

LES LESIONS PAR TROUBLES DU METABOLISME DES LIPIDES

I - LES TRIGLYCERIDES

1 - L'OBESITE

2 - LA STEATOSE

A - La stéatose hépatique

B - La stéatose rénale

C - La stéatose myocardique

D - La stéatose entérocytaire

II - CHOLESTEROL ET CHOLESTERIDES

A - L'HYPERCHOLESTEROLEMIE FAMILIALE

B - LES HYPERCHOLESTEROLEMIES ACQUISES

C - L'ATHEROSCLEROSE

SIEGE DES LESIONS

LES LESIONS DE L'ATHEROSCLEROSE

a - Les lésions initiales

b - L'Athérosclérose constituée

c - Les lésions évoluées

d - les Complications

LES FACTEURS DE RISQUE

Les états physiologiques

Les états pathologiques

PATHOGENIE

III - LES DYSLIPOIDOSES

LES LESIONS PAR TROUBLES DU METABOLISME DES LIPIDES

On admet de façon schématique, que l'organisme dispose de lipides de structure, de lipides d'utilisation énergétique et de lipides de réserve, dont le maintien en quantité normale est assuré par l'apport alimentaire et par une synthèse tissulaire, ce sont

- Des lipides simples (C,H,O) ou graisses neutres ou triglycérides
- Le cholestérol et les esters du cholestérol
- Les lipides complexes (phospholipides et sphingolipides)

I/ LES TRIGLYCERIDES :

Les triglycérides apportés par voie alimentaire sont absorbés sous forme de monoglycérides et d'acides gras. Ils sont ensuite resynthétisés en triglycérides conduisant à la formation de chylomicrons, (particules de 0,1 à 0,5 cm de diamètre). Ils sont détruits dans le tissu adipeux et surtout métabolisés dans le foie. Dans la cellule hépatique, ils subiront une dégradation en acides gras libres qui seront en partie catabolisés et surtout transformés en triglycérides.

Les triglycérides ainsi formés sont liés à des protéines sous formes de lipoprotéines de faible densité. Dans le plasma, c'est sous cette forme de lipoprotéines solubles qu'ils cheminent vers les tissus et le secteur de réserve (**tissu adipeux**).

1 - L'OBESITE :

L'obésité ou adipose généralisée sont toujours marqués par une élévation pondérale qui en mesure l'importance et la gravité. L'excès de tissu adipeux est rarement réparti de manière diffuse. On observe, le plus souvent, une certaine prépondérance soit pour la moitié supérieure du corps ou obésité androïde, soit pour la moitié inférieure ou obésité gynoïde, empâtant le bas du tronc et les cuisses d'un épais capital grasseux communément appelé « culotte de cheval ». L'obésité grave s'étend aux viscères (poumon, foie) et en perturbe les fonctions. Elle va souvent de pair avec une hypertension artérielle ou un diabète sucré. Elle est tantôt primitive et en rapport avec des troubles métaboliques complexes, tantôt secondaire à un apport alimentaire exagéré, à une insuffisance d'activité physique ou à un déséquilibre endocrinien.

L'adipose est, d'un strict point de vue morphologique, une augmentation des graisses de réserve par hypertrophie des adipocytes, par accroissement de leur nombre, ou par combinaison des deux à la fois.

L'adiposité ou adipose localisée est un phénomène locorégional qui ne se traduit pas nécessairement par une prise de poids.

A l'état physiologique, elle siège avec électivité au niveau de la marque des hanches ou des fesses. Elle est pathologique dans d'autres cas : adipose facio - tronculaire de la maladie de Cushing dont le mécanisme endocrino - métabolique est bien précisé.

2 - LA STEATOSE

La stéatose est une lésion acquise très fréquente, caractérisée par l'accumulation en quantité anormale de triglycérides dans les cellules qui, à l'état normal, n'en contiennent que des traces non décelables en microscopie optique.

L'*histopathologie* de la surcharge en triglycéride, montre des vacuoles intra - cytoplasmiques de taille variable, refoulant en périphérie le noyau de la cellule. Selon la taille des vacuoles, on parle de stéatose macrovacuolaire ou microvacuolaire. Quand, le développement des vacuoles est considérable, il aboutit à l'éclatement des cellules et à la formation de kystes graisseux.

L'*Histochimie* : Pour mettre en évidence des graisses intra cytoplasmiques, il faut effectuer des coupes à congélation et utiliser des colorations sélectives (noir soudan, Oil red, bleu de Nil), car le passage dans du toluène, comme l'impose l'inclusion en paraffine, les dissouts.

En *microscopie électronique* (ultra - structure), ces enclaves sont typiquement arrondies, assez denses, sans membrane limitante propre, sans structure interne.

A - La stéatose hépatique:

C'est dans les cellules hépatiques que la stéatose est la plus importante. Ceci est en rapport avec le rôle central du foie dans ce métabolisme.

Macroscopiques: Le foie stéatosique est augmenté de volume, pâle, jaunâtre, mou. Parfois le caractère gras est perceptible à la coupe, au toucher, aux traces laissées sur un papier filtre.

Histopathologie : La stéatose se traduit par la présence dans les hépatocytes de gouttelettes lipidiques observées sous forme de vacuoles, optiquement vides sur les coupes en coloration standard. Elle est d'abord micro-vacuolaire, puis macro - vacuolaire.

L'importance et la topographie de la stéatose sont variables. Elle est diffuse ou systématisée. Elle est plus volontiers centrolobulaire dans les intoxications, périportale dans les carences nutritionnelles. La stéatose est un phénomène réversible quand son facteur étiologique disparaît.

Physiopathologie: Le métabolisme intrahépatique des triglycérides apportés par l'alimentation et des acides gras libres peut être touché à différents niveaux :

- ❑ augmentation excessive des apports (suralimentation, lipolyse accrue du tissu adipeux).
- ❑ diminution de la synthèse des lipoprotéines dans la cellule hépatique par atteinte du métabolisme énergétique de la cellule (Anoxie, anémie, collapsus circulatoire), intoxication (alcooloque, C Cl₄, phosphore, thioacétamide), carence protéique (malabsorptions intestinales, dénutrition , syndrome de Kwashiorkor);
- ❑ défaut de mobilisation des lipoprotéines (obésité , diabète).

La stéatose est réversible quand les conditions d'un métabolisme normal ont été rétablies.

B - La stéatose rénale:

Elle peut accompagner les fortes stéatoses hépatiques .

Elle est caractérisée par l'accumulation de gouttelettes grasses au pôle basal des cellules tubulaires.

Elle est réversible et sans conséquences.

C - La stéatose myocardique :

Elle est liée le plus souvent a une anoxie (*anémie, ischémie, intoxication par le CO*).

Elle se traduit par une alternance de bandes normales et de bandes jaunâtres réalisant l'aspect tigré du myocarde. L'aspect histologique est fait de l'accumulation de petites vacuoles, localisées habituellement aux deux pôles du noyau, qui peuvent passer inaperçues en l'absence de coupes a congélation et de coloration élective des graisses neutres. Il s'agit d'un trouble métabolique intracellulaire aboutissant a une synthèse accrue de triglycérides, à partir des acides gras circulants qui ne peuvent plus être métabolisés par la cellule myocardique.

D - La stéatose entérocytaire:

Elle est rencontrée lors des troubles de l'absorption intestinale tels que la réalise l'atrophie des villosités dans la sprue.

Elle se voit aussi au cours de déficits métaboliques en lipoprotéines avec blocage des graisses dans la muqueuse intestinale et impossibilité pour elles d'être véhiculées vers le système lymphatique et sanguin.

II - CHOLESTEROL ET CHOLESTERIDES:

La synthèse du cholestérol se fait essentiellement dans le foie, à partir de l'acide pyruvique et de l'acetyl-coenzyme. Le cholestérol est le seul stérol du sang chez l'homme; il entre dans la constitution des membranes cellulaires, c'est pour la glande surrénale et les gonades, le précurseur des hormones stéroïdes. Il est éliminé par les voies biliaires en tant que tel ou en participant a la formation des acides biliaires. Les dosages biochimiques montrent que sa teneur est inégale d'une population à l'autre et selon les habitudes alimentaires.

A - L'HYPERCHOLESTEROLEMIE FAMILIALE :

La pathogénie résulte probablement d'une synthèse excessive du cholestérol.

C'est une maladie héréditaire à formes récessive et dominante (*mutation du gène codant pour les récepteurs membranaires des Low Density Lipoprotein LDL*) se caractérisant dans les formes majeures par une hypercholestérolémie très élevée, supérieure à 6 g, des accumulations de cholestérol dans le tissu conjonctif dermique et surtout par un athérome sévère.

B - LES HYPERCHOLESTEROLEMIES ACQUISES :

- *L'hypercholestérolémie du diabète* (stimulation du catabolisme lipidique)
- *L'hypercholestérolémie de certaines cirrhoses* (ou intervient l'insuffisance hépatique).
- *L'hypercholestérolémie du myxoedème* (rôle de l'insuffisance métabolique et surtout de l'insuffisance thyroïdienne).
- *Surcharge locales* : Le cholestérol et ses esters peuvent, pour des raisons locales, s'accumuler électivement dans certains sites.
 - *Dans la vésicule biliaire*, la concentration de la bile en cholestérol favorise son accumulation dans les histiocytes de la muqueuse, ce qui confère à leur cytoplasme un aspect spumeux. En se groupant en amas au sommet des franges de la muqueuse, ces histiocytes spumeux réalisent macroscopiquement un semis jaunâtre sur fond rouge réalisant l'aspect de " *vésicule fraise* ".
 - *Au niveau du visage* on peut observer des accumulations dermiques, d'histiocytes spumeux donnant des petites taches jaunâtres légèrement surélevées auxquelles on attribue le terme de *xanthélas*.

C - L'ATHEROSCLEROSE

L'athérosclérose est une affection fréquente s'accompagnant d'une morbidité et d'une mortalité élevées.

Dans les pays développés 50% des décès sont causés par les maladies cardiovasculaires et plus de 40% des hommes d'âge moyen, ont des signes d'ischémie résultant de l'athérosclérose.

L'athérosclérose, appelée encore athérome ou athéromatose est définie par l'O.M.S (organisation mondiale de la santé) comme : une association variable des remaniements des grosses et moyennes artères consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calciques, le tout est accompagné de modifications de la média.

SIEGE DES LESIONS :

L'athérosclérose atteint électivement les artères élastiques (aorte) et musculo-élastiques (grosses artères distributrices). Les lésions prédominent au niveau des coudures, des bifurcations, de la naissance des collatérales, des segments artériels fixés au squelette, c'est à dire dans les territoires où apparaissent des perturbations dans l'écoulement sanguin.

LES LESIONS DE L'ATHEROSCLEROSE

Au niveau de l'aorte, on distingue les *lésions initiales*, la *plaque athéroscléreuse*, les *lésions évoluées* et leurs *complications*.

a - Les lésions initiales :

Les coussinets intimaux : ne font que légèrement saillie dans la lumière artérielle, toujours présents chez l'être humain dès le jeune âge. Il s'agit histopathologiquement d'un épaississement de l'espace sous-endothélial par accumulation des cellules musculaires lisses associées à des protéines fibreuses.

Les élévures gélatiniformes : se sont les petites élévures translucides saillant dans la lumière.

Les plaques fibreuses : ce sont des zones d'épaississement grisâtre de l'endartère. Histopathologiquement, il s'agit d'une sclérose jeune très oedémateuse, infiltrée de cellules spumeuses. Les laques fibreuses évoluent vers les lésions de l'athérosclérose constituée.

b - L'Athérosclérose constituée :

Est caractérisée par

Une plaque laiteuse (ou pustule) : qui est une formation arrondie, de quelques mm d'épaisseur, saillant dans la lumière, lisse et ferme, dont l'histopathologie montre un dépôt, au niveau du tissu conjonctif intimal, de fibrines, protéoglycanes et de collagène, associés à un infiltrat de lipophages, des cellules spumeuses et des dépôts lipidiques.

Une plaques athéroscléreuse proprement -dite : qui est une formation irrégulièrement arrondie de 3 à 4 cm de diamètre sur 1 à 5 mm d'épaisseur, faisant saillie dans la lumière, s'enfonçant dans la média amincie en regard, blanc nacré, de consistance dure, cartilagineuse, présentant à la coupe une partie centrale faite de bouillie grumeleuse, blanc jaunâtre, entourée d'un tissu fibreux blanc nacré.

L'histopathologie de la plaque athéroscléreuse proprement dite montre des débris cellulaires et surtout de lipides (triglycérides, cristaux rectangulaires de cholestérol, cristaux lancéolés des acides gras), avec, dans le tissu conjonctif voisin, des histiocytes, des cellules géantes (réaction a corps étrangers), des lipophages, et une sclérose collagènes entourant le foyer nécrotique.

Ces lésions siègent dans la partie profonde de l'intima et s'accompagnent de lésions de la média.

L'athérosclérose est un processus irréversible qui s'aggrave inexorablement.

c - Les lésions évoluées :

Les plaques s'étendent, confluent pour parfois atteindre et déformer toute une région aortique (aorte dite en "pavée"), comportant des dépôts de calcium puis des calcifications plus importantes réalisant des lames calcifiées dessinant des moules en « coquille d'œufs » visibles sur les radiographies. Ces dépôts contribuent avec la sclérose à faire disparaître la souplesse et l'élasticité des artères.

Des fissures latérales peuvent se former autour des plaques avec rupture de l'intima. Au maximum, les ulcérations laissent apparaître la bouillie nécrotique responsable d'embolies athéromateuses microscopiques.

d - les Complications :

L'anévrisme de type fusiforme apparaît suite à l'amincissement progressif de la média en regard des plaques d'athérosclérose avec disparition des cellules musculaires lisses et des lames élastiques et au choc de l'ondée systolique.

La thrombose avec risque d'embolie

LES FACTEURS DE RISQUE :

Les états physiologiques :

Age : la fréquence de l'athérosclérose croit avec l'âge.

Sexe : l'athérosclérose est peu fréquente chez la femme avant la ménopause.

Constitution génétique: rôle de facteurs héréditaires, histoire familiales de maladie cardio-vasculaires prématurées.

Les états pathologiques :

L'hypertension artérielle

Les anomalies des lipides plasmatiques : certaines hyperlipémies, les L.D.L (lipoprotéines de faibles densité) sont les lipoprotéines dont le taux plasmatique est le plus étroitement lié à l'accroissement du risque d'athérosclérose.

Le diabète sucré

Certaines habitudes de vie :

- tabac : les données épidémiologiques ne laissent aucun doute sur la responsabilité du tabac.
- alimentation : prévalence dans les pays à haut niveau de vie.

- ❑ *inactivité physique* : des études ont montré qu'elle constitue un facteur de risque important et indépendant des autres facteurs pour les maladies cardio-vasculaires.
 - ❑ L'activité physique, par contre, améliore le contrôle du poids corporel, augmente la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline, réduit la pression sanguine et augmente les HDL (lipoprotéine de densité élevée)
 - ❑ *obésité* : clairement liée à l'inactivité physique et au régime alimentaire.
- L'effet des différents facteurs de risque paraît cumulatif.

PATHOGENIE :

Les troubles de la fonction de l'endothélium se traduisent par :

- ❑ l'augmentation des lipoprotéines dans la paroi artérielle et l'apparition des glycoprotéines adhésives à la surface des cellules.
- ❑ les lymphocytes et monocytes adhèrent à l'endothélium puis migrent entre les cellules endothéliales.
- ❑ les monocytes se transforment en macrophages, se surchargent en lipides. Ces lésions se forment à l'endroit d'accumulation des cellules musculaires lisses, s'enrichissent en fibrose pour donner les plaques fibreuses.

les médiateurs de l'athérosclérose tel que les facteurs de croissance, les cytokines et autres (oxyde nitrique), induisent et contrôlent de nombreuses fonctions cellulaires importantes tel que le recrutement, la migration et la multiplication cellulaires.

Le chimiotactisme est crucial dans le développement des lésions: il permet le transport des monocytes et des lymphocytes T dans la paroi artérielle et les cellules musculaires lisses de la média vers l'intima.

Les changements fonctionnels de l'endothélium peuvent correspondre aux lésions les plus précoces ;

L'oxydation des LDL (low density lipoprotein), qui serait une composante importante de la lésion endothéliale, augmente l'adhérence et la migration des monocytes et des lymphocytes dans l'intima , et pourrait participer, avec d'autres molécules, à l'activation des monocytes en macrophages. Cette migration est causée par la production de protéine chimiotactique monocyttaire et elle est inhibée par des HDL (High density lipoprotein) ou par des antioxydants. Ceci éclaire les arguments épidémiologiques en faveur du rôle des LDL dans l'athérosclérose et de l'effet protecteur des HDL et des antioxydants.

L'importance de l'Oxydation LDL a été, par ailleurs, démontrée par l'action antiathérogène d'un antioxydant, le probucol, chez le rat Watanabe, un modèle animal d'hypercholestéolémie familiale et chez les primates ; aussi, le probucol, les vitamines E et C ainsi que le bêta-carotène sont considérés comme pouvant protéger contre l'athérosclérose humaine.

Les études utilisant les nouvelles techniques de biologie moléculaire ont permis de mieux cerner les mécanismes pathogéniques intimes des lésions, ainsi, l'athérosclérose n'apparaît plus comme une atteinte dégénérative de la paroi artérielle mais comme **une réaction inflammatoire fibrocytaire excessive**.

Ces résultats, ouvrent des perspectives séduisantes de **prévention et de traitement** de l'affection.

III - LES DYSLIPOIDOSES (cf. tableau)

C'est l'accumulation de lipides complexes dans l'ensemble de l'organisme.

Les lipides complexes sont

- ❑ soit des esters de l'acide glycérophosphorique et d'une ou deux molécules d'acide gras (glycérophospholipides , comportant notamment , les lécithines et les céphalines ,
- ❑ soit des combinaisons de molécules de sphingosine avec un acide gras et une molécule de phospholipides (acétylcholine (sphingolipides et sphingomyélines).

La propriété essentielle des lipides complexes est d'entrer dans la constitution des membranes cellulaires et pour certains de ces corps, dans celle de la myéline qui est la membrane cellulaire la plus compliquée qui soit.

Les dyslipidoïdoses sont des maladies rares et héréditaires. Elles se transmettent sur un mode récessif autosomique et se caractérisent par une déficience enzymatique précise.

Les dyslipidoïdoses entraînent, souvent, des troubles nerveux liés à des anomalies de la myéline.

LES PRINCIPALES DYSLIPOÏDOSES

DENOMINATION	ENZYME DEFICIENTE	LESIONS
Maladie de Gaucher	Glucocérébrosidase	Accumulation de cérébrosides dans le système macrophagique (rate, foie, moelle osseuse, poumons, etc.)
Maladie de Niemann-Pick	Sphingomyélinase	Accumulation de sphingomyéline dans le système macrophagique (rate, foie, moelle osseuse, etc.)
Leucodystrophie métachromatique	Sulfatase	Accumulation de sulfatides et démyélinisation du système nerveux central et périphérique
Maladie de Fabry	Céramide-trihexo-sidase	Accumulation de céramide-trihexoside dans les glomérules rénaux, les vaisseaux.
Maladie de Tay-Sachs	Gangliosidase	Accumulation de gangliosides (GM2) dans le système nerveux

