

# Sciences fondamentales II

## MED-1201



# Pathologie

Automne 2019

Christian Couture  
Co-responsable



Faculté de médecine



## Section Pathologie du cours MED-1201

**Thème III** **Homéostasie et adaptation**

**Thème IV** **Dommage cellulaire et mort cellulaire**

**Thème V** **Inflammation et réparation**

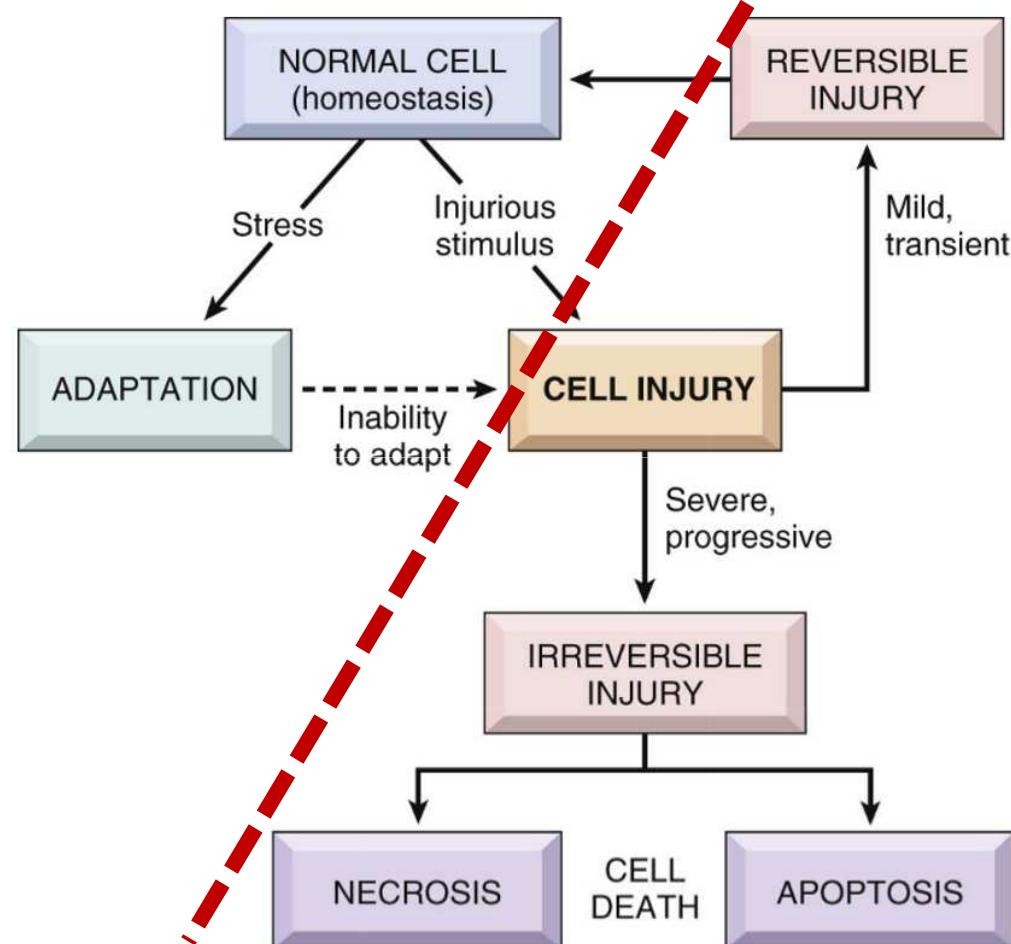
**Thème IX** **Néoplasie**

Thème	Objectifs PAT	Cours	Professeur	Examens
III	001 à 008	2 heures	C. Couture	Ex1. 6 questions
IV	009 à 023	4 heures	C. Couture	Ex1. 12 questions
V	024 à 050	6 heures	C. Couture	Ex1. 18 questions
IX	051 à 063	6 heures	V. Bernier	Ex2. 15 questions





## Thème IV: Dommage et mort cellulaires



Le dommage cellulaire survient lorsque les cellules subissent un stress tellement important qu'elles ne peuvent pas ou plus s'adapter, lorsqu'elles sont exposées à une agression nocive ou si elles sont porteuses d'anomalies intrinsèques. Le dommage peut être réversible s'il est aigu et transitoire. Il est par contre irréversible si l'agression est sévère ou prolongée, ce qui mène à la mort cellulaire, par nécrose ou apoptose.



## Thème IV: Dommage et mort cellulaires

Caractéristique	Nécrose	Apoptose
Taille cellulaire	Augmente (tuméfaction)	Diminue (rétrécissement)
Noyau	Pycnose/karyorrhexie /karyolyse diminue, fragmente disparaît	Condensation /fragmentation
Membrane cytoplasmique	Perturbée; fuites	Intacte
Contenu cellulaire	Digestion enzymatique; fuites	Intact
Inflammation adjacente	Fréquente	Aucune quelques macrophages mais bon...
Rôle	Toujours pathologique	Souvent physiologique (éliminer cellules inutiles); Parfois pathologique (dommage ADN)



## Thème IV: Dommage et mort cellulaires

1. Notions de réversibilité et d'irréversibilité
2. Causes très interreliés
3. Mécanismes
4. Changements morphologiques
  - Dommages réversibles
  - Nécrose et apoptose
5. Accumulations intracellulaires et calcification
6. Vieillissement



## 1. Notions de réversibilité et d'irréversibilité

### 1.1 Histoire de cas





## 1.1 Histoire de cas

	Dommage réversible	Dommage irréversible
Patient	 <b>Policier 55 ans</b> douleurs	 <b>Homme d'affaires 67 ans</b>
raison consultation	RC	DRS pendant jogging Durée 5 min; soulagée repos
antécédents	ATCD	Aucun
	Tabac	50 paquets-années
histoire maladie actuelle	HMA	Douleurs similaires récentes Irradiation MSG; soulagées repos membre supérieur gauche
examen physique	EP	Non souffrant Surplus de poids TA 160/100 mmHg; RC 70/min tension artérielle rythme cardiaque
enzymes cardiaques	Troponines	Normales
électrocardiogramme	ECG	Suggestif d'ischémie
diagnostic	DX	Angine de poitrine problème acheminement oxygène au cœur Surveillance 24 h
	Plan	Revoir en externe par cardiologue Contrôler facteurs de risque
		tabagisme, surplus de poids, hypertension, cholestérol
		facteur de risque coronairienne paquets*années
		Pâle, souffrant, diaphorèse su
		Surplus de poids TA 120/70 mmHg; RC 110/min
		Élevées dommages aux cellules cardiaques, cellules laissent aller leur contenu
		Infarctus du myocarde
		Infarctus du myocarde
		Hospitalisation Coronarographie Revascularisation
		stent cage, revascularisation, chirurgie



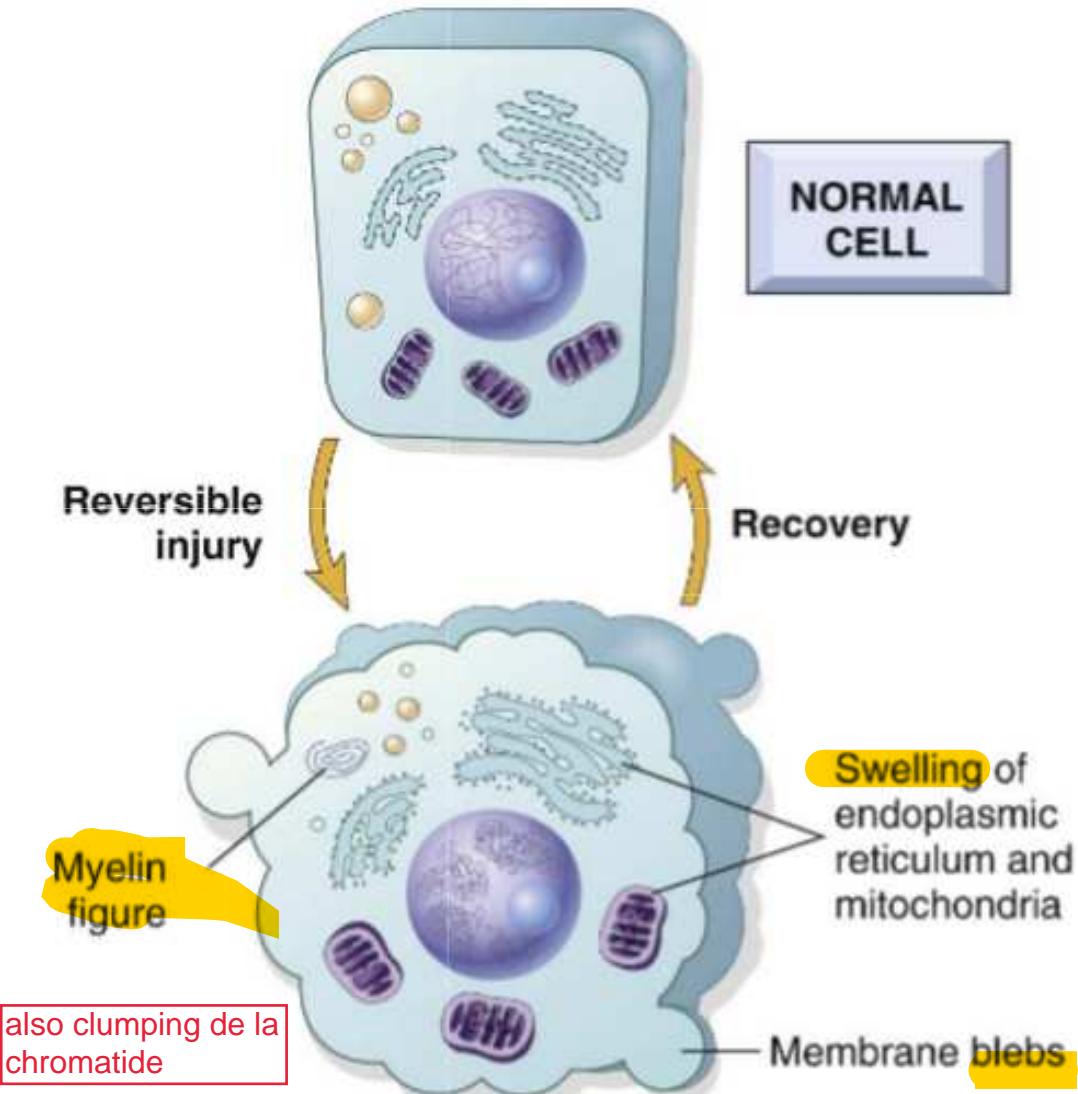
## 1.2 Dommages réversibles

- Au début, les dommages cellulaires se manifestent par des **changements fonctionnels**
  - ↓ Phosphorylation oxydative
  - ↓ ATP
- carburants des cellules / activité physiologique
- Ensuite, il y a des **changements morphologiques**
  - Le principal changement est une **œdème cytoplasmique** et des **organites**. Au microscope conventionnel, on appelle cet œdème changement hydropique ou dégénérescence vacuolaire.
  - Le gonflement des organites (**mitochondries, RER**) et d'autres changements (**cloques membranaires** [« **blebs** »], figures de myéline) sont surtout visibles en microscopie électronique.
- Éventuellement, il y aura **un retour à la normale avec restauration de la morphologie et des fonctions**.

tuméfaction RE et mito



## 1.2 Dommages réversibles





## 1.3 Dommages irréversibles et mort cellulaire

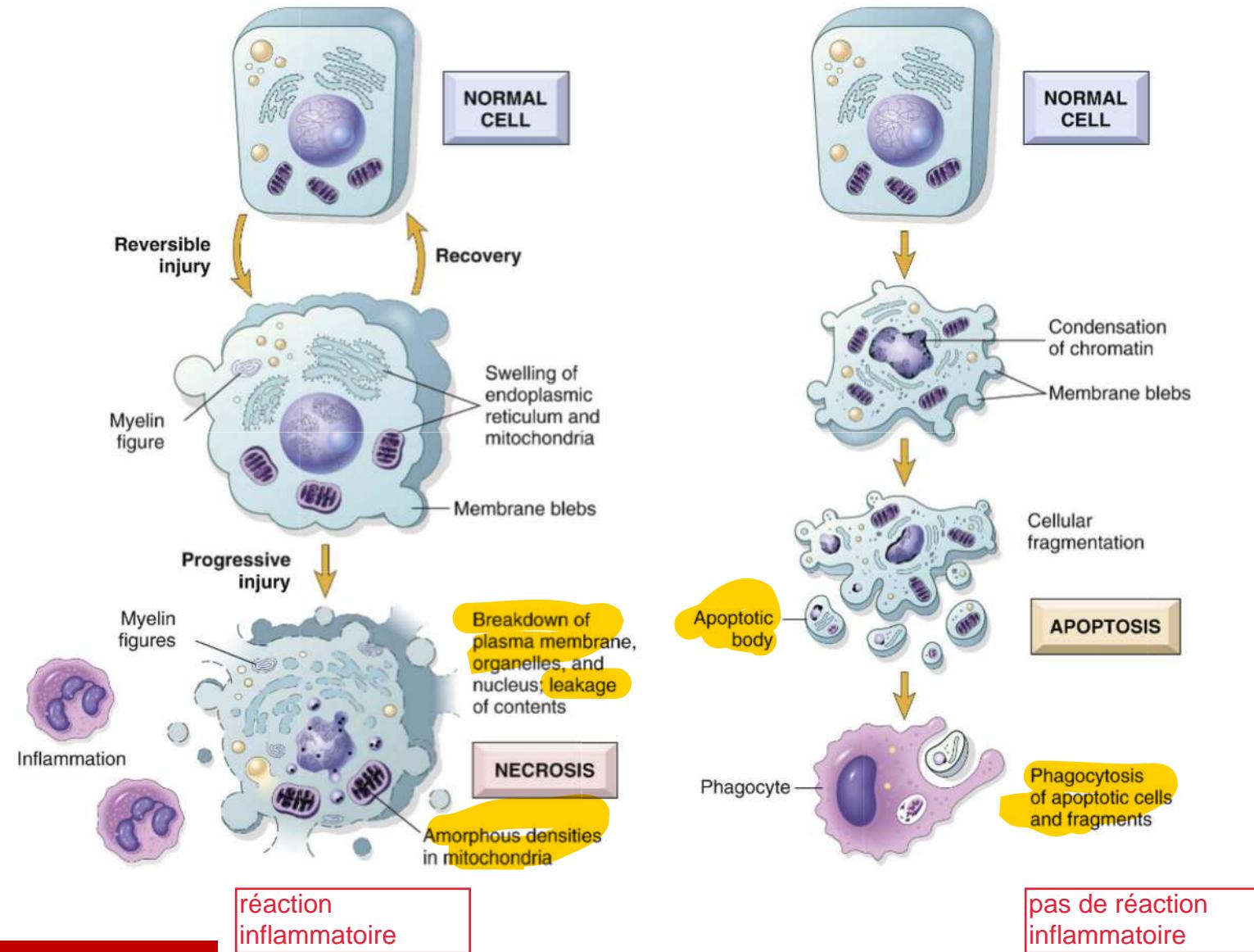
- Par contre, à un point de non retour qui n'est pas clair, les changements morphologiques, qui seront vus plus en détail plus loin, seront ceux de la mort cellulaire, dont il existe au moins 2 types.
  - **Nécrose**
  - **Apoptose**
- Deux autres types potentiels de mort cellulaire sont décrits mais ils dépassent le cadre de ce cours et ne sont pas à l'examen.
  - **Nécroptose**
  - **Pyroptose**

hybride

spécifique aux  
états infectieux et  
fièvre



## 1.3 Dommages irréversibles et mort cellulaire





## 2. Causes de dommage et de mort cellulaires

par cœur bête

### 1. Diminution de l'apport en oxygène

boucher, clamer,  
couper

Totale (anoxie) ou partielle (hypoxie). trombure partielle  
Par diminution frot sanguin (ischémie); oxygénation inadéquate du sang par insuffisance cardio-respiratoire; diminution de la capacité du sang à transporter l'oxygène. altitude

### 2. Agents physiques

- Traumatisme mécanique, température, radiation, électricité

### 3. Agents chimiques

- Toxines, médicaments, haute concentration d'O<sub>2</sub>, ions, glucose...

### 4. Agents infectieux

- Bactéries, virus, champignons, parasites

### 5. Réactions immunes

- Antigènes exogènes ou endogènes (auto-antigènes) auto-immune

### 6. Altérations génétiques innés ou acquise

### 7. Problèmes nutritionnels

- Carence ou excès



## 3.1 Principes généraux des mécanismes biochimiques

### 1. La réponse cellulaire à une agression dépend de

- Type d'agression
- Durée de l'agression
- Sévérité de l'agression

ex: coup de soleil  
vs incendie vs fer à  
repasser

### 2. Les conséquences des dommages cellulaires dépendent de

- Type de cellule agressée (nerveux vs épithélial)
- État de la cellule lors de l'agression (en forme ou déjà magané)
- Capacités d'adaptation de la cellule agressée

### 3. Les dommages cellulaires résultent de changements fonctionnels et biochimiques d'une ou de plusieurs composantes cellulaires

- Respiration cellulaire aérobie
- Synthèse protéique
- Membrane cellulaire et des organites
- Cytosquelette
- Intégrité de l'ADN



## 3.2 Mécanismes biochimiques

1. Déplétion en ATP
2. Dommages aux mitochondries
3. Influx de  $\text{Ca}^{2+}$  et perte de l'homéostasie du  $\text{Ca}^{2+}$
4. Accumulation de radicaux libres
5. Altération de la perméabilité de la membrane cellulaire  
aussi des organites
6. Dommages à l'ADN et aux protéines

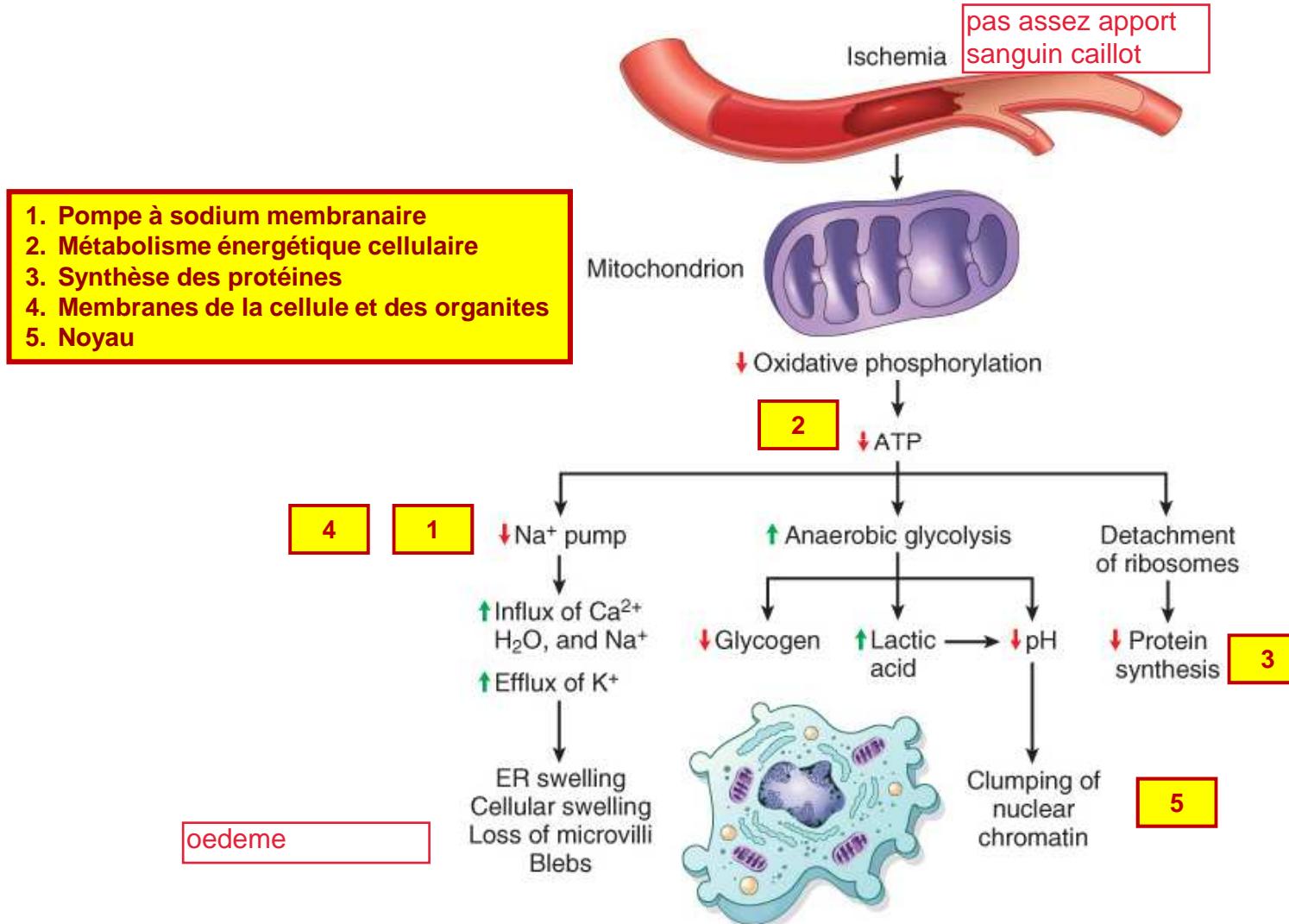


### 3.2.1 Déplétion en ATP

- Les principales causes de déplétion en ATP sont l'**hypoxie/anoxie**, le dommage aux mitochondries et l'action de certaines toxines (ex. **cyanure**). hypoxie anoxie hémoglobine elle-même ou ciruclantion sanguine
- Il existe deux méthodes de production de l'ATP
  - **Phosphorylation oxydative (la plus importante)**
  - Glycolyse anaérobie à partir du glucose et du glycogène
- La déplétion des réserves en ATP à 5-10% de la valeur normale a des effets importants sur différents systèmes critiques pour la survie de la cellule.
  1. Pompe à sodium membranaire dépend ATP, maintient volume osmose, gradient ionique et électrique
  2. Métabolisme énergétique cellulaire
  3. Synthèse des protéines
  4. Membrane cellulaire et membrane des organites
  5. Noyau



## 3.2.1 Déplétion en ATP





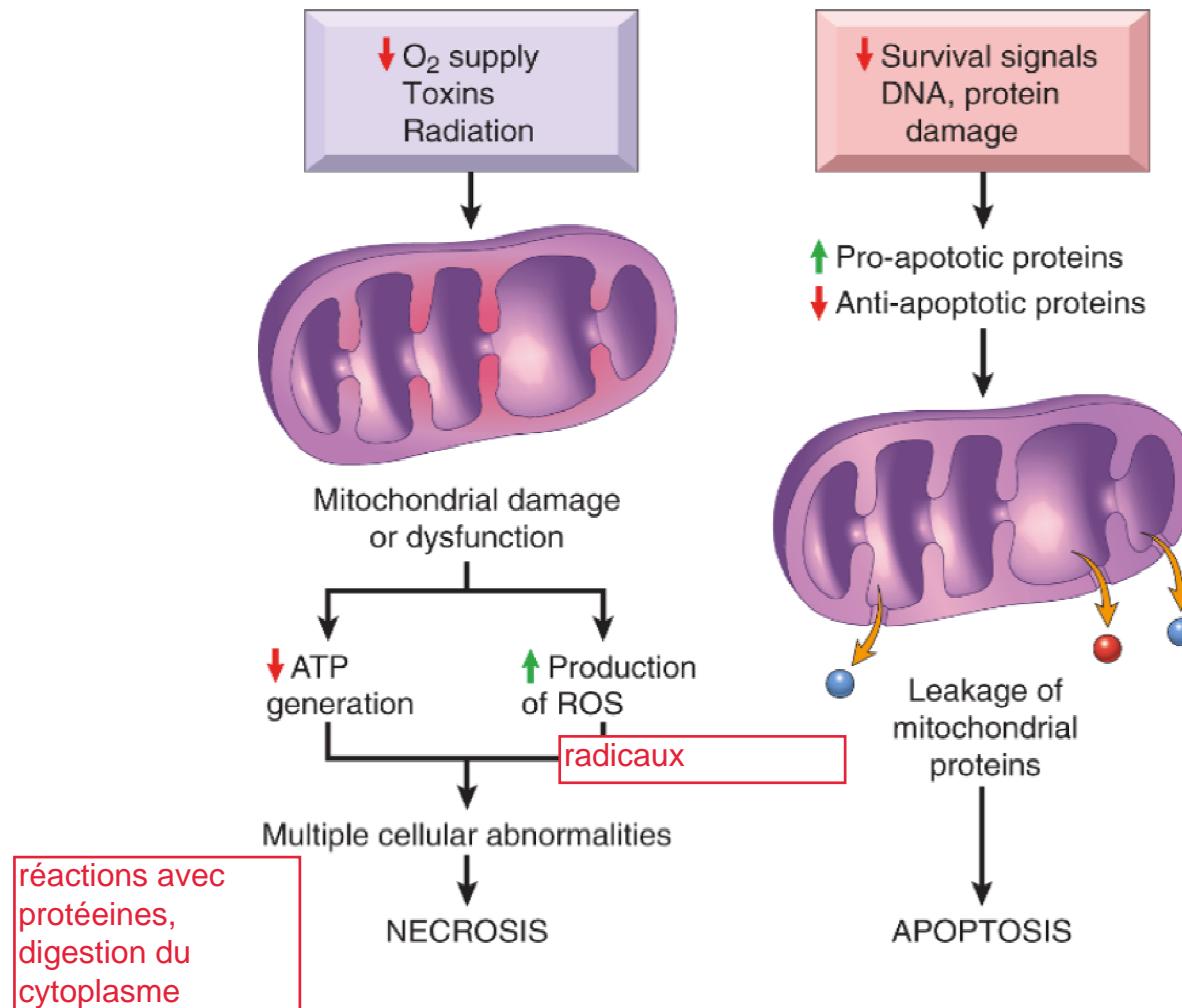
### 3.2.2 Dommage aux mitochondries

- Les mitochondries sont une cible importante de plusieurs agents agresseurs
  - Diminution d'apport en O<sub>2</sub>
  - Toxines
  - Radiation
- L'atteinte de l'intégrité des mitochondries ou leur dysfonction entraîne la mort cellulaire par nécrose par
  - Diminution de la production de l'ATP
  - Augmentation de la formation de radicaux libres
- Sous l'effet de la diminution de facteurs anti-apoptotiques et/ou l'augmentation de facteurs pro-apoptotiques, les mitochondries peuvent aussi libérer des protéines qu'elles séquestrent et entraîner la mort cellulaire par apoptose.

respiration cellulaire, ions  
dérivés de l'oxygène très  
réactif



## 3.2.2 Dommage aux mitochondries



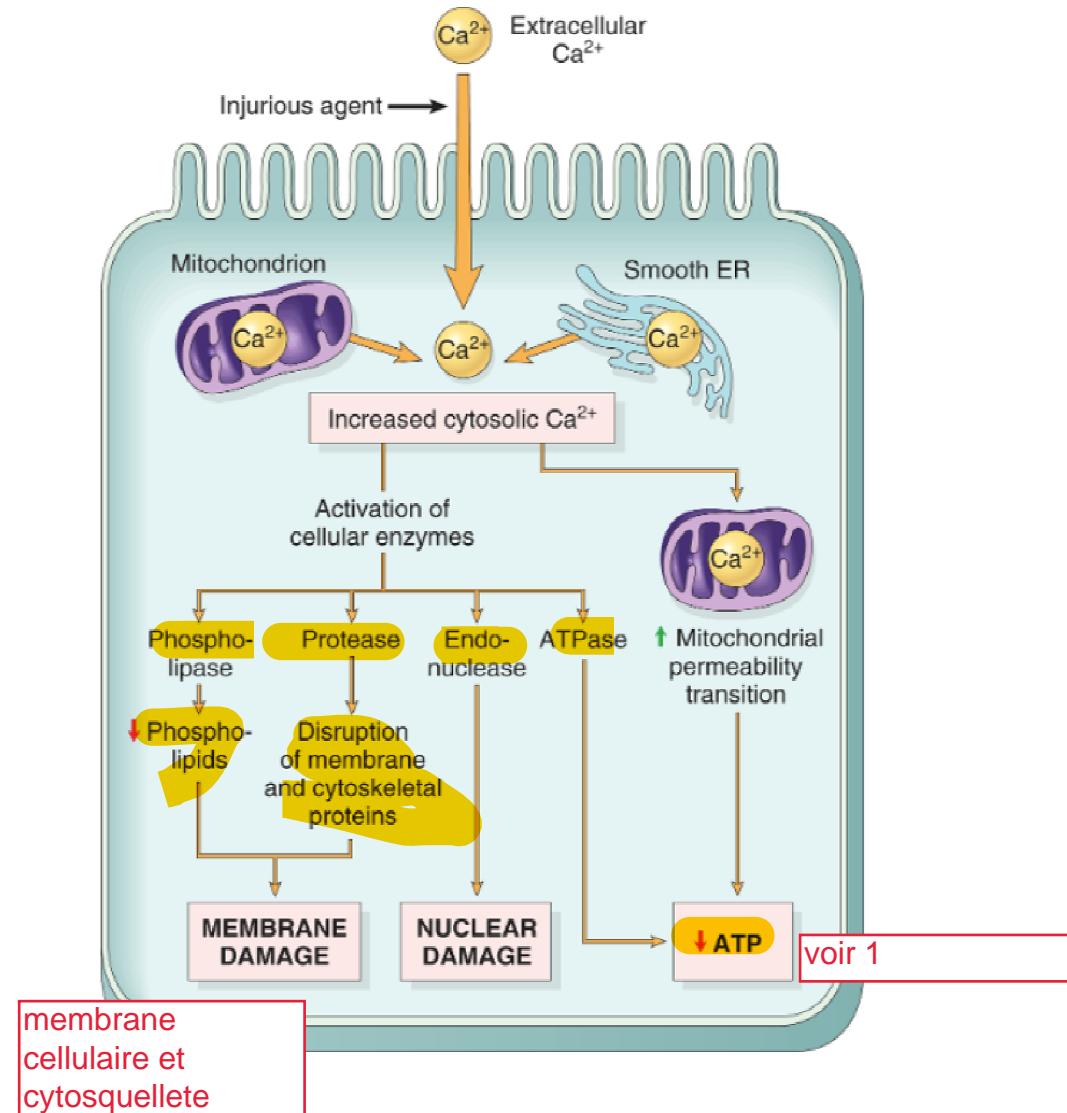


### 3.2.3 Influx de $\text{Ca}^{2+}$ et perte de l'homéostasie du $\text{Ca}^{2+}$

- Dans la cellule normale, il y a très peu de calcium. Celui-ci est contenu dans les mitochondries et le réticulum endoplasmique.
  - Ce gradient est maintenu par une pompe  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Mg}^{2+}$ -ATPase.
- Une augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire provoque:
  - Augmentation non spécifique de la perméabilité membranaire
  - Activation enzymatique mais qui n'ont pas lieu d'être activé
  - Augmentation de la perméabilité des mitochondries



### 3.2.3 Influx de Ca<sup>2+</sup> et perte de l'homéostasie du Ca<sup>2+</sup>



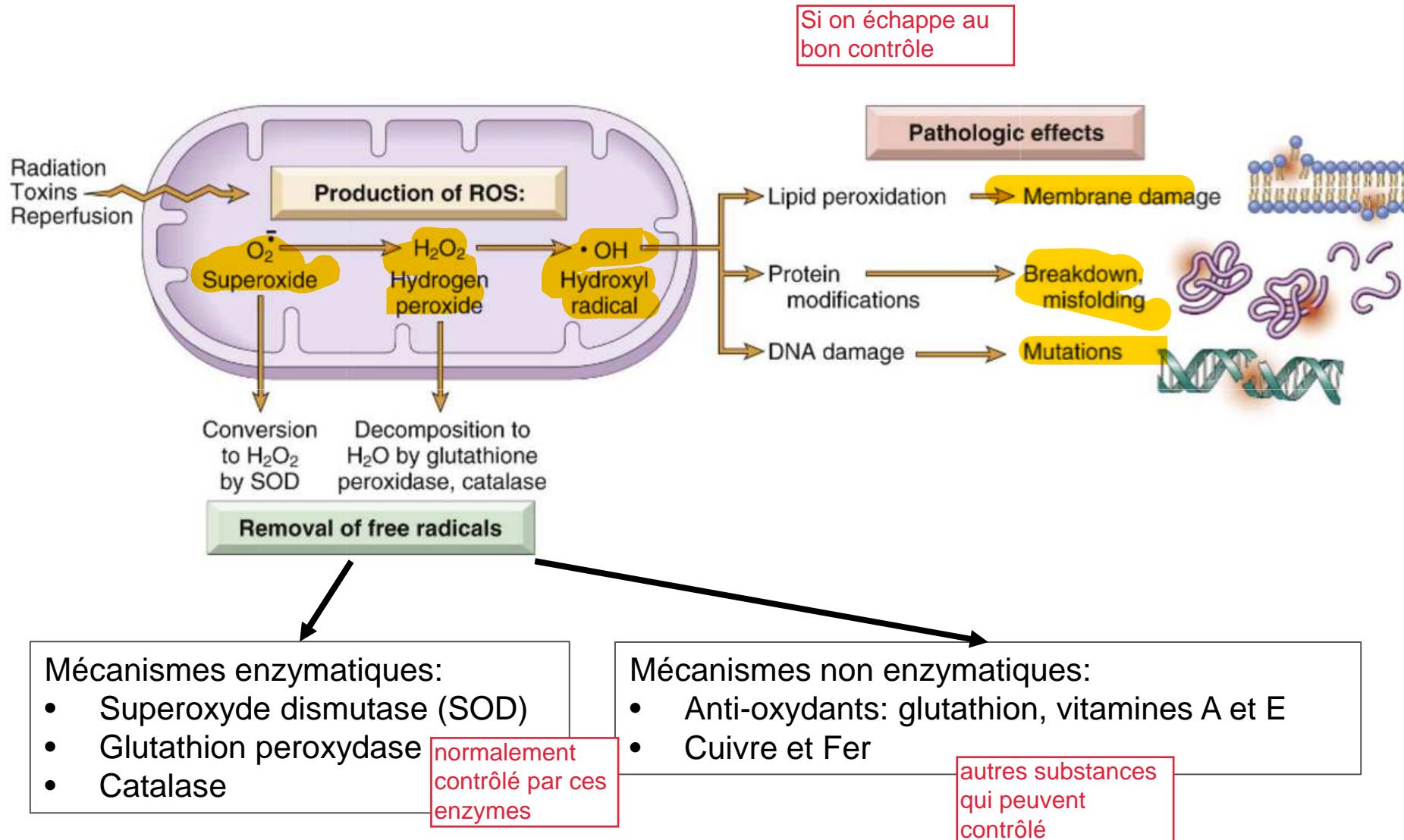


### 3.2.4 Accumulation de radicaux libres (stress oxydatif)

- Les radicaux libres sont des molécules avec un électron libre.
- Les plus importants sont de métabolites de l'oxygène produits durant la respiration cellulaire.  
normaux, normalement contenu dans la mitochondrie
  - Anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, radical hydroxyl, peroxynitrite
- Ils sont très instables (**ROS** = *Reactive Oxygen Species*) et se dégradent spontanément mais la cellule a développé des mécanismes enzymatiques et non enzymatiques pour les limiter les importants dommages qu'ils peuvent causer.
  - Ils jouent un rôle important dans le dommage cellulaire dans plusieurs conditions pathologiques (chimique, radiique, ischémie-reperfusion, vieillissement cellulaire et digestion des microbes par les phagocytes).
- Une production accrue des **ROS** ou une diminution de leur dégradation conduisent à leur accumulation (stress oxydatif).
- Les **ROS** causent de dommages aux membranes cellulaires (peroxydation des lipides), aux protéines (oxydation) et à l'ADN



### 3.2.4 Accumulation de radicaux libres (stress oxydatif)



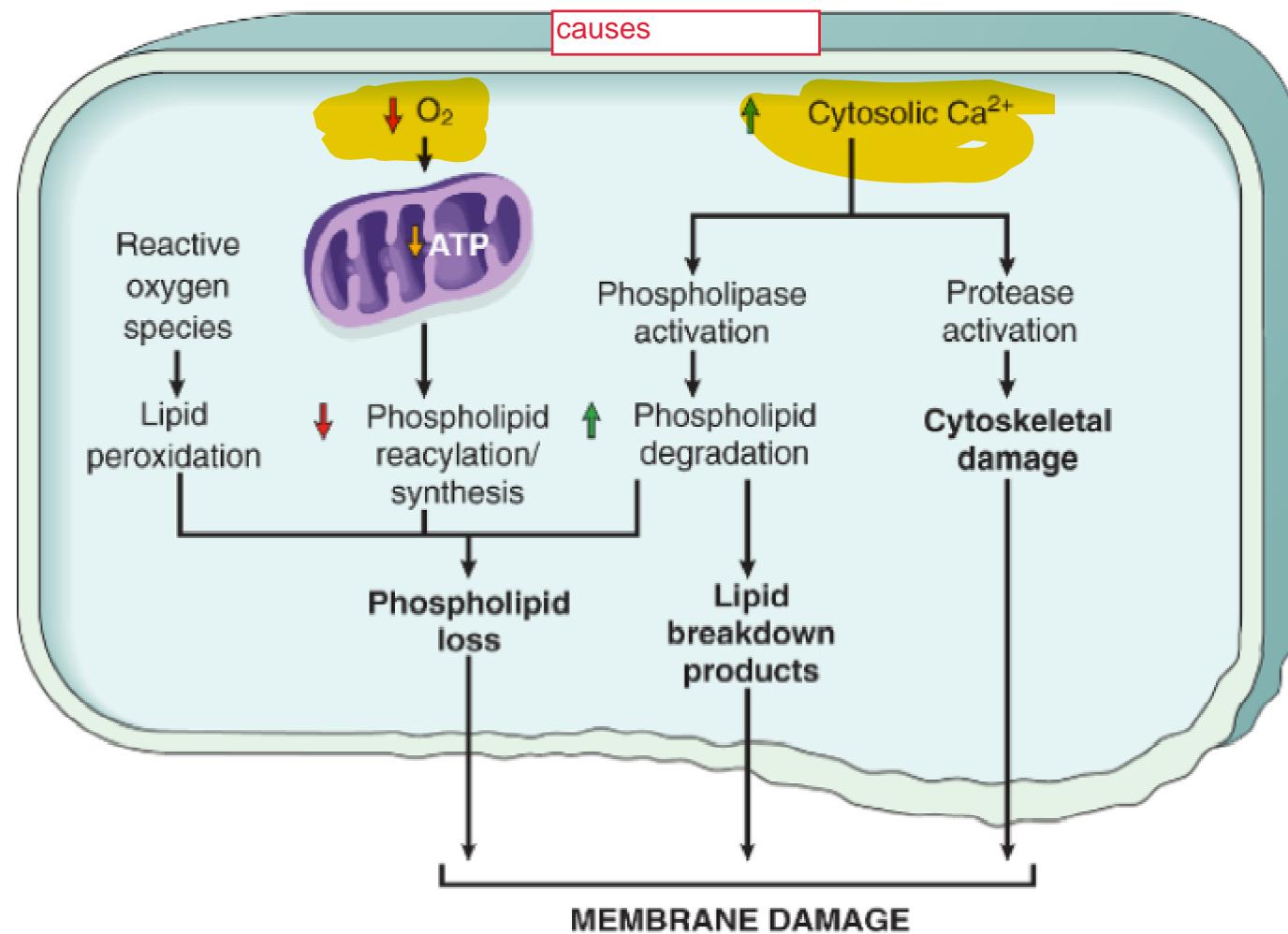


### 3.2.5 Altération de la perméabilité membranaire

- L'augmentation de la perméabilité de la membranaire est un phénomène précoce commun à la majorité des agressions cellulaires mais la membrane cellulaire peut aussi être directement attaquée par de toxines bactériennes, des virus, le complément et des agents chimiques et physiques.
- Les conséquences les plus importantes surviennent lors de l'atteinte de la membrane cellulaire elle-même, celles des mitochondries et des lysosomes. difficulté à assurer la fonction normale des mitochondries
- L'altération de la membrane cellulaire peut parfois résulter en une libération de substances normalement contenues dans le cytoplasme des cellules. Ces substances peuvent ensuite diffuser dans le sang et être dosées et servir au diagnostic d'une maladie ou son suivi comme les enzymes hépatiques (hépatites) et cardiaques (infarctus myocardique).



### 3.2.5 Altération de la perméabilité membranaire





### 3.2.6 Dommages à l'ADN et aux protéines

- Les cellules sont équipées de mécanismes de réparation de l'ADN lorsqu'il est endommagé. Toutefois, si le dommage est trop sévère pour être corrigé, la cellule sera entraînée vers la mort cellulaire par un mécanisme appelé « **apoptose** » (sera vu plus loin).
  - Médicaments ou produits toxiques
  - Radiation
  - Stress oxydatif
- cellules peuvent rentrer en apoptose par ça aussi
- Ce même processus est initié lorsque des protéines ont un défaut de structure tridimensionnelle.
  - Mutations chromosomiques
  - Radicaux libres
- aussi



## 3.2.7 Résumé des 6 mécanismes biochimiques

### 1. Déplétion en ATP

- Pompe à sodium
- Respiration anaérobie
- Synthèse des protéines
- Membrane cellulaire et des organites
- Condensation de la chromatine

mieux compris,  
plus important, à  
l'EXAMEN

### 2. Dommage aux mitochondries

- Diminution de la production d'ATP
- Libération de facteurs pro-apoptotiques

aussi important

### 3. Influx de $\text{Ca}^{2+}$ et perte de l'homéostasie du $\text{Ca}^{2+}$

- Activation enzymatique: ATPase, phospholipase, protéase, endonucléase

### 4. Accumulation de radicaux libres (stress oxydatif)

- Peroxydation des lipides
- Oxydation des protéines
- Dommage à l'ADN

### 5. Altération de la perméabilité membranaire

- Intégrité de la pompe à sodium
- $\text{Ca}^{2+}$

### 6. Dommages à l'ADN et aux protéines

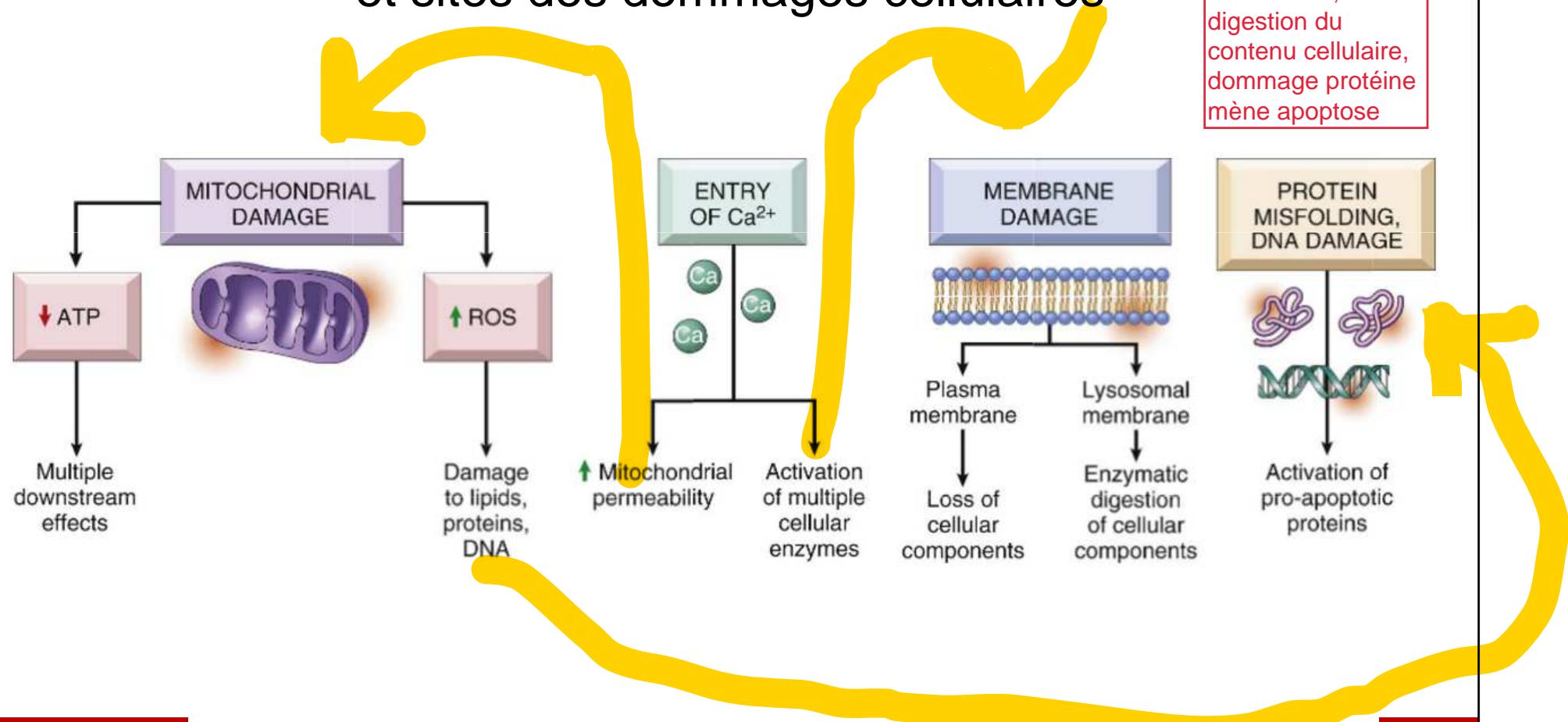
- Déclenchement de l'apoptose



### 3.2.7 Résumé des 6 mécanismes biochimiques

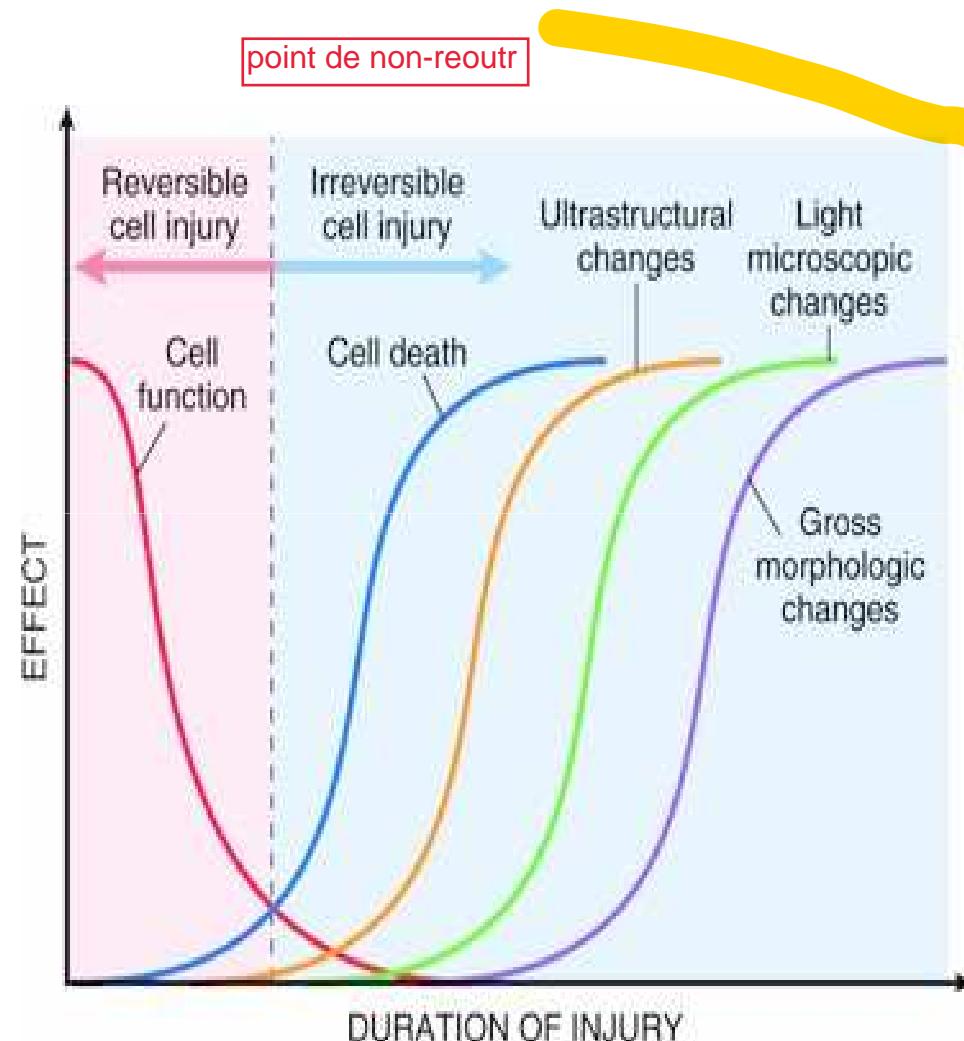
#### Principaux mécanismes biochimiques et sites des dommages cellulaires

important surtout ATP, surtout Calcium et activation enzyme, dommage membrane, digestion du contenu cellulaire, dommage protéine mène apoptose





## 4.1 Changements morphologiques - Généralités



- Il y a 2 caractéristiques l'irréversibilité
  1. Incapacité de renverser la dysfonction mitochondriale (phosphorylation oxydative et production d'ATP) malgré la correction de l'agression initiale.
  2. Perte d'intégrité des membranes de la cellule et des organites (lysosomes, RER, mitochondries).
- Toutes les agressions cellulaires se manifestent d'abord au niveau moléculaire et biochimique.
- Délai entre l'agression et les changements morphologiques, qu'ils soient réversibles ou irréversibles.
- Le délai dépend du type d'examen
  1. Microscopie électronique d'abord
  2. Microscopie conventionnelle ensuite plus long plus bas
  3. Macroscopie finalement.



## 4.2 Changements morphologiques réversibles

- En microscopie optique, il y a deux grands changements morphologiques.
  - **Œdème cellulaire** (dégénérescence hydropique ou vacuolaire). Elle survient lorsque la cellule est incapable de maintenir son équilibre ionique. Parfois difficile à voir en microscopie optique. Se voit mieux en macroscopie (organe plus lourd et suintant à la coupe) mais surtout en microscopie électronique.
  - **Stéatose** (accumulation de lipides intracellulaires) survenant surtout dans les cellules impliquées dans le métabolisme des lipides (hépatocytes et cellules myocardiques).
- En **microscopie électronique**, les changements comprennent.
  - Membrane cellulaire: (**cloques** [«blebs»], perte des microvillosités, émoussement)
  - **Mitochondries**: œdème, densités amorphes,
  - Cytoplasme: **gonflement** du **RER** avec détachement des polysomes et **figures de myéline**
  - Noyaux: désintégration des éléments fibrillaires et granulaires.



## 4.2.1 Œdème cellulaire/dégénérescence hydropique

- Altérations de la membrane cellulaire: formation de bulles, distorsion des microvillosités et désagrégation des jonctions intercellulaires.
- Altérations des mitochondries: œdème.
- Dilatation du réticulum endoplasmique.
- Macroscopiquement, le **tissu atteint est plus gros** et **d'aspect œdémateux**.



## 4.2.2 Stéatose

Voir 5.3 (diapo 62)



### 4.3.1 Définition de la nécrose

La **nécrose** est le spectre des changements morphologiques qui suivent la mort cellulaire dans un tissu vivant, résultant largement de la dénaturation des protéines et la digestion enzymatique des constituants cellulaires.

digestion  
enzymatique des  
constitutants  
cellulaires



## 4.3.2 Morphologie de la nécrose (microscopie optique)

- **Hyperéosinophilie**: coloration plus rosée de la cellule colorée à l'hématoxyline-éosine due à une perte des ribosomes (ARN) et une dénaturation des protéines.
- **Changements nucléaires**
  - **Pycnose** : rétrécissement
  - **Karyorrhexie** : fragmentation
  - **Karyolyse** : disparition
- La dégradation des constituants se fait par les enzymes des lysosomes maintenant libérés dans le cytoplasme et par celles des **cellules inflammatoires** arrivées au site de la nécrose.



### 4.3.3 Types de nécrose

Il existe différents types morphologiques de nécrose qui sont importants à reconnaître car ils peuvent nous donner une indication sur la cause sous-jacente.

EXAMEN, LES CONNAITRE LES NOMMER, LES RECONNAITRE

- Nécrose de coagulation** ischémie
- Nécrose de liquéfaction** infectieuse et au cerveau (on sait pas pourquoi)
- Nécrose caséeuse** forme de coagulation
- Nécrose hémorragique** torsion veineuse
- Nécrose graisseuse (cytostéatonécrose)** lipase dans le sang
- Nécrose fibrinoïde** vasculine???

6 à connaître

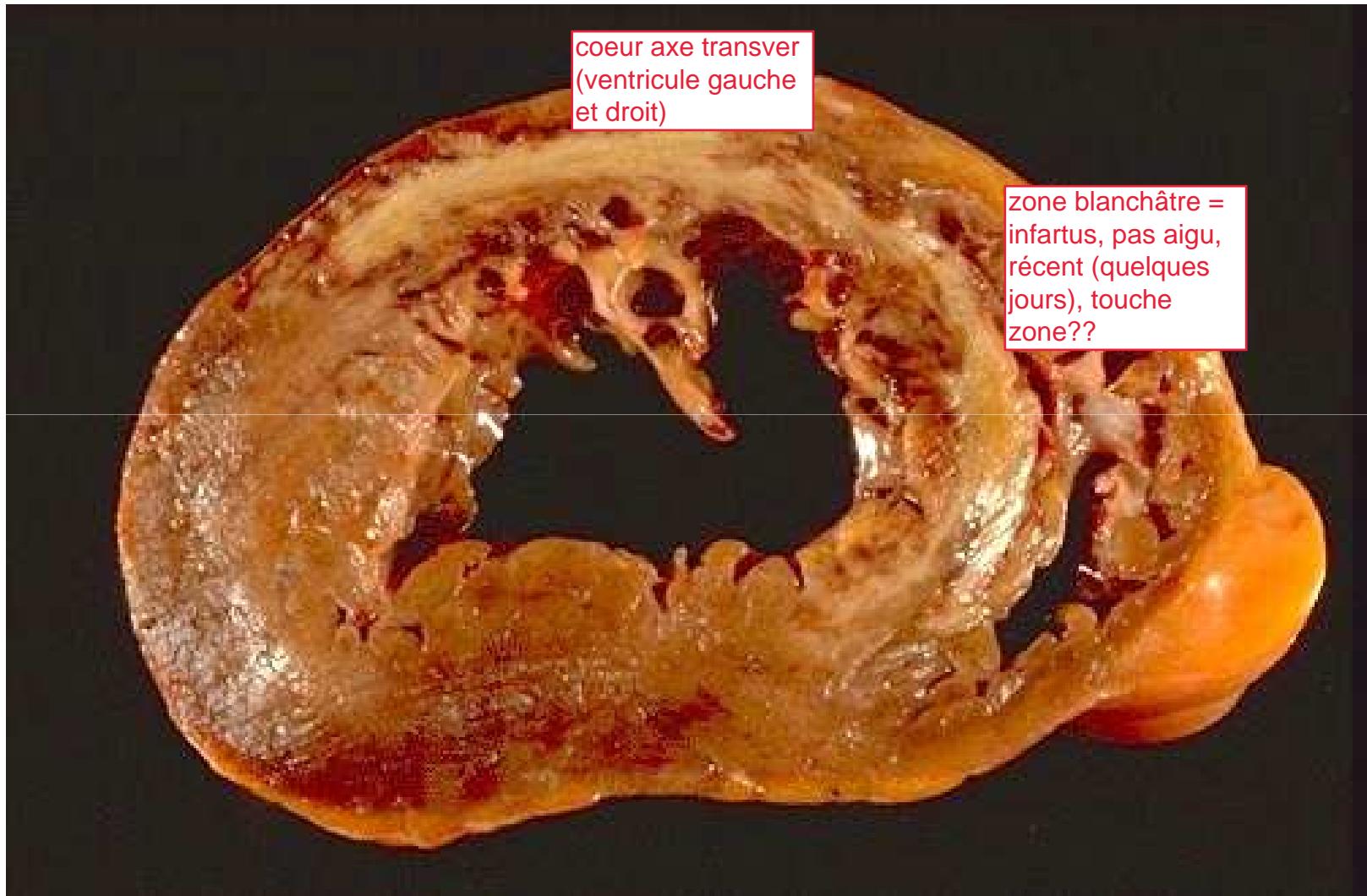


### 4.3.3.1 Nécrose de coagulation

- Le terme « coagulation » réfère à une **préservation temporaire** de la forme des cellules qui contiennent peu de lysosomes. La dégradation cellulaire éventuelle sera accomplie par les enzymes des cellules inflammatoires.
- Cause la plus fréquente: **anoxie sur occlusion artérielle**.
- Prototype: **infarctus du myocarde, infarctus rénal**.
- Lorsque la nécrose de coagulation s'applique à un membre, on parle parfois de gangrène.

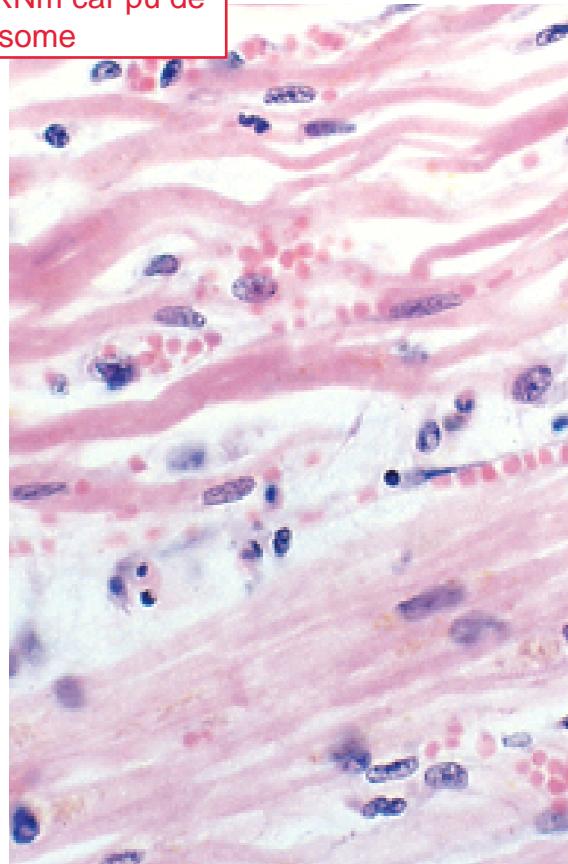


### 4.3.3.1 Nécrose de coagulation (infarctus du myocarde)



haut, cellule héosinophile (rose)  
hyperéosinophilie  
ondulées, globule rouge un peu partout, perte de teinte bleu car pu d'ARNm car pu de ribosome

### 3.3.1 Nécrose de coagulation (infarctus du myocarde)



24 heures

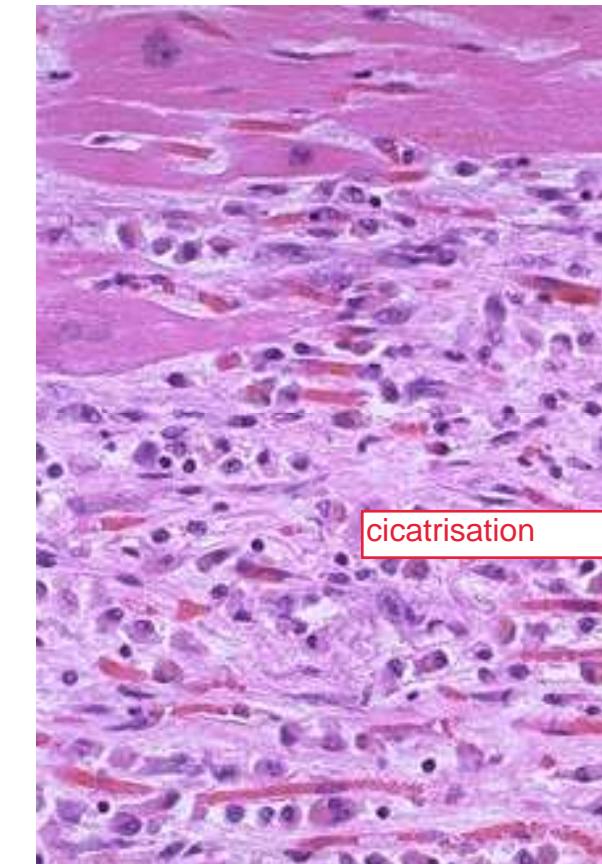
cellules normales en bas



72 heures

karyolyse (absence de noyau)

début d'inflammation



14 jours

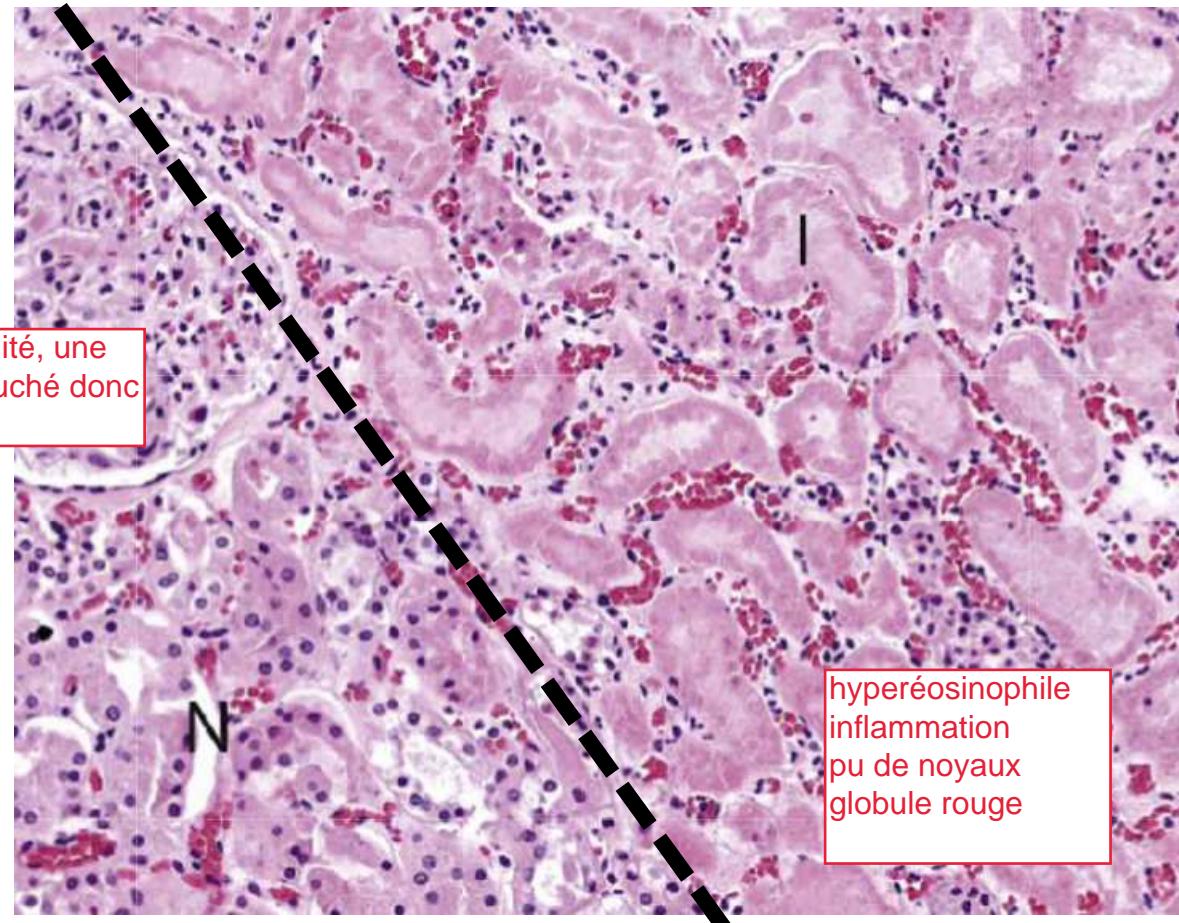
cicatrisation



### 4.3.3.1 Nécrose de coagulation (infarctus rénal)



Macroscopie



N - Normal

I - Infarctus



#### 4.3.3.1 Nécrose de coagulation (gangrène du pied)





### 4.3.3.2 Nécrose de liquéfaction

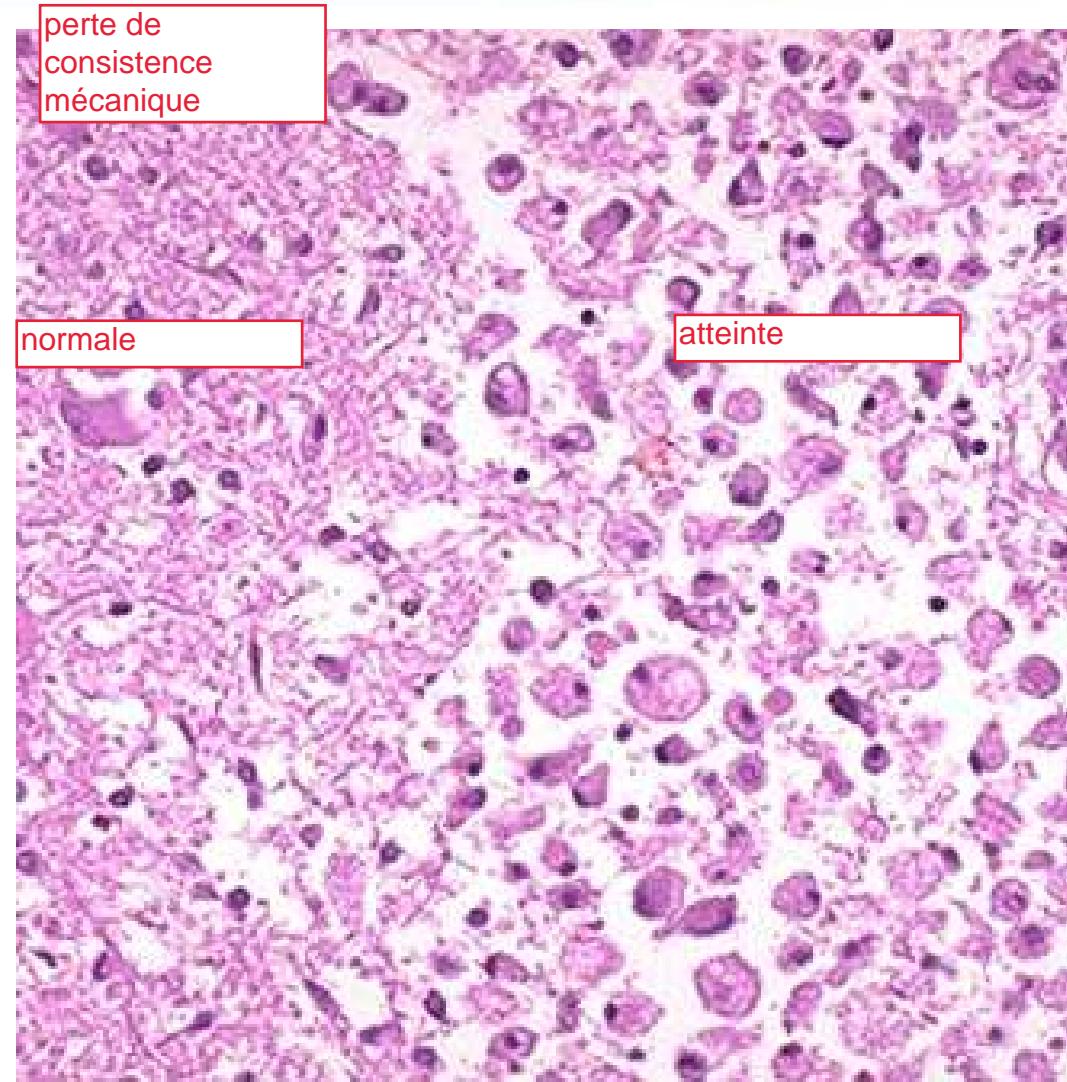
- Nécrose caractérisée par un **aspect liquéfié** en raison d'une **digestion enzymatique importante** du tissu nécrosé.
- On l'observe dans les **abcès dûs à une infection bactérienne** et, pour une raison inconnue, dans les **infarctus cérébraux ischémiques**.
- Prototypes: infarctus cérébral et abcès pulmonaire.



## 4.3.3.2 Nécrose de liquéfaction (infarctus cérébral)



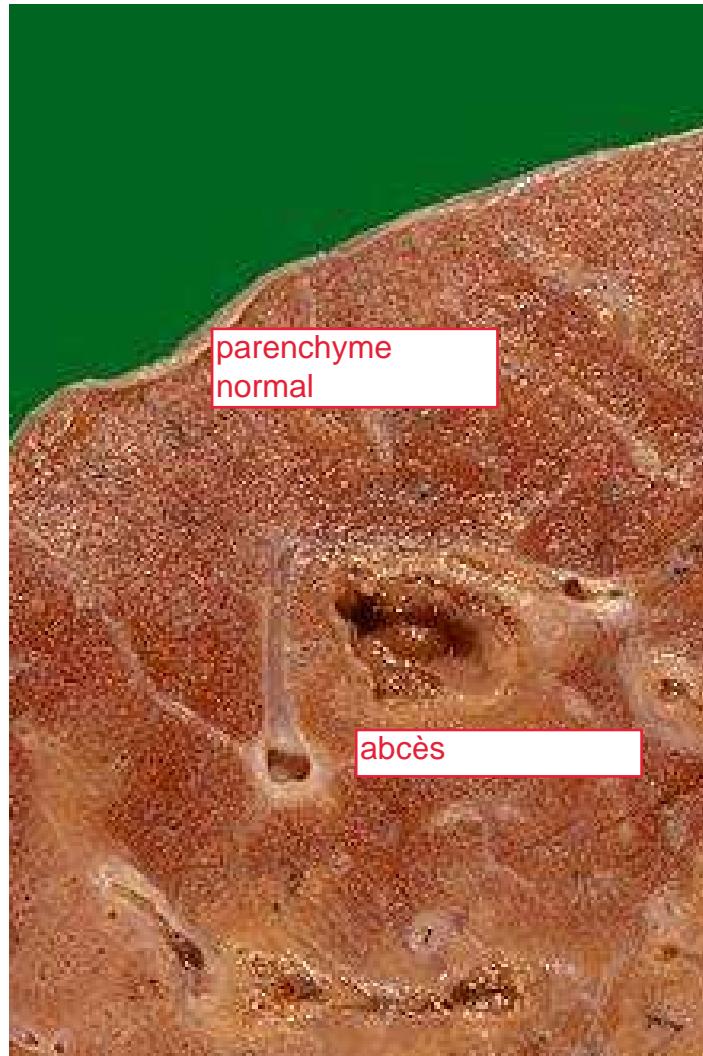
Aspect liquéfié



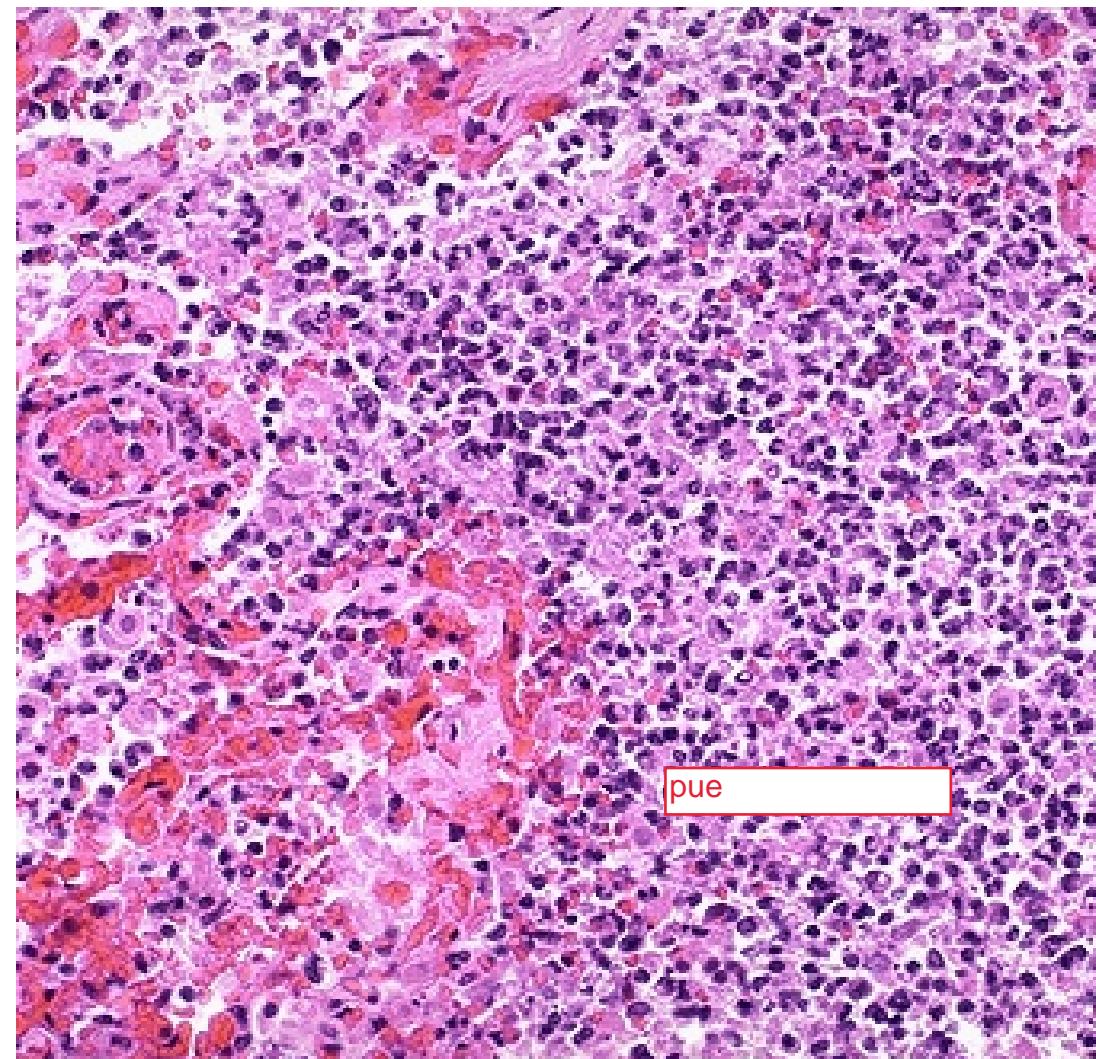
Exsudat de macrophages



## 4.3.3.2 Nécrose de liquéfaction (abcès pulmonaire)



Aspect liquéfié



Exsudat de neutrophiles

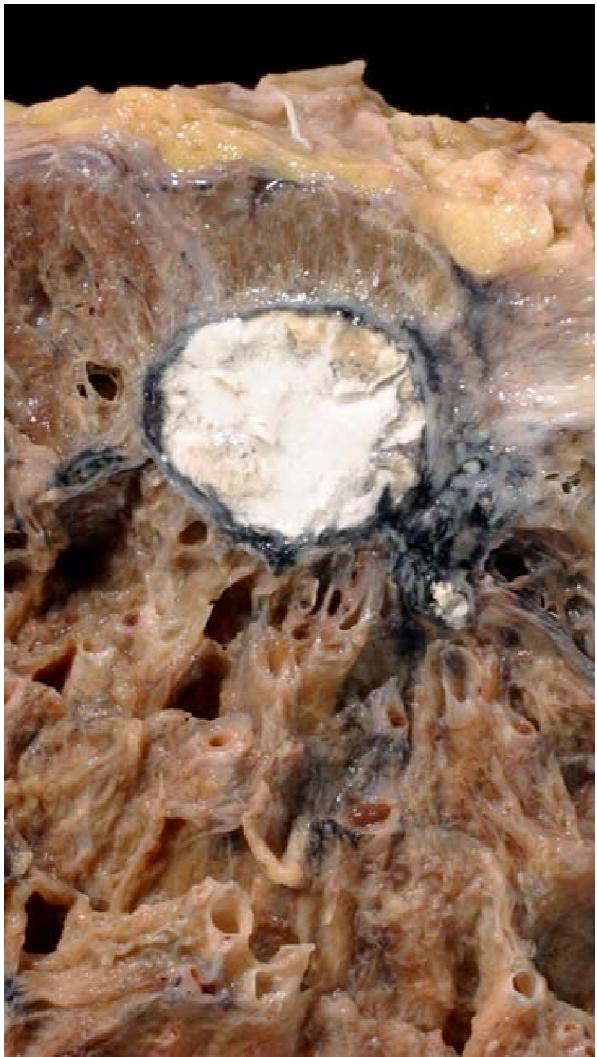


### 4.3.3.3 Nécrose caséeuse

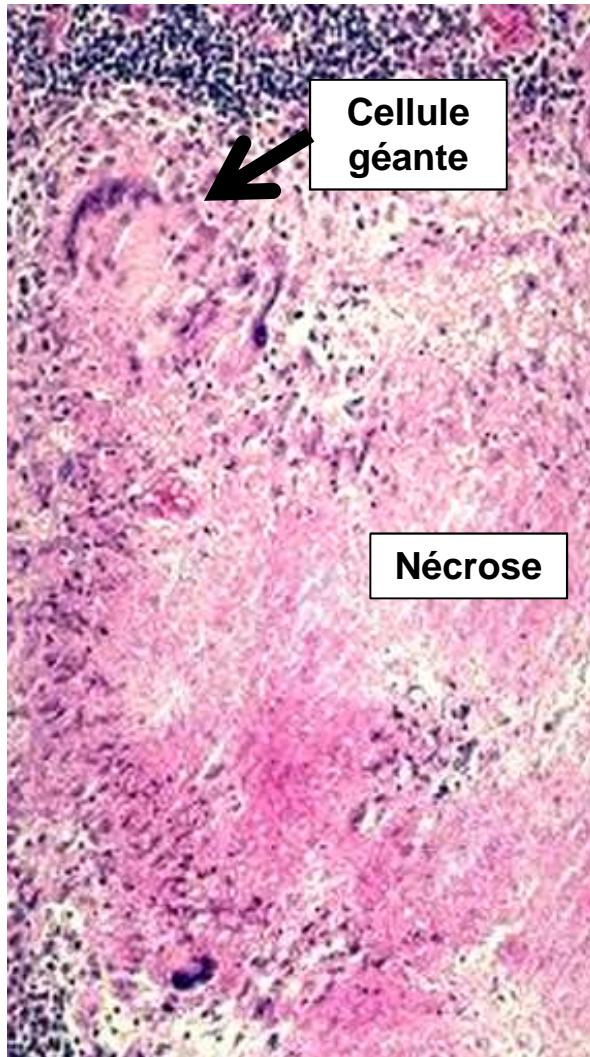
- Variante de la nécrose de coagulation survenant au cours d'une **infection par des mycobactéries**.
- Caséous réfère à l'aspect macroscopique blanchâtre et grumeleux ressemblant à la première phase de fabrication du fromage après l'ajout de présure au lait. Étymologiquement, caséous vient d'ailleurs du mot latin *caseus* (fromage).
- Typiquement, la nécrose caséeuse s'accompagne de réaction inflammatoire **granulomateuse** nécrosante.
- Prototype: tuberculose pulmonaire. macrophage avec plusieurs noyaux



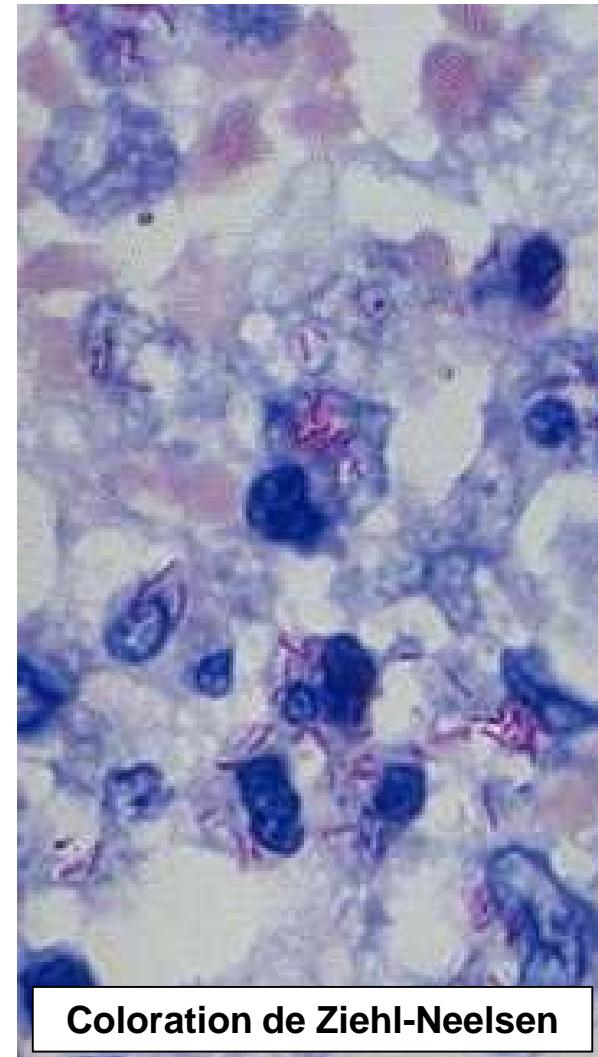
### 4.3.3.3 Nécrose caséeuse (tuberculose pulmonaire)



Aspect caséeux



Granulome nécrosant



Coloration de Ziehl-Neelsen

Mycobactéries

rougeâtre



#### 4.3.3.4 Nécrose hémorragique

- Variante de la nécrose de coagulation survenant suite à une **occlusion veineuse d'un organe**. Elle est caractérisée par de l'hémorragie (extravasation du sang) dans les tissus nécrosés due à l'augmentation de pression veineuse. augmentation de pression
- Survient habituellement suite à torsion de l'organe, donc par obstruction du système veineux.
- Prototype: torsion testiculaire

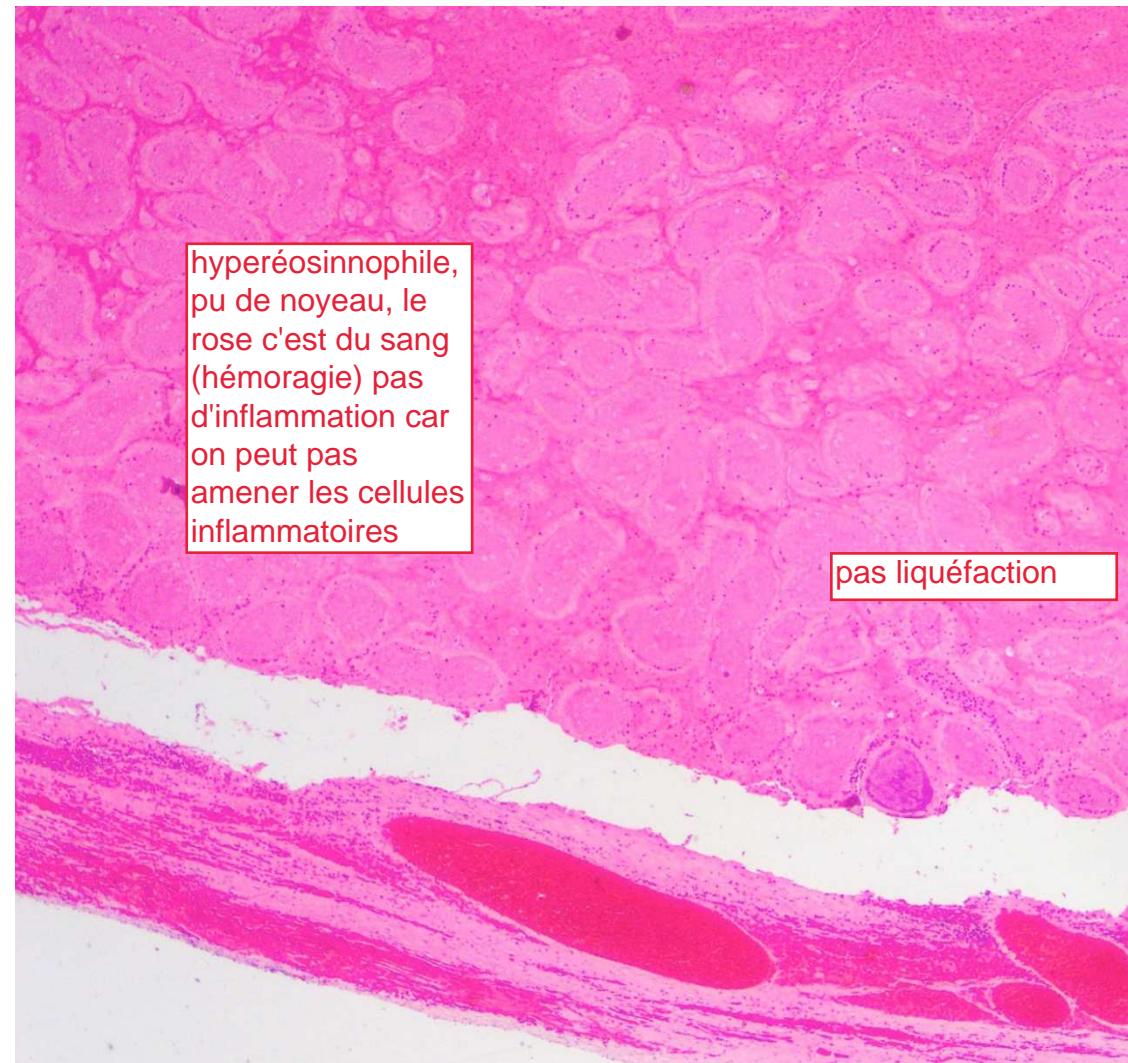


#### 4.3.3.4 Nécrose hémorragique (torsion testiculaire)



Aspect hémorragique

PAT-014



Nécrose, hémorragie, dilatation veineuse  
(note: pas d'inflammation)

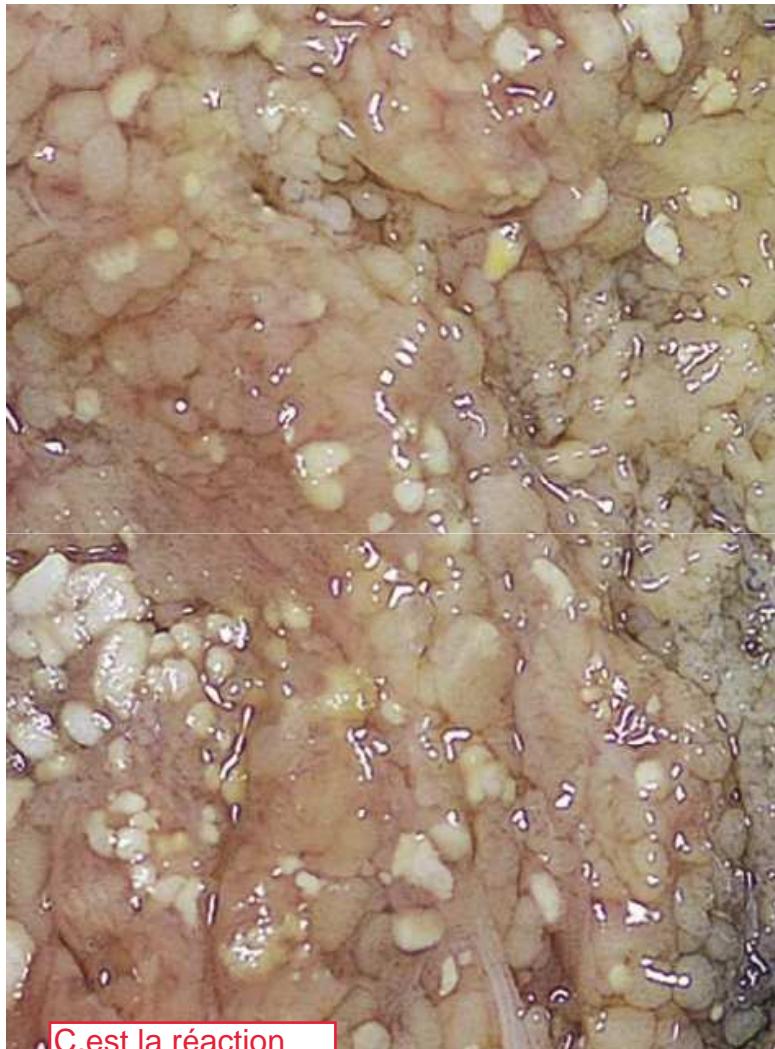


#### 4.3.3.5 Nécrose graisseuse (cytostéatonécrose)

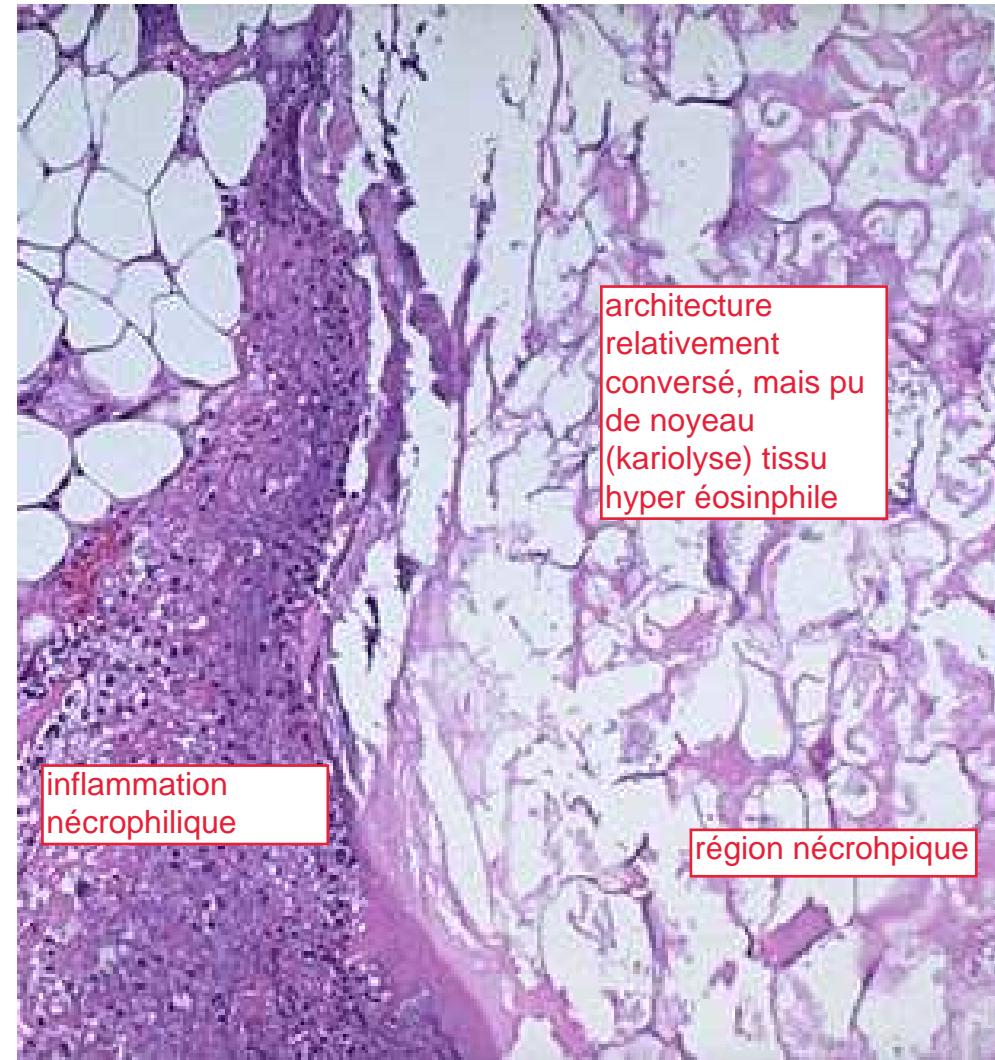
- Nécrose survenant dans le **tissu adipeux** suite à sa digestion par des **enzymes** **appelées** **lipases**. L'élévation de **l'amylase** et de la **lipase** dans le **sang** (hyperamylasémie et hyperlipasémie) sont éléments du diagnostic).
- Elle est caractérisée macroscopiquement par un aspect « crayeux » du foyer de nécrose
- On note parfois des **dépôts de calcium** dans la **cytostéatonécrose** en raison de la réaction des acides gras libérés des **triglycérides** digérés par les **lipases** avec le  $\text{Ca}^{2+}$ . Il s'agit d'une réaction de **saponification**. on crée du savon
- Prototype: cytostéatonécrose locale ou à distance due à une **pancréatite** ou un **cancer du pancréas**.



#### 4.3.3.5 Nécrose graisseuse (cytostéatonécrose)



PAT-014



G à D: Normal, inflammation, nécrose

Robbins and Cotran, Pathologic Basis of Disease, Elsevier, 9<sup>th</sup> ed, 2015, fig 2-14, p.44 et <http://library.med.utah.edu>



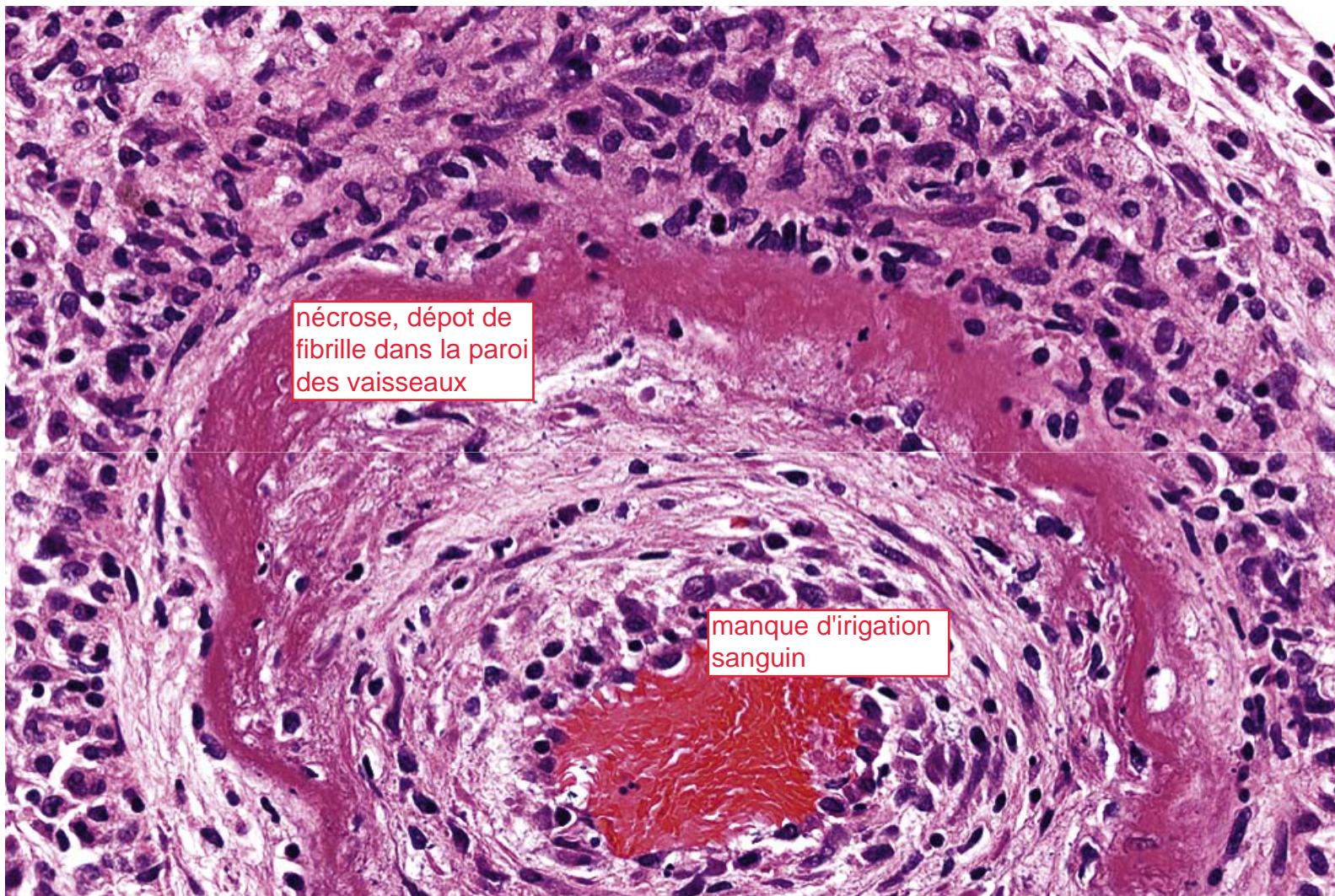
#### 4.3.3.6 Nécrose fibrinoïde

- Il s'agit d'une **nécrose de la paroi des vaisseaux** caractérisée par un dépôt de protéines localement. Elle entraîne une thrombose du vaisseau conduisant à la séquence anoxie-ischémie-nécrose) des tissus impliqués.
- Elle se voit surtout dans les vasculites reliées à certaines maladies auto-immunes et dans la réaction d'hypersensibilité de type III.
- Prototype: **Polyartérite noueuse**

plusieurs noeuds,  
renflements des  
artères

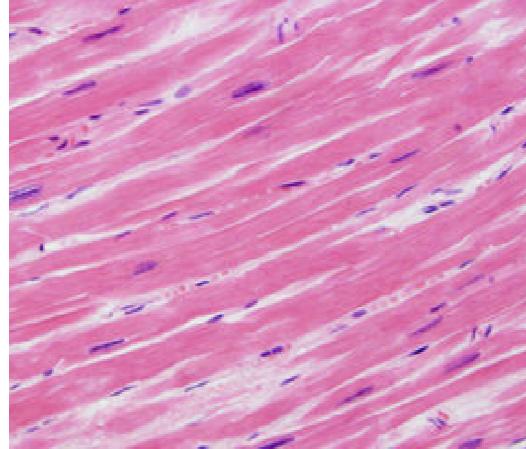
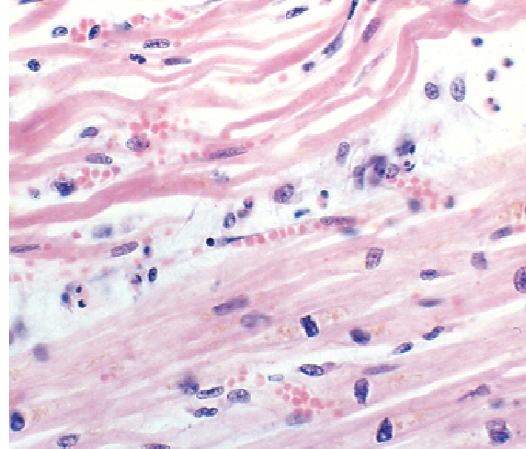


#### 4.3.3.6 Nécrose fibrinoïde (polyartérite noueuse)





## 4.3.4 Retour sur les histoires de cas

Dommage réversible		Dommage irréversible
Patient	Policier 55 ans	Homme d'affaires 67 ans
DX	Angine de poitrine stable	Infarctus du myocarde
Pathogénèse	$\downarrow O_2 \rightarrow \downarrow ATP$ $\rightarrow$ dommage <u>réversible</u>	$\downarrow O_2 \rightarrow \downarrow ATP$ $\rightarrow$ dommage <u>irréversible</u>
HMA	DRS réversible	DRS non réversible
Troponines	Normales (membranes intactes)	Élevées (membranes perméabilisées)
Histologie	 Histologie normale	 Nécrose de coagulation

hyperéosinophilie,  
karyolyse

**Merci de votre attention**



#### 4.4.1 Définition de l'apoptose

**L'apoptose** est une voie de mort cellulaire induite par un programme génétique **très régularisé** par lequel une cellule destinée à mourir active les enzymes qui dégradent l'ADN ainsi que les protéines nucléaires et cytoplasmiques en laissant intactes les membranes cellulaires.

Elle survient dans des situations physiologiques pour se débarrasser de cellules inutiles ou dangereuses et dans des situations pathologiques pour se débarrasser de cellules endommagées irréversiblement.



## 4.4.2 Causes de l'apoptose

### Situations physiologiques

#### Embryogénèse

(ex. membranes interdigitales)  
(ex. formation de la lumière intestinale)

#### Involution hormono dépendante

(ex. cycle menstruel)

#### Contrôle des cellules en prolifération

(ex. cellules épithéliales de cryptes GI)  
(ex. lymphocytes immatures thymiques)

Quand la vie utile  
du thymus est finie,  
arrêt de stimulation

#### Fin de la réponse immune normale

(élimination des cellules inflammatoires)

#### Tolérance immunitaire

(élimination des lymphocytes auto-réactifs)

greffe aussi

### Situations pathologiques

#### Dommages irréversibles à l'ADN

un des  
mécanismes pour  
induire l'apoptose

(ex. hypoxie/anoxie, radiation, chimiothérapie)

#### Accumulation de protéines mal repliées

(ex. maladie d'Alzheimer)

#### Infections virales

(les lymphocytes T<sub>cytotoxiques</sub> spécifiques aux protéines virales induisent l'apoptose des cellules infectées)

#### Rejet cellulaire de greffon

(les lymphocytes T<sub>cytotoxiques</sub> induisent l'apoptose des cellules du greffon)

les lymphocytes  
essaie de rejeter le  
greffon (on veut  
empêcher ça)

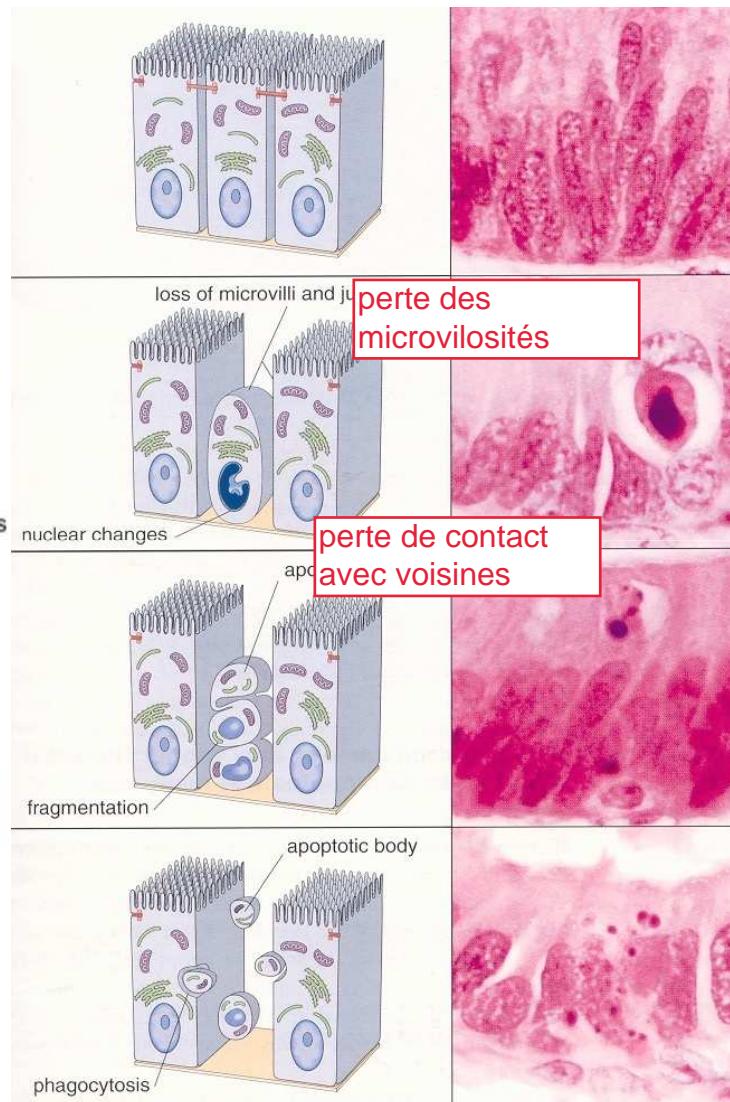
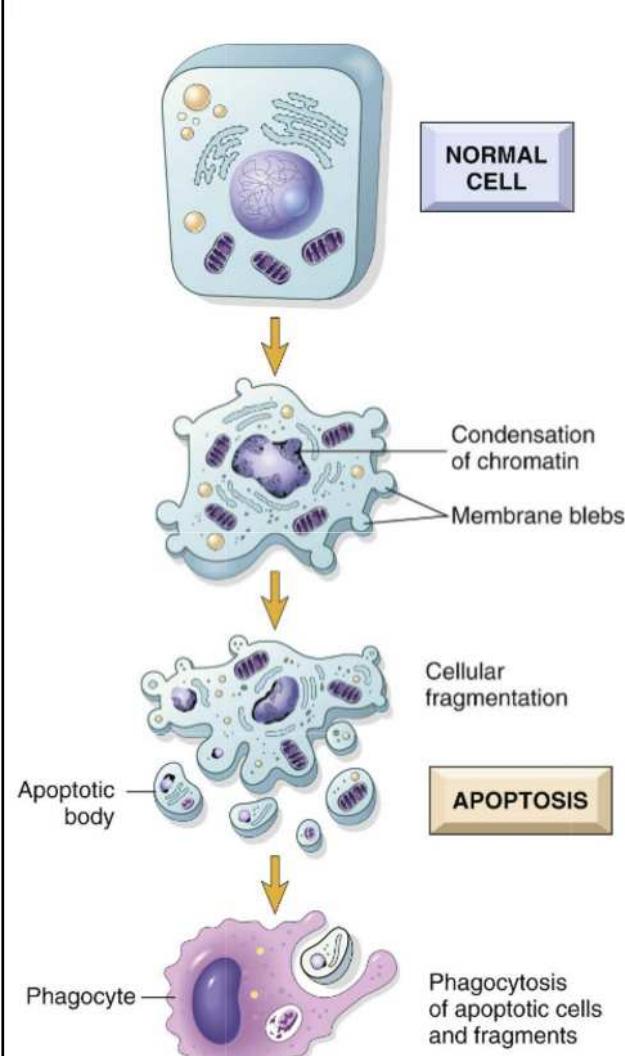
#### Atrophie post-obstruction d'un canal

(ex. sialolithiase et atrophie parotidienne)

libérer un calcul  
d'un glande  
salivaire



## 4.4.3 Morphologie de l'apoptose



1. Condensation de la cellule (autant d'organites mais entassés).

2. Condensation de la chromatine nucléaire.

3. Formation de bulles cytoplasmiques et de corps apoptotiques.

4. Phagocytose des corps apoptotiques habituellement par des macrophages.

petit débris foncés (organites condensés et noyau)

pas de réaction inflammatoire (pas de leucocytes/ neutrophiles sauf macrophages)



#### 4.4.3 Morphologie de l'apoptose

- **Rétrécissement de la cellule:** coloration plus rosée de la cellule colorée à l'hématoxyline-éosine due à une perte des ribosomes (ARN) et une dénaturation des protéines.
- **Condensation/fragmentation du noyau**
- **Formation de multiples cloques** («blebs») membranaires puis de corps apoptotiques
- **Phagocytose** des cellules apoptotiques et corps apoptotiques habituellement par des macrophages.

pas au microscope optique



#### 4.4.4.1 Mécanisme de l'apoptose - Généralités

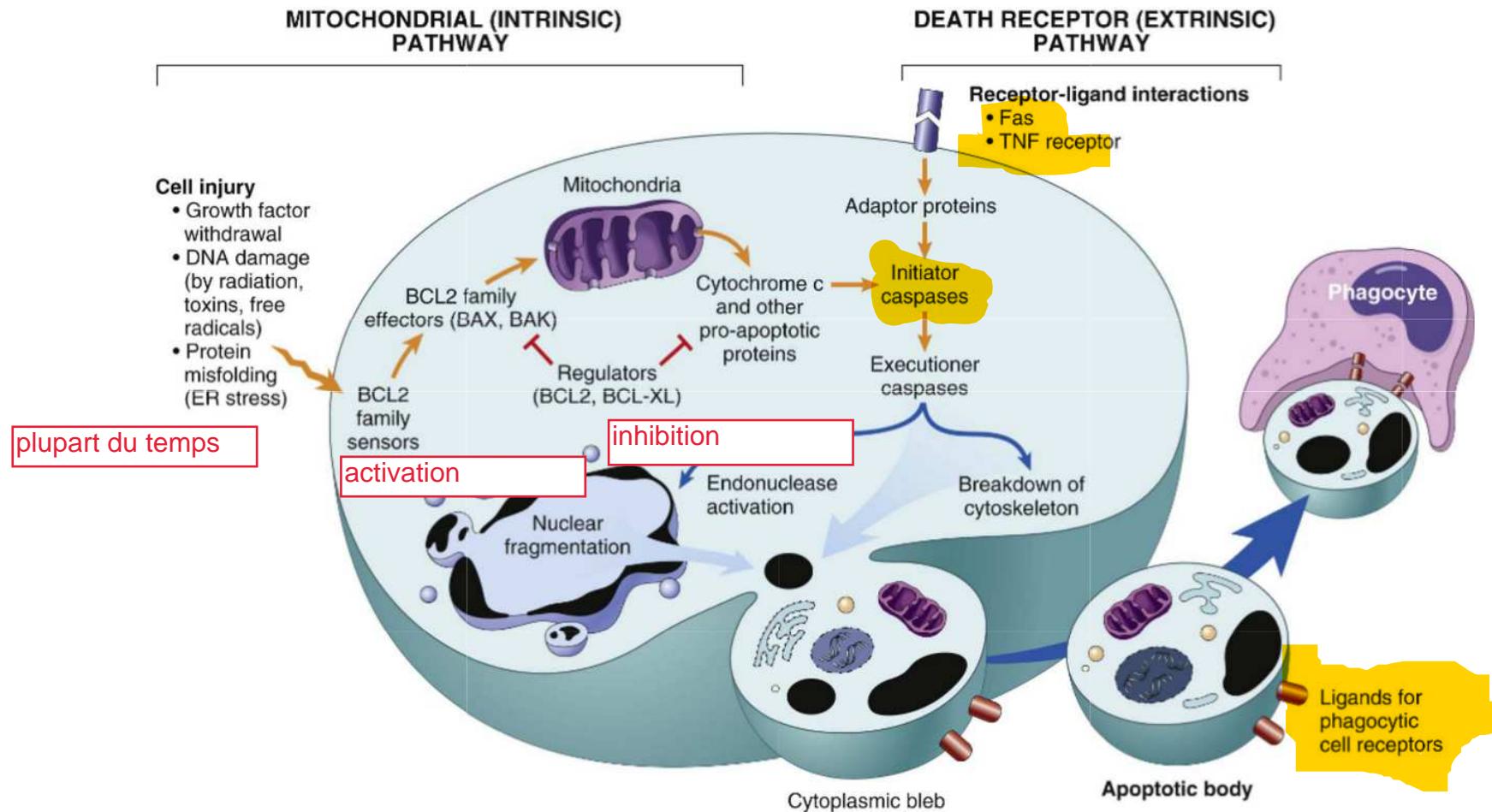
QUESTION A  
LEXAMEN  
CERTAIN

- L'apoptose est un mécanisme de mort cellulaire par lequel une cellule active un système enzymatique qui **dégrade** son **ADN** nucléaire et les protéines nucléaires et cytoplasmiques.
- La **membrane cellulaire demeure intacte** mais la cellule se désagrège en fragments appelés corps apoptotiques.
- Les corps apoptotiques sont reconnus par des phagocytes qui les digèrent mais aucune réaction inflammatoire n'est engendrée.
- L'apoptose se déroule en une **phase d'initiation** durant laquelle les caspases initiatrices sont activées par la voie intrinsèque (mitochondriale) ou la voie extrinsèque (via un récepteur membranaire) suivie d'une **phase d'exécution** où les caspases exécutrices exercent leurs actions sur le cytosquelette de la cellule et l'ADN dans le noyau pour entraîner la mort cellulaire.

2 phases  
L initiation:  
-récepteur à la cellule qui engage l'apoptose  
-voie mitochondriale  
  
Exécution:activation de la caspase 8



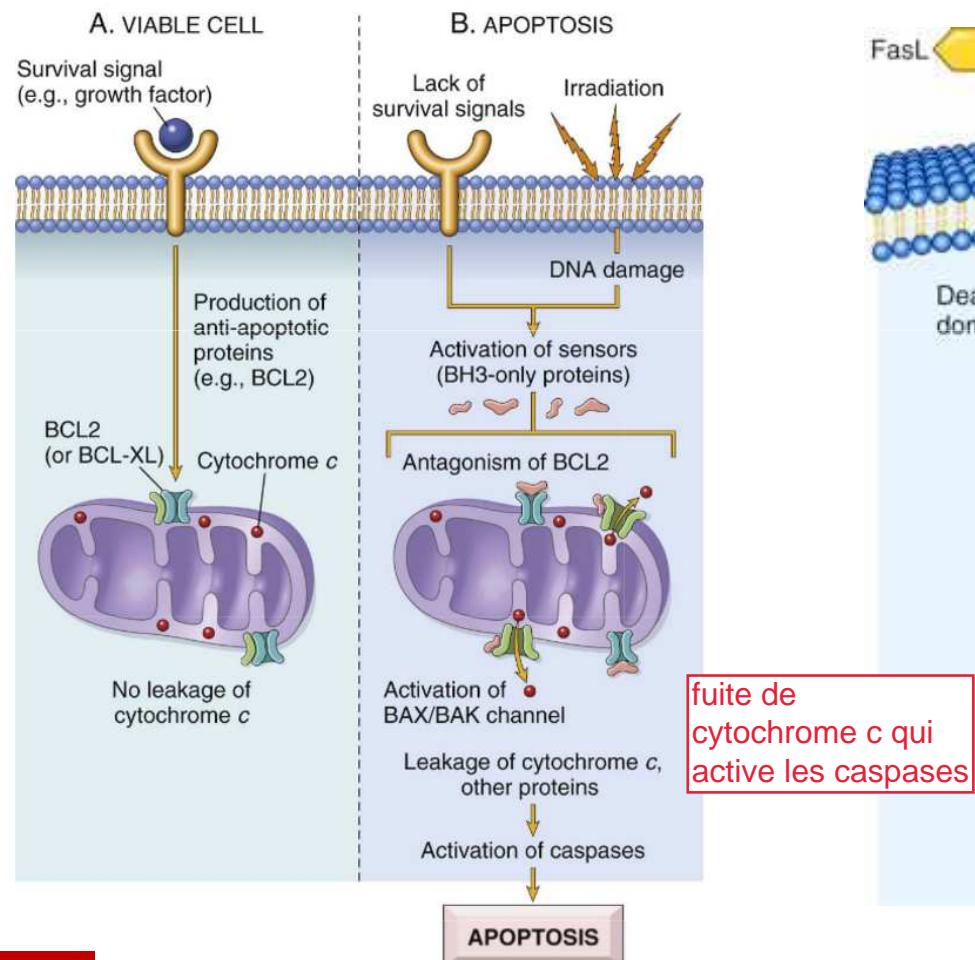
## 4.4.4.2-3 Initiation et d'exécution de l'apoptose



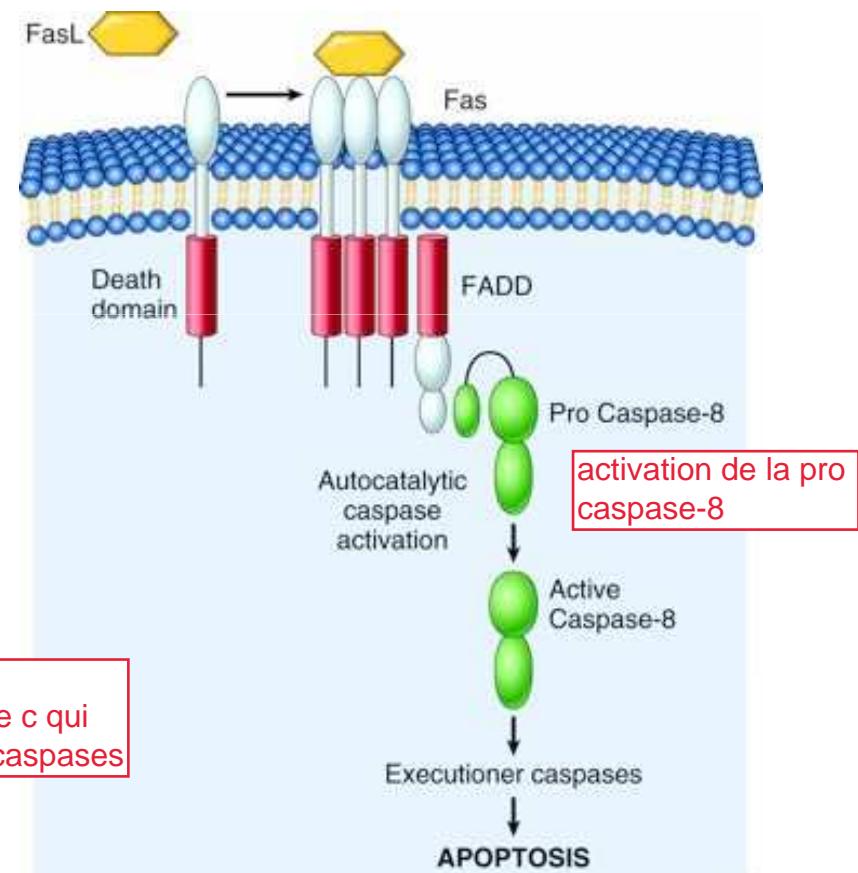


## 4.4.4.2 Phase d'initiation de l'apoptose

### Voie intrinsèque (mitochondriale)



### Voie extrinsèque (récepteurs)





## 5.1 Accumulations intracellulaires de substances

- Une des manifestations des changements métaboliques survenant dans les cellules est l'accumulation de 3 catégories de substances:

1. Un constituant cellulaire normal

- Lipides
- Protéines
- Glucides

2. Une substance anormale

- Exogène (ex. minéral, provenant d'un agent infectieux)
- Endogène (ex. produit de synthèse anormale)

provient pas des cellules

provient des cellules, mais de façon anormale

3. Un pigment

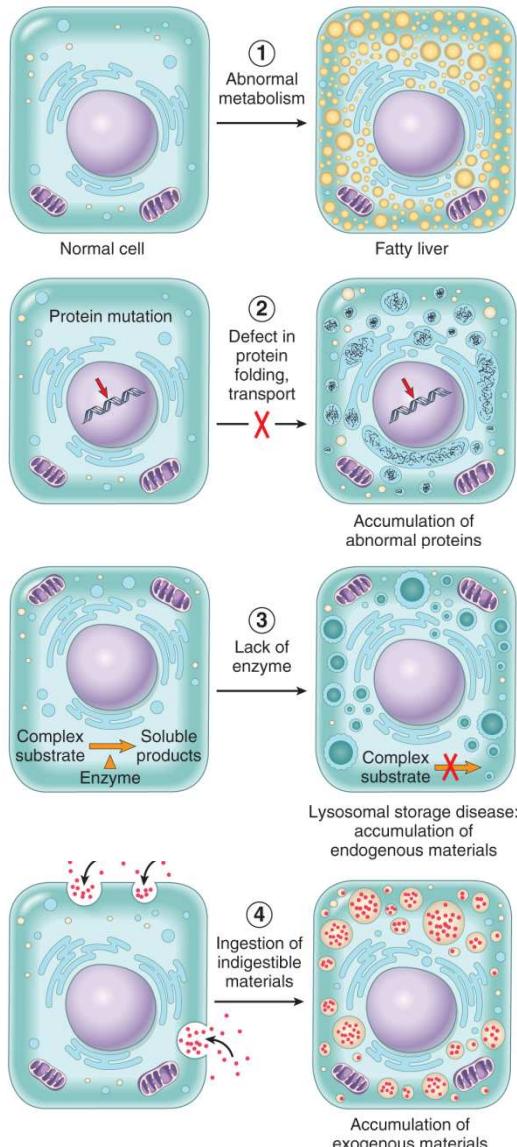
- Exogène (ex. charbon/anthracose)
- Endogène (ex. hémosidérine/fer)

genre fumée

accumulation problématique du fer de l'hémoglobine



## 5.2 Mécanismes de l'accumulation intracellulaire



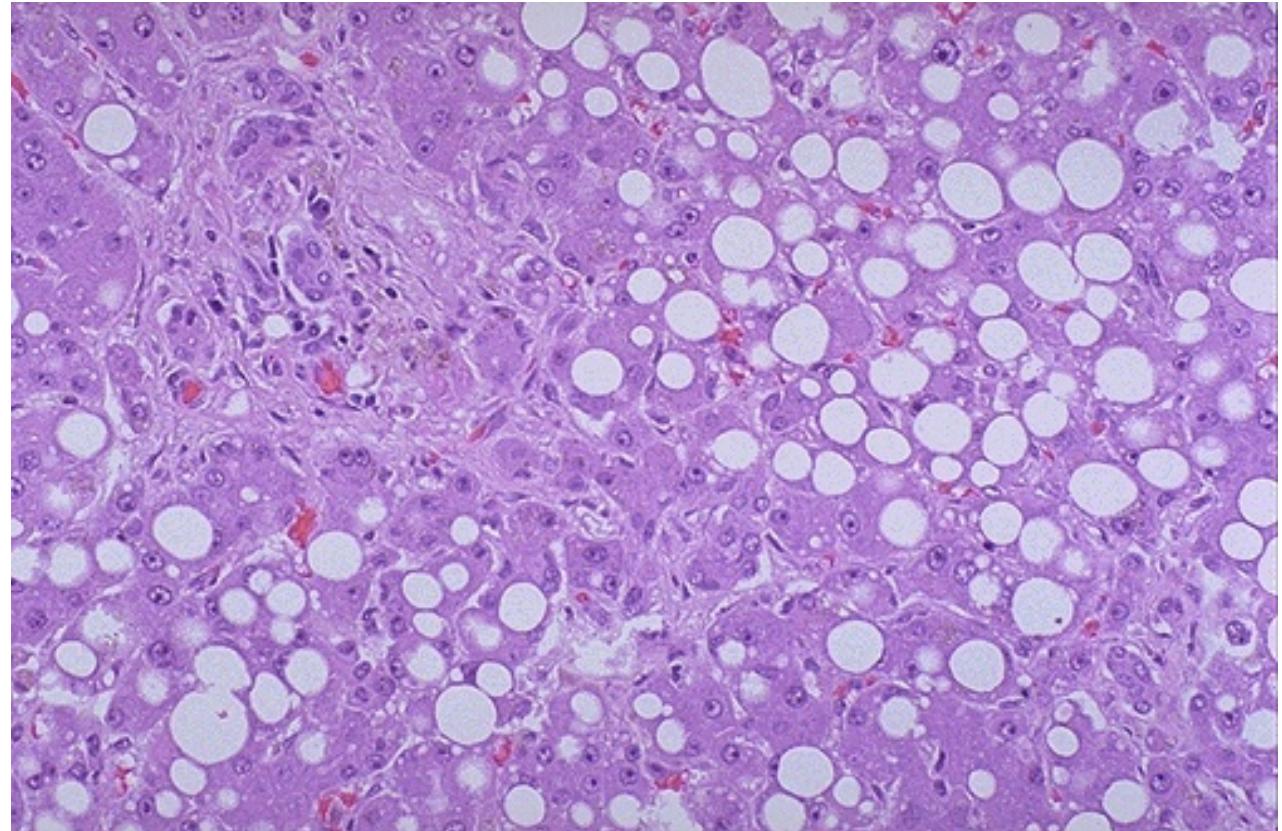
- 1. Métabolisme anormal.** Exportation inadéquate d'une substance normale dû à un anomalie des mécanismes d'enrobement ou du transport de ces substances (ex. stéatose hépatique) **métabolisme anormale, accumulation d'une substance**
- 2. Anomalie de structure/transport d'une protéine.** Accumulation d'une protéine anormale due à une mutation génétique ou d'une anomalie de sa configuration structurale ou touchant son transport ou sa sécrétion (ex. formes mutées d'α1-antitrypsine) **mutation génétique ou configuration**
- 3. Enzyme absente ou non-fonctionnelle.** Dégradation d'une substance normale mais trop complexe à éliminer si non métabolisée impossible en raison d'une déficience enzymatique (ex. maladies lysosomales).
- 4. Substance exogène indigestible.** La cellule n'a pas les enzymes pour dégrader la substance ou les mécanismes pour les exporter (ex. anthracose, silicose). **exemple gens qui font du sablage au sable, mine, fonderie**



## 5.3 Lipides: triglycérides (stéatose hépatique)



Couleur jaunâtre



Macro- et micro-vacuoles intra hépatocytaires

manifestation  
macroscopique:  
décoloration de  
l'organe

PAT-02

1

vacuole de graisse  
dans des cellules  
qui devrait pas en  
avoir

<https://webpath.med.utah.edu>

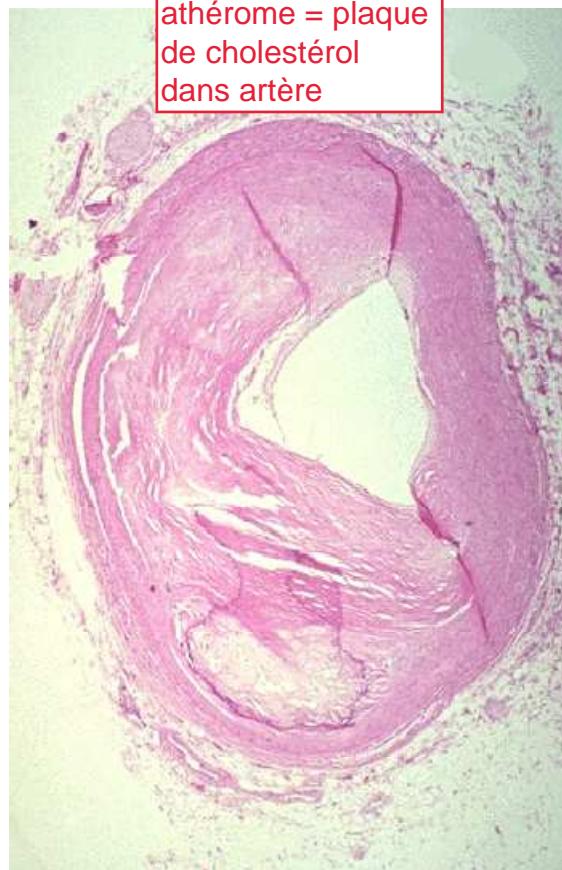
62



## 5.4 Lipides: cholestérol (athérosclérose coronarienne)



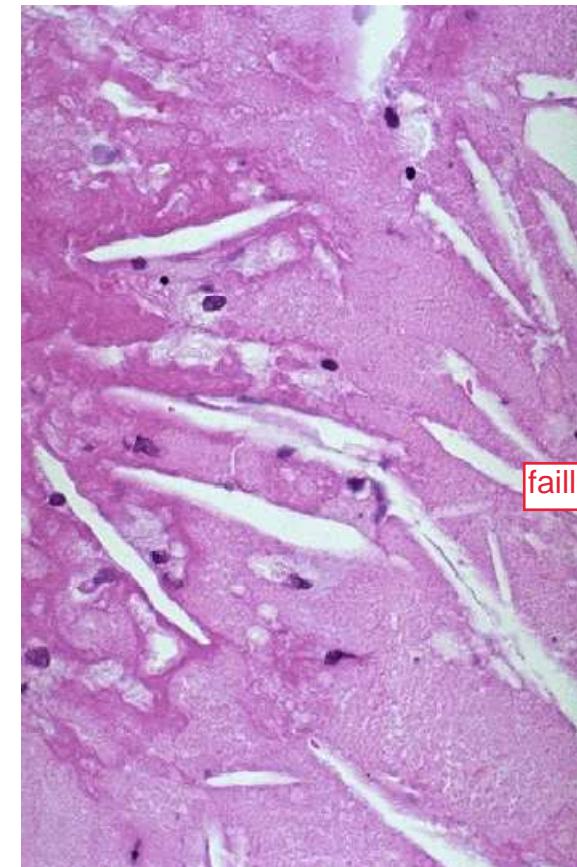
Macroscopie  
troncons d'artères



Microscopie

accumulation dans  
la paroi des  
vaisseaux (intima)  
de dépôts de  
cholestérol

utah.edu

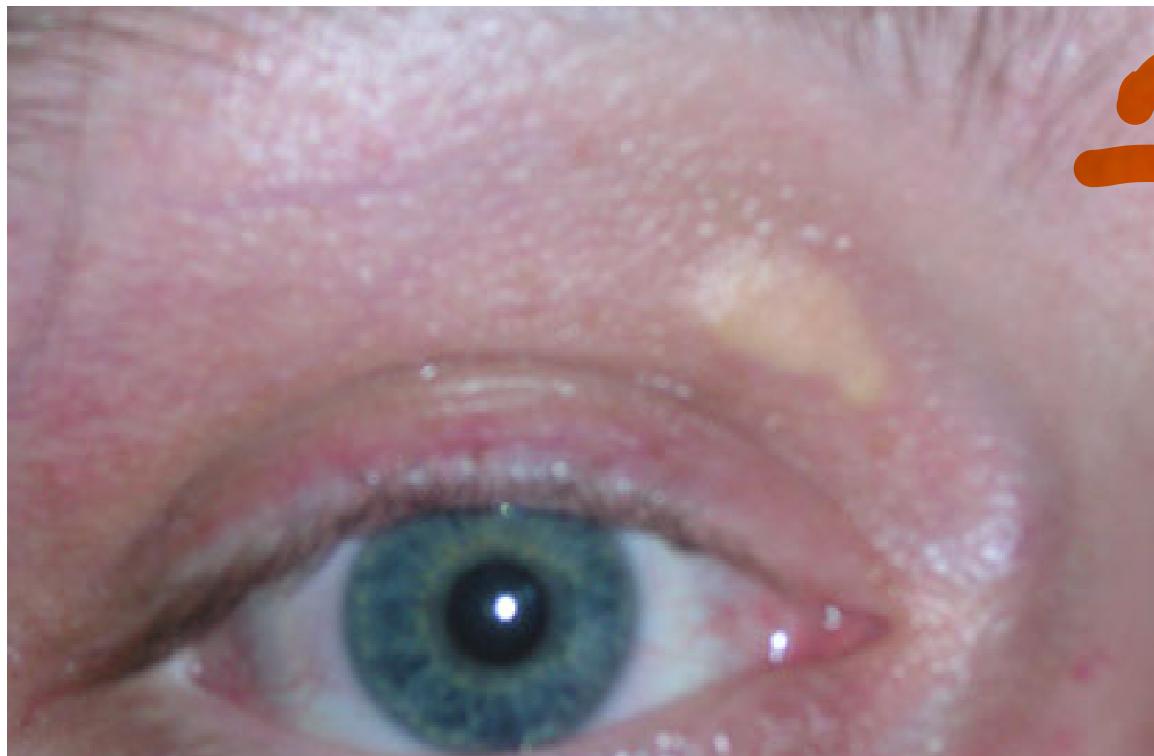


Histiocytes spumeux

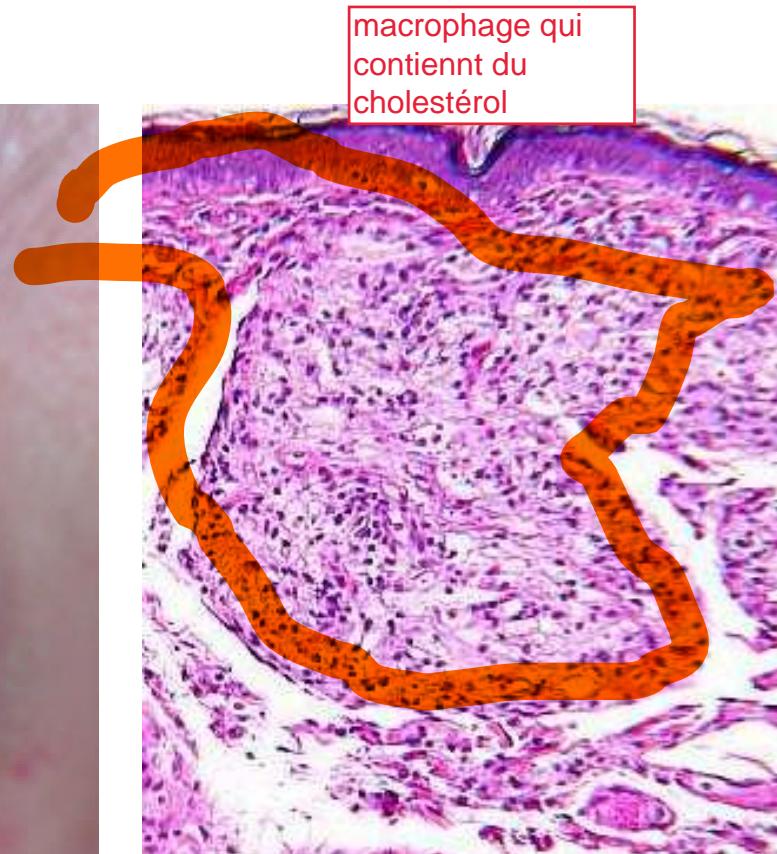
macrophage qui  
ont accumulé du  
cholestérol



## 5.4 Lipides: cholestérol (xanthélsama)



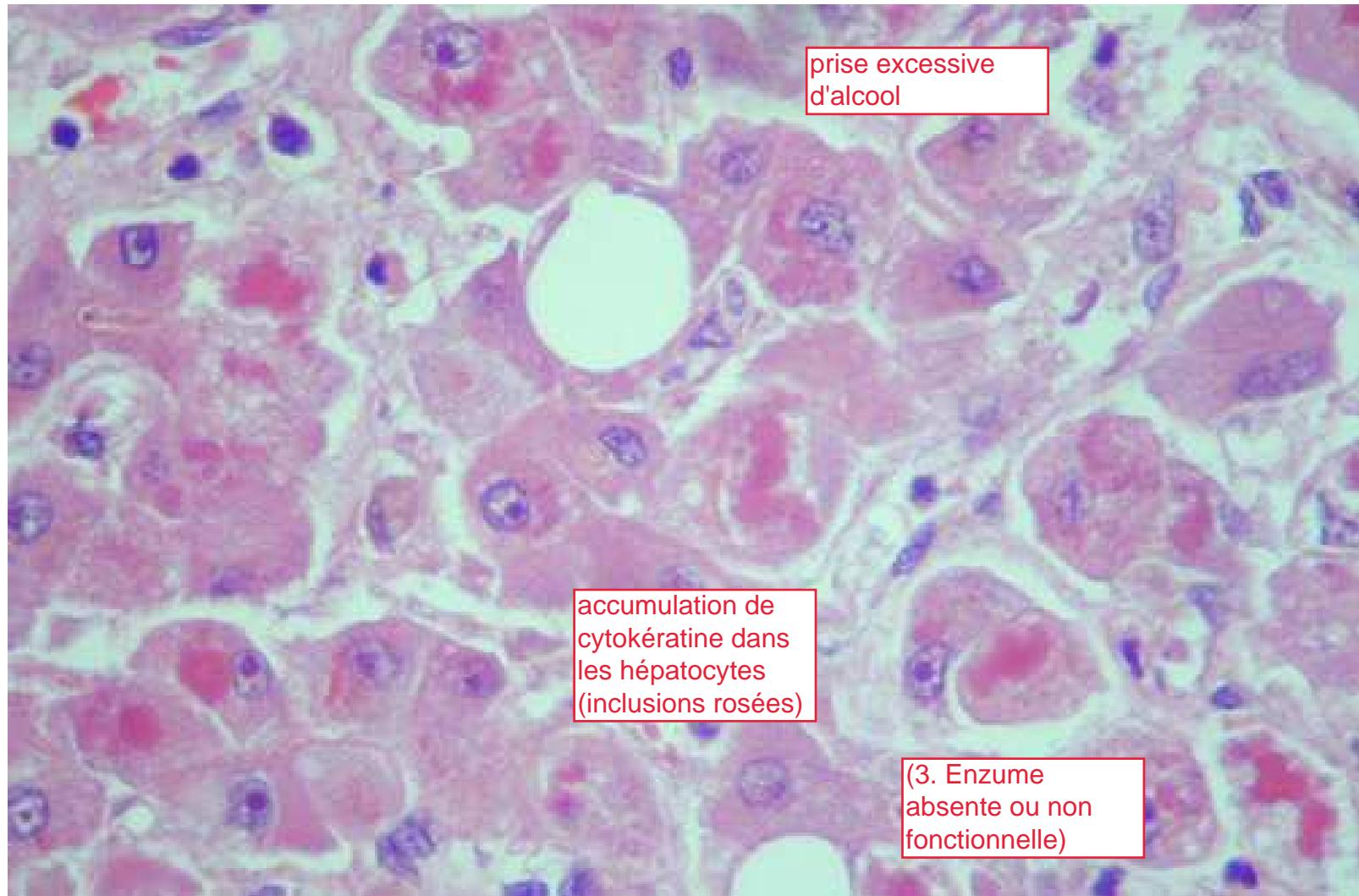
Tache palpébrale jaunâtre



Histiocytes spumeux



## 5.5 Protéines (corps de Mallory)



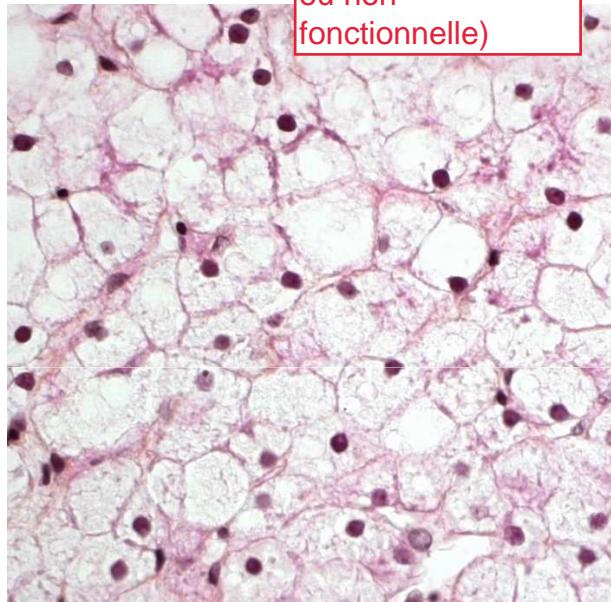
Dépôts intra hépatocytaires de kératine



## 5.6 Glycogène (glycogénose)

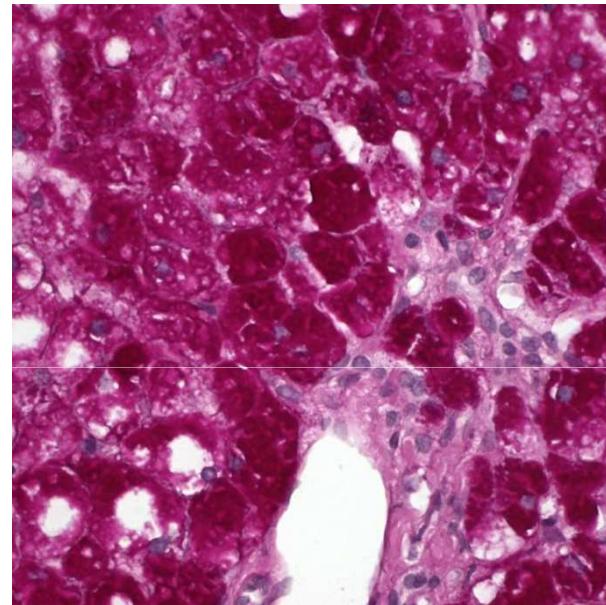
super rare

3. Enzyme absente  
ou non  
fonctionnelle



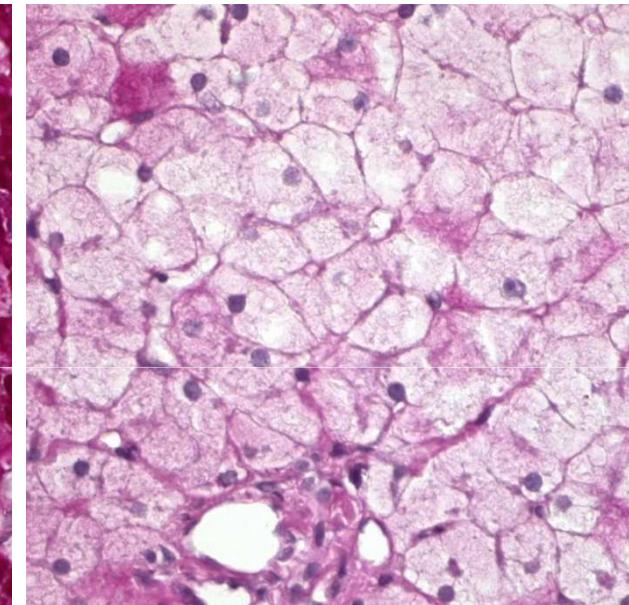
Hépatocytes  
(coloration HPS)

interruption du  
processus de  
métabolisation du  
glycogène  
(génétique),  
accumulation de  
glycogène



Hépatocytes  
(coloration PAS)

1ere coloration  
pour coloré en  
magenta le  
glycogène



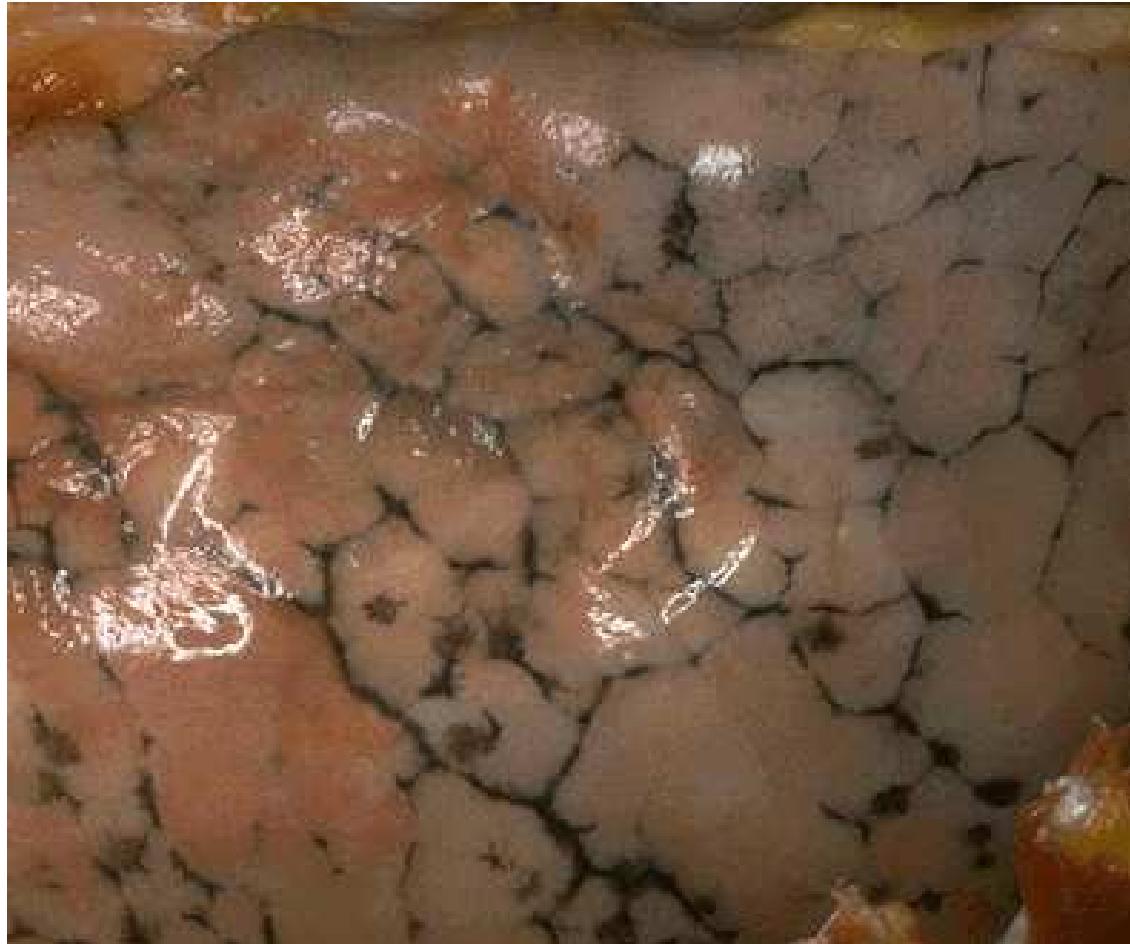
Hépatocytes  
(coloration PASD)

traitement (à la  
diastase) qui  
digère le  
glycogène (y'est pu  
là)



## 5.7 Pigments (charbon - anthracose)

(4. Substance exogène indigestible)

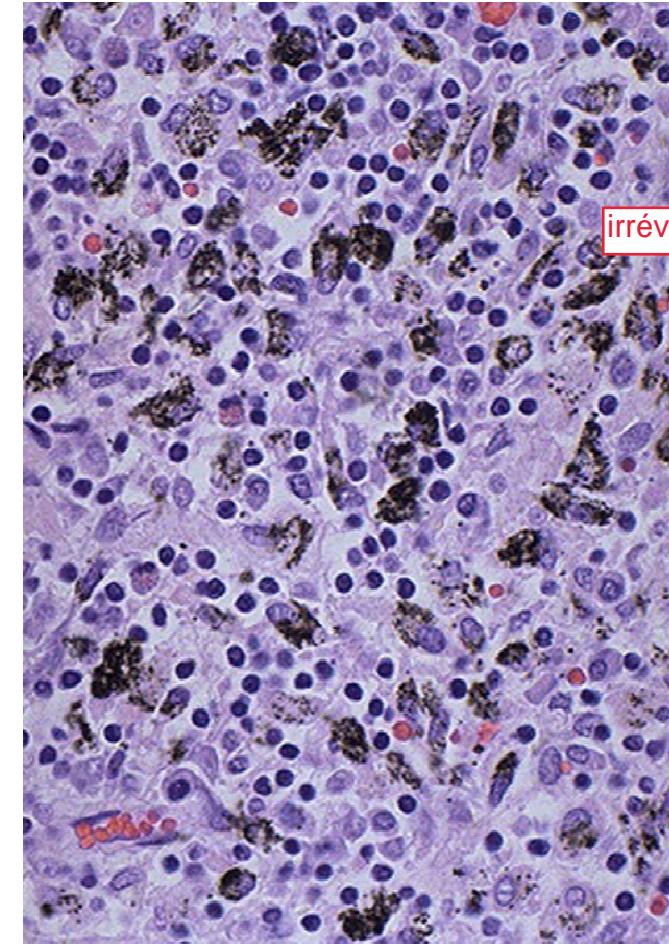


Poumon

noircissement du poumons pour les fumeurs

PAT-020

<https://webpath.med.utah.edu>



Macrophages (ganglion médiastin)

pigments noirâtre dans les ganglions lymphatiques

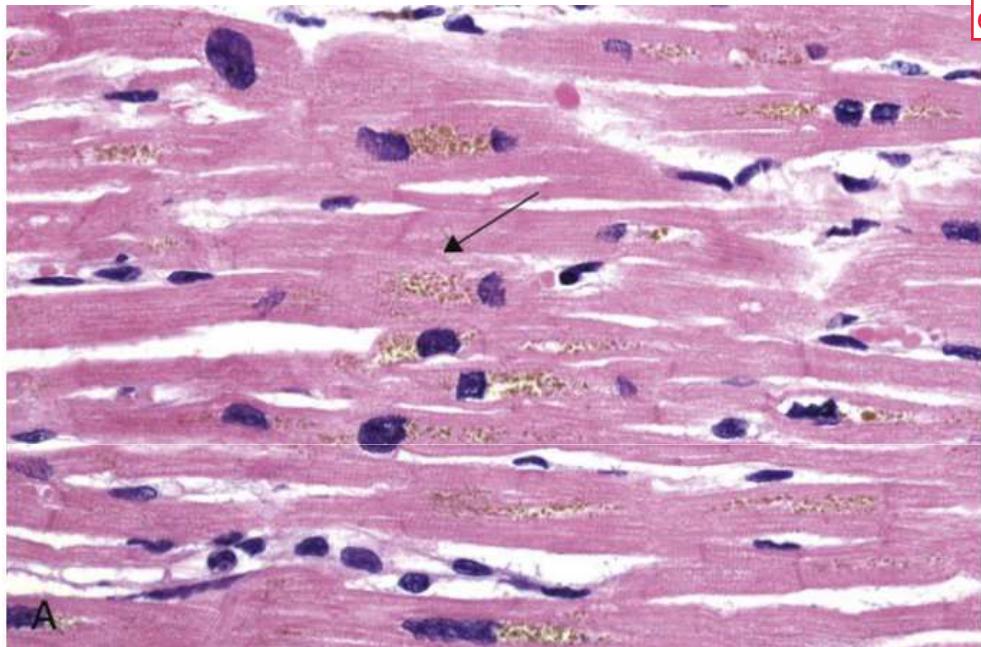
macrophage phagocyte les pigments, puis les amènent aux ganglions, mais peuvent pas s'en débarasser

irréversible

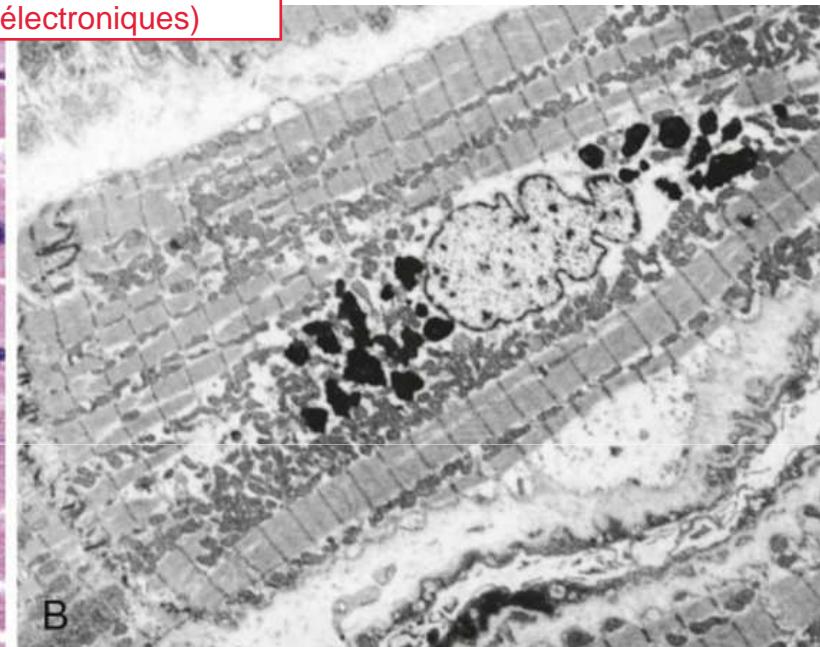


## 5.7 Pigments (lipofuchsine)

brun rougeâtre +  
lipide



pigments bruns  
autour des noyaux  
(noirs sur  
électroniques)



Cœur  
(microscopie conventionnelle)

Cœur  
(microscopie électronique)

protéines qui ne  
sont plus  
métabolisable

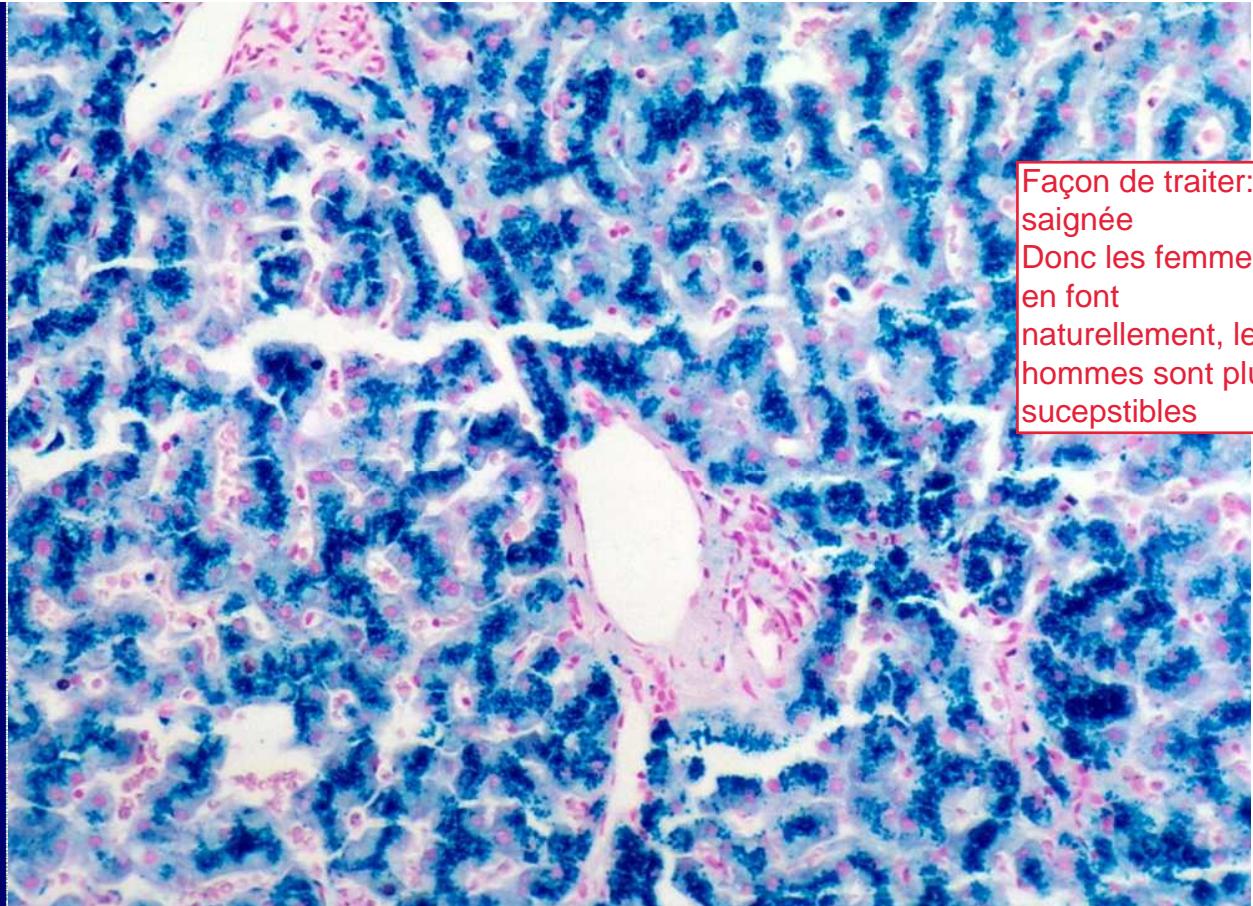


## 5.7 Pigments (fer - hémosidérine)

soudeur ->  
poumon devient  
rouge brique



Foie  
(Hémochromatose)



Foie (coloration au Bleu de Turnbull pour le fer)  
(Hémochromatose)



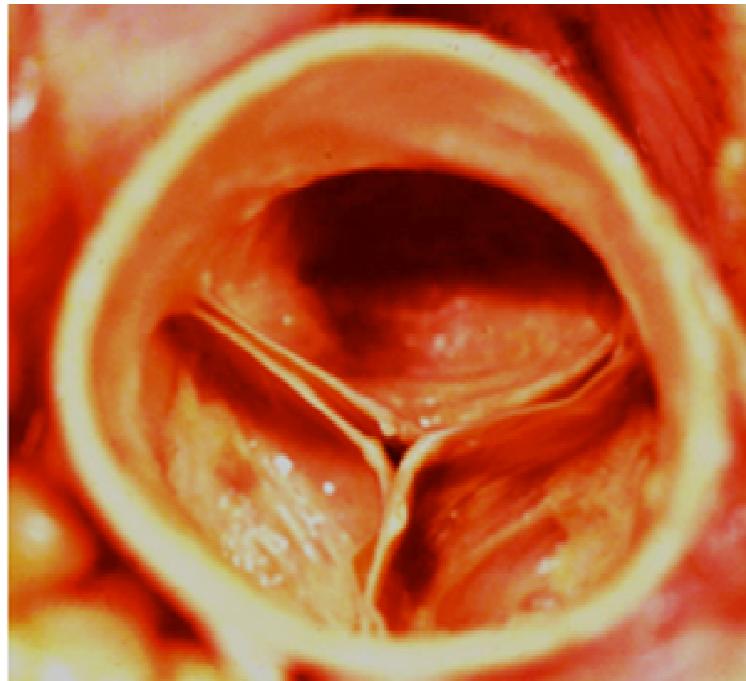
## 5.8 Calcification pathologique

- La calcification pathologique est un dépôt anormal de sels de calcium dans les tissus survenant dans diverses conditions pathologiques.
- Il y en a 2 types:
  1. **Calcification dystrophique** lorsque le processus se produit dans un tissu en nécrose malgré un métabolisme calcique normale et une calcémie normale.
  2. **Calcification métastatique** lorsque le processus survient dans un tissu normal mais chez un patient souffrant d'un état d'hypercalcémie.

pas la même chose que métastase!!



## 5.8.1 Calcification dystrophique



Valve aortique normale



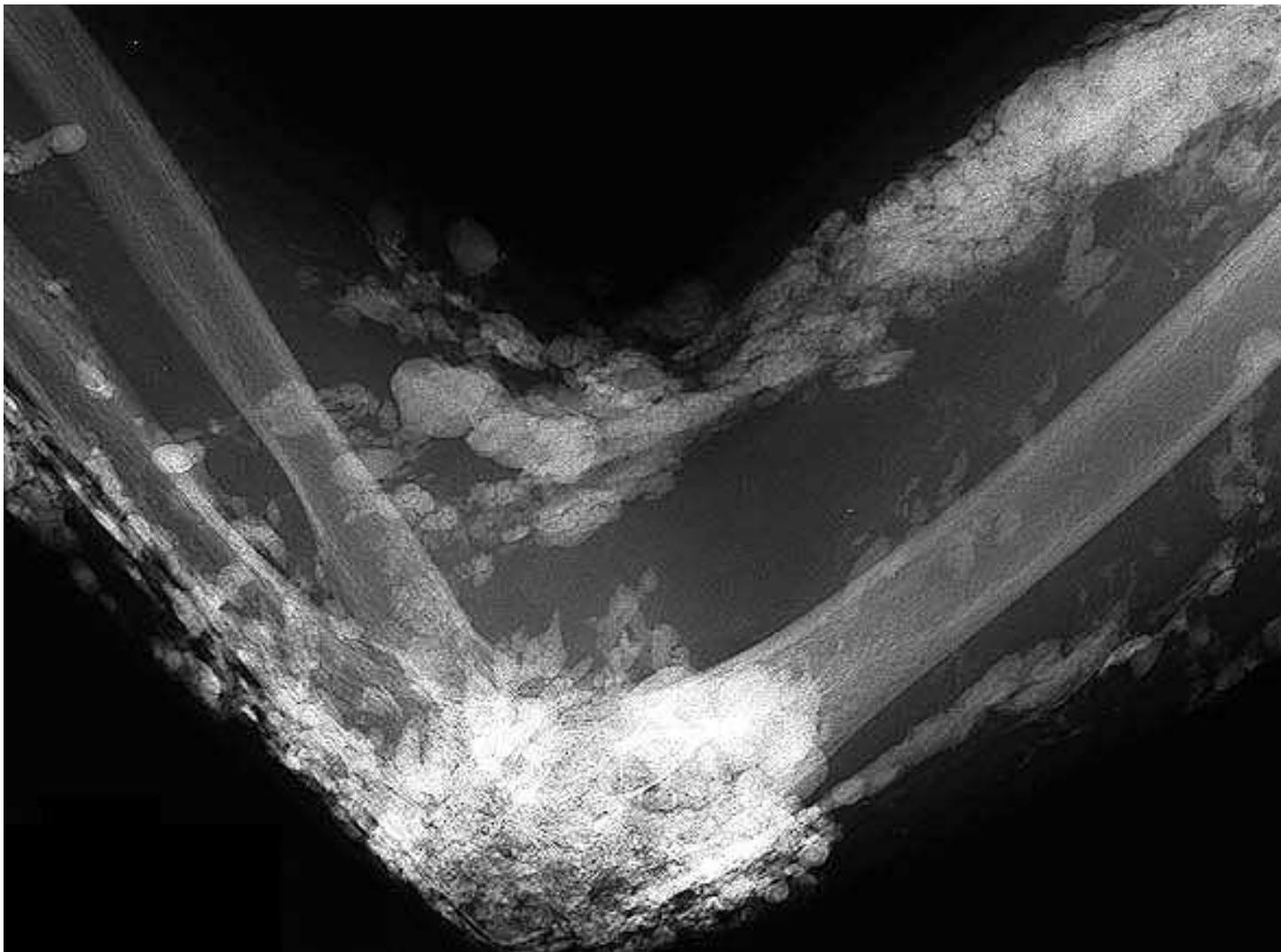
Valve aortique calcifiée

accumulation de calcium qui gène l'ouverture de la valve

hypotension, doit déterminer échographie quand opérer



## 5.8.2 Calcification métastatique



Tissus mous du bras



## 6.1 Vieillissement - Généralités

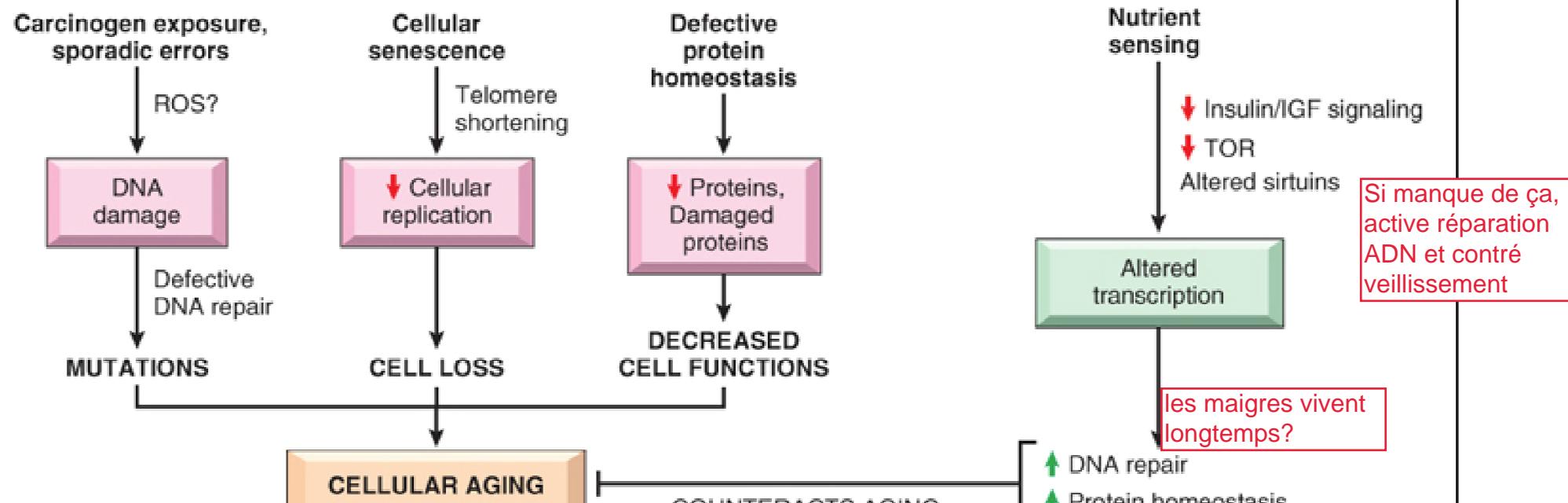
- L'être humain vieillit parce que ses cellules vieillissent.
- En général, les gens portent davantage attention aux effets cosmétiques du vieillissement mais on oublie que l'âge avancé est un facteur important dans le développement de maladies chroniques, des maladies cardio-vasculaires, de la maladie d'Alzheimer et du cancer.
- Les résultats de la recherche sur le vieillissement cellulaire démontrent qu'il est le résultat d'un déclin progressif des fonctions cellulaires et leur viabilité.
- Ceci serait dû à une exposition continue à des agents extérieurs responsables de dommages moléculaires et cellulaires progressifs.
- Par ailleurs, on sait que le vieillissement serait en partie contrôlé par certains gènes qui ont persisté pendant toute l'évolution, de la levure aux mammifères.



## 6.2 Mécanismes du vieillissement

1. Dommage à l'ADN
2. Diminution de la reproduction cellulaire
3. Défectuosité de l'homéostasie protéique
4. Dérangement dans la sensibilité aux nutriments

telomere, genre de vérification de la duplication. On en perd à chaque division pis mécanisme sécurité si on a pu assez de telomere





## 6.2.1 Dommage à l'ADN

- Au cours de la vie, l'ADN est constamment soumis à des agressions (agents chimiques, physiques et biologiques nocifs, présents dans l'environnement), radicaux libres.
- Il existe des mécanismes de réparation de l'ADN.
- Parfois, les dommages persistent et auront un impact sur les fonctions de la cellule.
- Certains syndromes du vieillissement sont associés à un défaut de réparation de l'ADN.



## 6.2.2 Diminution de la reproduction cellulaire

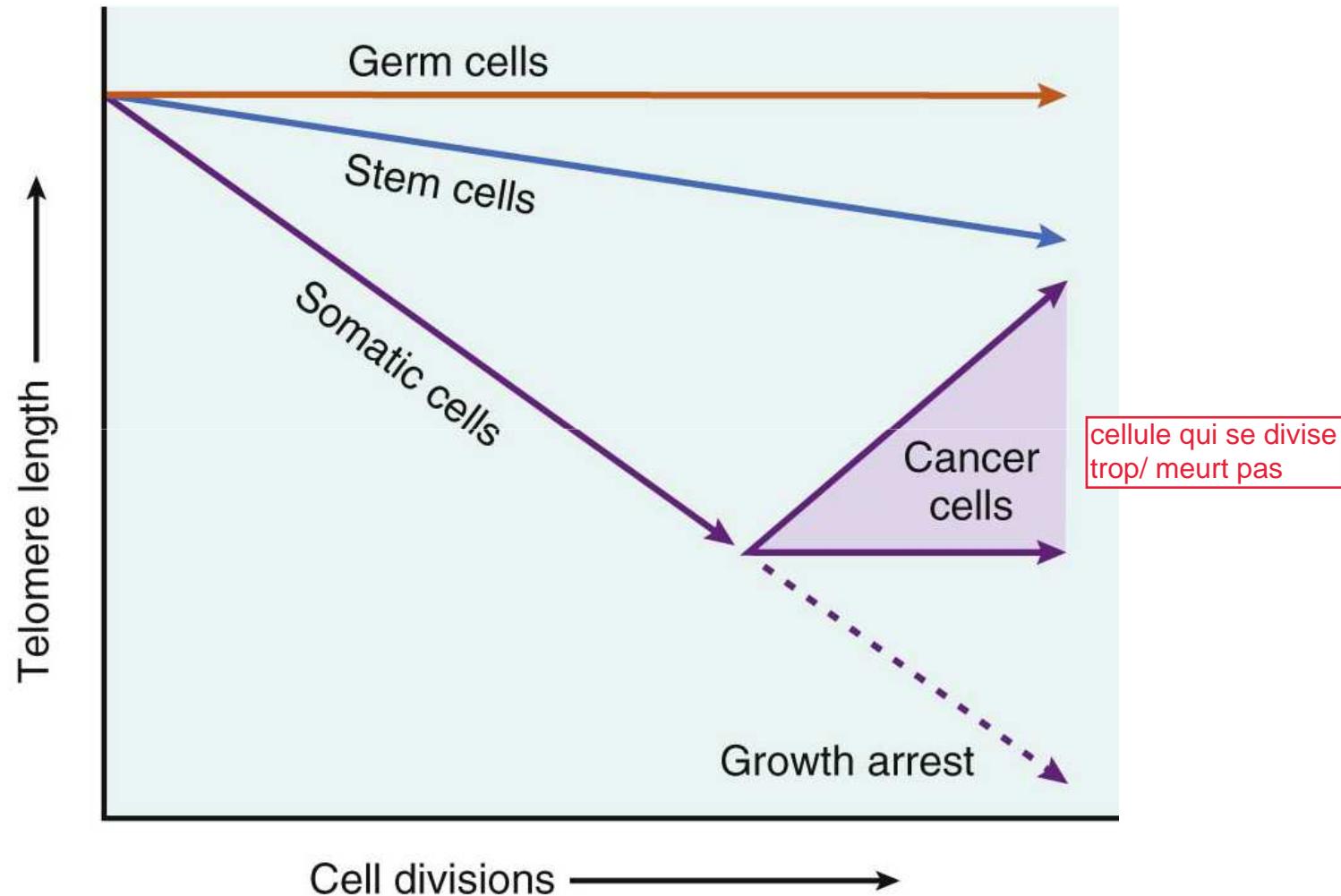
- Les cellules normales ont une capacité limitée de reproduction. Après un nombre fixe de divisions cellulaires, elles atteignent un état terminal sans capacité de division.
- Les télomères et la télomérase joueraient un rôle important.
  - Les télomères sont une répétition d'une séquence de nucléotides à l'extrémité des chromosomes. Leur rôle est **d'assurer la reproduction complète** de l'ADN et protéger les extrémités de la dégradation et de la fusion.
  - Lors de la reproduction d'une cellule somatique, une **portion des télomères n'est pas copiée**. Ainsi, à chaque division cellulaire, les télomères raccourcissent.
  - Éventuellement, le **raccourcissement des télomères** est vu comme un dommage à l'ADN ce qui se traduit par un **arrêt du cycle cellulaire**.
  - La **télomérase est une enzyme qui régénère les télomères**. Elle se trouve dans les cellules germinales, les cellules souches mais est **absente dans la majorité des cellules somatiques**.
- Le suppresseur de tumeur CDKN2A serait activé au cours du vieillissement. Il génère les protéines p16 et INK4a, qui contrôlent le passage de la phase G1 à la phase S gène du cycle cellulaire. Leur expression corrèle avec l'âge chez l'humain et la souris.

varie selon  
souches, labiles et  
permanentes

cancer qui dise au  
télomérase  
d'arrêter ou de  
continuer de  
fonctionner



## 6.2.2 Diminution de la reproduction cellulaire





## 6.2.3 Défectuosité de l'homéostasie protéique

- Avec l'âge, on observe une diminution de la capacité à produire des protéines, une diminution de l'activité des chaperonnes, protéines essentielles pour le l'obtention d'un structure tridimensionnelle normale des protéines et une diminution de l'activité des protéases pouvant dégrader les protéines endommagées ou ayant structure tridimensionnelle anormale.
- Les protéines s'accumulent donc dans la cellule, ce qui envoie un signal d'apoptose.



## 6.2.4 Dérangement dans la sensibilité aux nutriments

- La restriction calorique augmente la longévité en diminuant la signalisation IGF-1 et en augmentant les siruines. Ensemble, ces changements augmenteraient la capacité de réparation de l'ADN, de maintenir l'homéostasie protéique, de réduire l'apoptose, d'amenuiser les effets des radicaux libres et donc favoriseraient un ralentissement du vieillissement.

**Merci de votre attention**