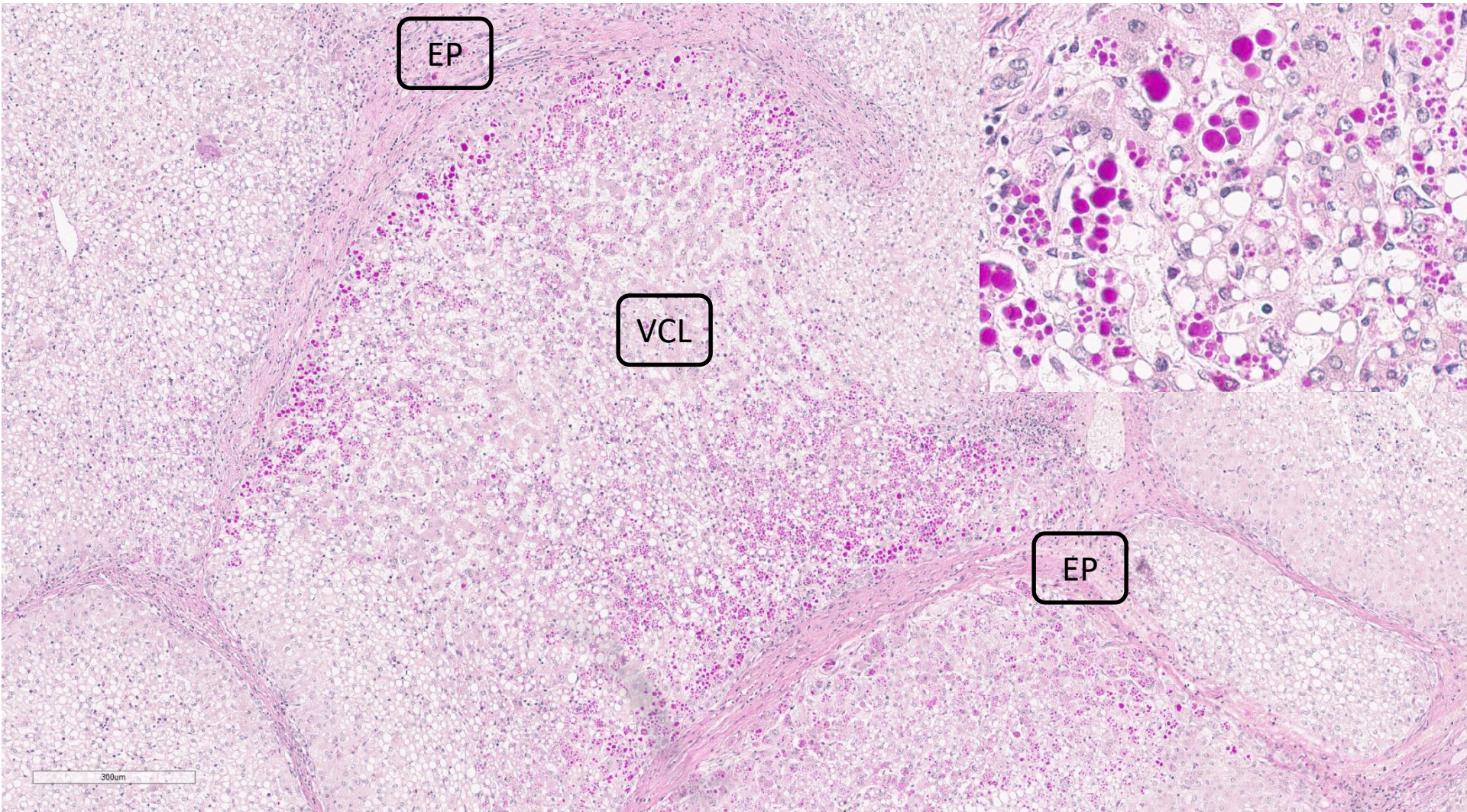
**= GLYCOGENE**



PAS+AMYLASE



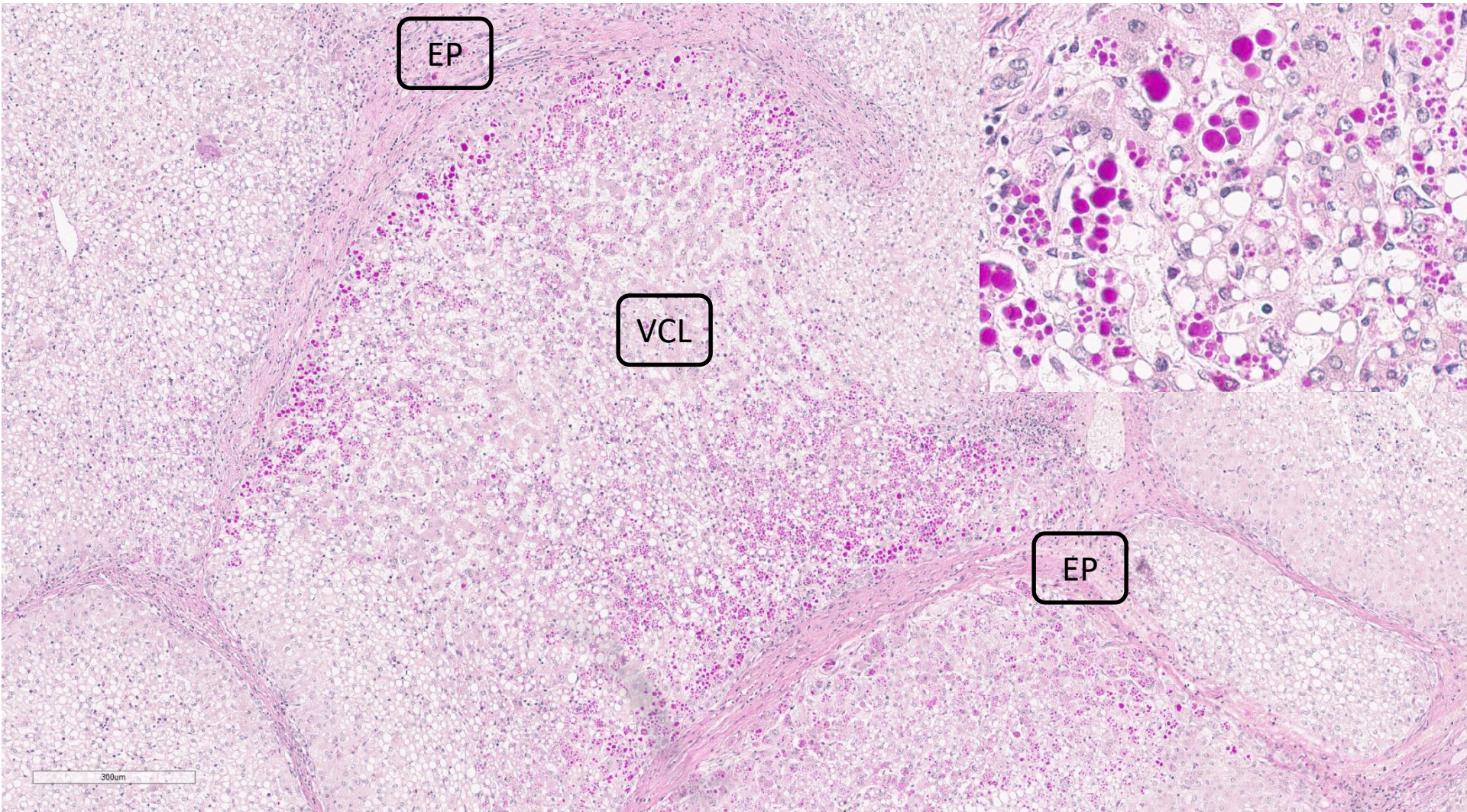
# Coloration PAS amylose



Qu'observez-vous ?



# Coloration PAS amylose



Globules hyalins PAS amylose résistants de topographie péri-portale



# Coloration HPS

Matériel hyalin intra-hépatocytaire PAS amyrase resistant  
Topographie péri-portale ++

L'ensemble de ces lésions élémentaires chez une enfant de 12 ans sont très évocatrice d'une surcharge en  $\alpha$ 1-anti-trypsine lié à une maladie génétique

Comment pouvez-vous confirmer que les dépôts sont bien constitués d'  $\alpha$ 1-anti-trypsine ?

# Coloration HPS

Matériel hyalin intra-hépatocyttaire PAS amyrase resistant  
Topographie péri-portale ++

L'ensemble de ces lésions élémentaires chez une enfant de 12 ans sont très évocatrice d'une surcharge en  $\alpha$ 1-anti-trypsine lié à une maladie génétique

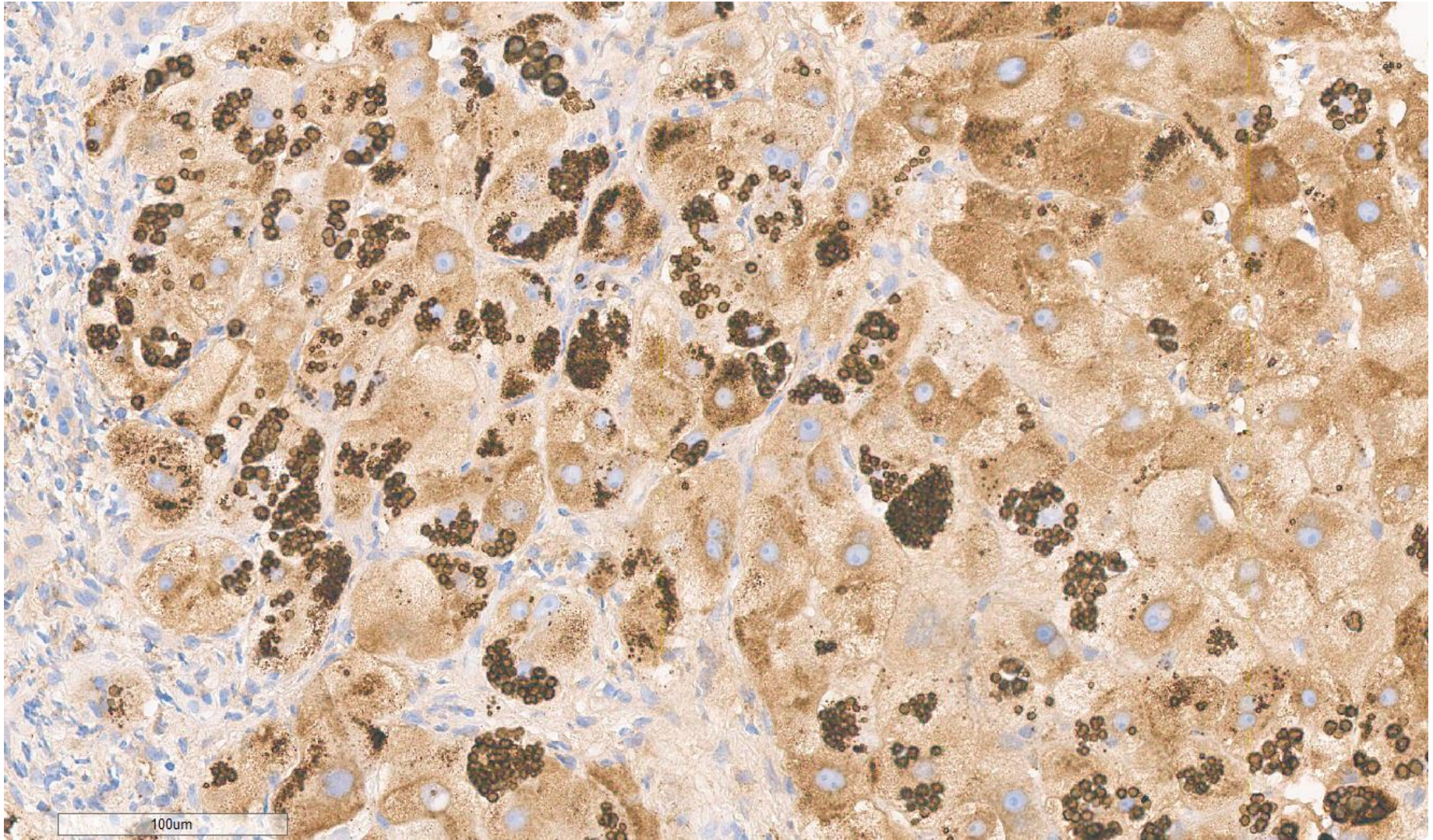
Comment pouvez-vous confirmer que les dépôts sont bien constitués d'  $\alpha$ 1-anti-trypsine ?

Alpha-1-antitrypsine est une protéine. Elle renferme donc des antigènes reconnaissables par un anticorps.

=> IHC pour confirmer la nature précise des dépôts



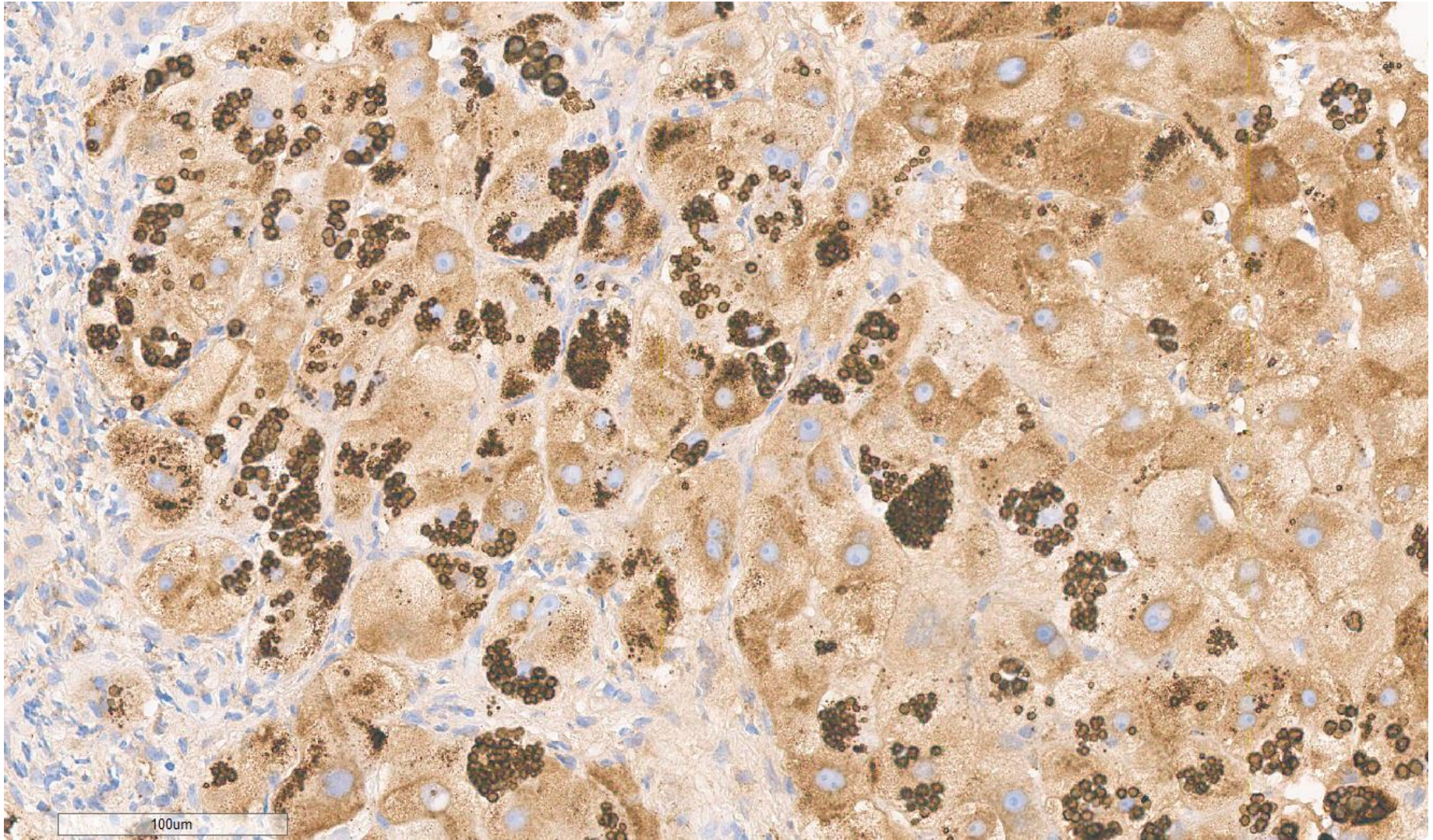
# IHC anti- $\alpha$ 1-anti-trypsine



Qu'observez vous ?



# IHC anti- $\alpha$ 1-anti-trypsine



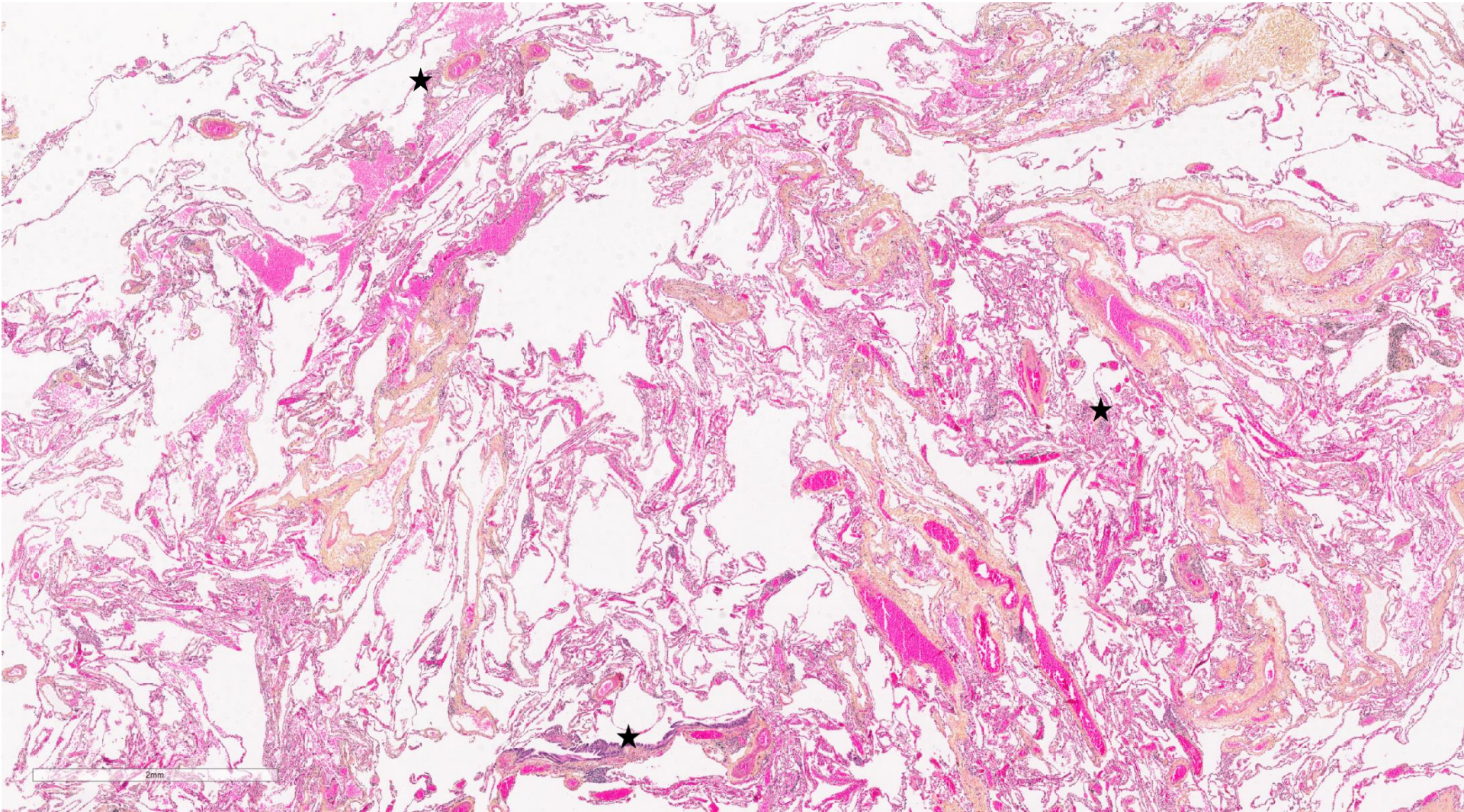
Marquage en marron des globules = reconnaissance de l'  $\alpha$ 1-anti-trypsine



La patiente suit bien son traitement immunosuppresseur et 25 ans après sa transplantation hépatique, elle présente une dyspnée progressive aboutissant vers une insuffisance respiratoire chronique sévère oxygéno-requérante dans le cadre de sa maladie génétique. Une transplantation pulmonaire est réalisée et vous recevez les deux poumons.



# Coloration HPS



Qu'observez vous ?

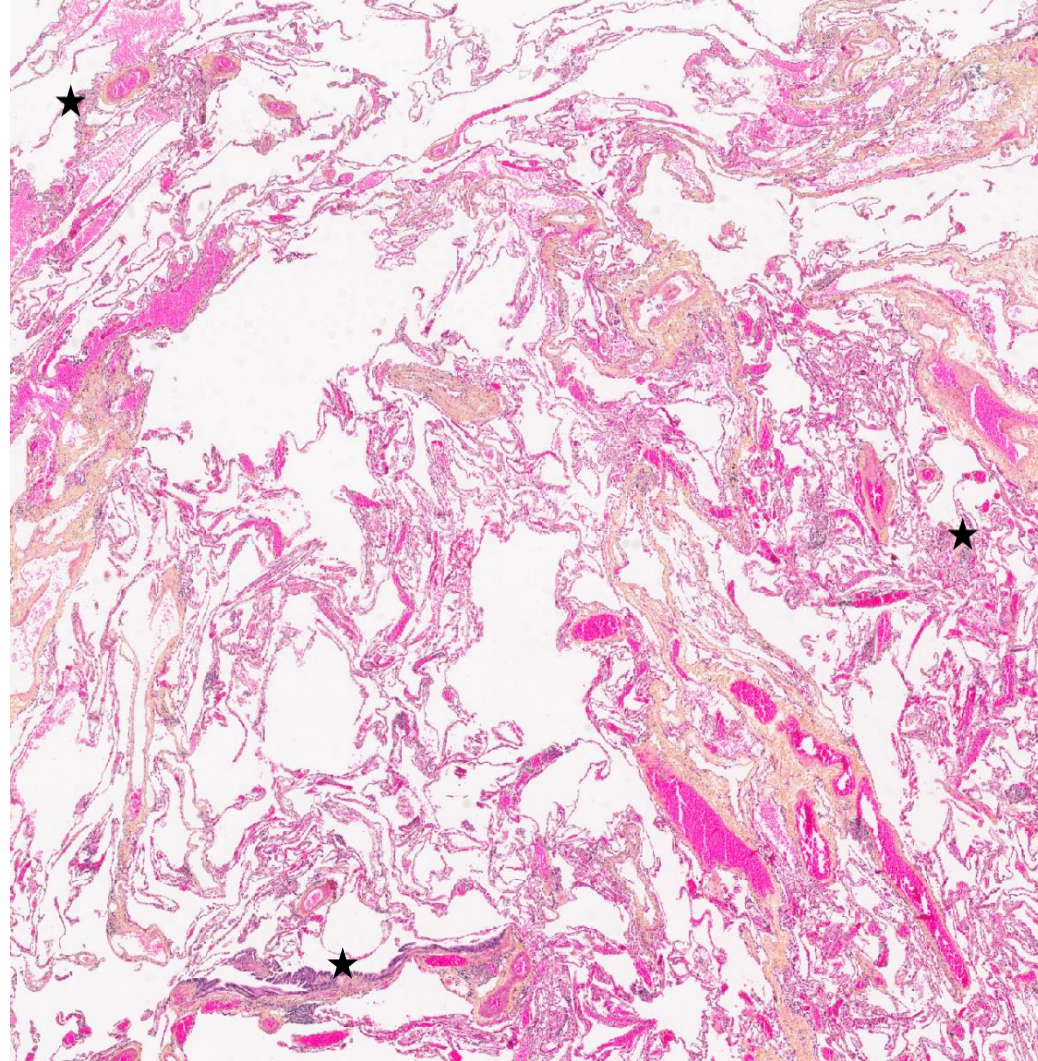
★ Bronchioles



# Coloration HPS

Cavités aériennes de grande taille =  
Destruction des alvéoles  
=> Emphysème

Topographie des cavités à la fois  
proche et à distance des axes  
bronchiolo-artériels =  
⇒ Panlobulaire



★ Bronchioles


# Déficit en $\alpha$ 1-anti-trypsine

Pourquoi ce nom alors qu'il existe une surcharge hépatique ?

# Déficit en $\alpha$ 1-anti-trypsine

Pourquoi ce nom alors qu'il existe une surcharge hépatique ?

Physiopathologie :

- 
- Mutation de l'  $\alpha$ 1-anti-trypsine
  - Polymérisation et séquestration intra-hépatique
  - Diminution de la distribution pulmonaire (déficit pulmonaire)
  - Augmentation de la dégradation de l'élastine alvéolaire
  - Fragilisation et rupture des alvéoles
  - Emphysème panlobulaire