

UNIVERSITE D'ALGER
INSTITUT DES SCIENCES MEDICALES
DEPARTEMENT DE MEDECINE DENTAIRE

PATHOLOGIE DES SUBSTANCES INTERCELLULAIRES

POLYCOPIE

Pr Ayed BELARBI

2024 - 2025

PATHOLOGIE DES SUBSTANCES INTERCELLULAIRES

A/ L'œdème :

1. Définition :

L'œdème est caractérisé par l'augmentation pathologique des liquides Interstitiels. Les autres secteurs de répartition de l'eau dans l'organisme peuvent rester normaux ou être modifiés : augmentation ou diminution de la masse sanguine, hyperhydratation ou déshydratation cellulaire.

2. Rappel :

Répartition normale des volumes liquidiens dans l'organisme :

L'eau totale représente 60% du poids du corps. Elle se décompose en deux secteurs Intracellulaire et extracellulaire, répondant respectivement à 40% et 20% du poids du corps. L'eau extracellulaire se répartit en volume sanguin et en liquides interstitiels. Les liquides interstitiels représentent les $\frac{3}{4}$ de l'eau extracellulaire, soit 15% du poids du corps.

3. Aspects morphologiques de l'œdème

- Aspect macroscopique

L'œdème peut intéresser tous les tissus : le tissu cutané (qui garde alors l'empreinte d'undigital : signe du godet), les organes qui sont augmentés de taille, pâles, translucides, laissant échapper à la coupe un liquide incolore ou rosé. Dans les cavités, l'œdème réalise des épanchements liquidiens (ascite, hydrothorax....). Un œdème généralisé est un anasarque.

- Aspect microscopique

Les éléments fibrillaires et cellulaires sont écartés les uns des autres par une substance intercellulaire, abondante, faiblement éosinophile.

4. Physiopathologie

L'équilibre des échanges entre les secteurs intra vasculaire et interstitiel dépend de Quatre facteurs :

La pression hydrostatique

La pression oncotique liée à la concentration des protéines (en particulier l'albumine) dans le sang et les liquides interstitiels

La pression osmotique développée de part et d'autre de la paroi capillaire par les électrolytes (le sodium en particulier)

La perméabilité capillaire liée à l'intégrité structurale et fonctionnelle de la paroi vasculaire.

a) Œdèmes par augmentation de la perméabilité capillaire

La plupart sont d'origine inflammatoire. Lors de la première phase de l'inflammation aiguë (vasculo-exsudative), une congestion active due à l'action des médiateurs de l'inflammation sur la musculature des vaisseaux de l'unité fonctionnelle capillaire s'associe à une modification de la barrière endothéliale. Les liquides extravasés dans les espaces interstitiels, riches en protéines (exsudat), entraînent une élévation de la pression oncotique interstitielle et augmentent les mouvements liquidiens du sang vers les espaces interstitiels. L'hyperperméabilité capillaire joue un rôle essentiel dans les lésions toxiques et anoxiques.

b) Œdème par modification de la pression dans la microcirculation

Une congestion passive entraîne une augmentation de la pression hydrostatique dans les veines de drainage et entraîne un œdème : œdème aigu du poumon de l'insuffisance cardiaque gauche, œdème des membres inférieurs et foie « cardiaque » de l'insuffisance cardiaque globale.

c) Œdème par hypo protidémie

La baisse de la pression oncotique entraîne une extravasation liquidienne supérieure à la normale sur le versant artériel du lit capillaire et une rentrée liquidienne inférieure à la normale sur le versant veineux. L'œdème qui en résulte est le plus souvent important et généralisé. Il s'observe en cas de :

- Carence d'apport (dénutrition)
- Diminution de la synthèse hépatique d'albumine (insuffisance hépatique)
- Déperdition protéique marquée (syndrome néphrotique, entéropathie exsudative)

d) Œdème par rétention hydro sodée

La réabsorption hydro sodée par les tubes rénaux, capitale au maintien de l'équilibre de l'eau et des électrolytes de l'organisme, dépend de facteurs hémodynamiques et de

deux hormones :

- Aldostérone et hormone antidiurétique.
- Des désordres endocriniens (hyperaldostéronisme) ou rénaux peuvent entraîner une rétention hydrosodée, responsable d'oedème habituellement généralisé.

B/ LES FIBROSES

I. Introduction

La fibrose est une lésion élémentaire du tissu conjonctif, définie par l'augmentation d'un ou de plusieurs des constituants fibrillaires de la matrice extracellulaire. Etymologiquement, le terme de sclérose est un terme macroscopique traduisant une impression tactile de dureté. Le terme de fibrose est plus spécifiquement réservé aux lésions histologiques correspondantes. En pratique, les deux termes sont actuellement utilisés indifféremment. Relevant d'étiologies diverses, habituellement irréversible, la fibrose est l'une des lésions les plus couramment observées en anatomie pathologique. Son importance réside dans son retentissement sur l'architecture des tissus atteints et ses conséquences éventuelles sur la fonction des organes lésés. L'intérêt porté à la dynamique des lésions fibrotiques, leurs mécanismes et leur régulation, a été réactualisé par la perspective de thérapies antifibrosantes.

II. Rappels :

Composition du tissu conjonctif normal - régulation de la formation de la MEC.

La plupart des scléroses sont d'origine inflammatoire dont elles caractérisent le stade chronique. On les désigne également par le terme de scléroses « cicatricielles ». Plus rarement, d'autres fibroses, dites « dystrophiques ou réactionnelles » sont secondaires à des troubles vasculaires ou métaboliques.

a) Fibrose et inflammation

Exemple de la cicatrisation (développé dans le cours sur l'inflammation)

Le phénomène de cicatrisation se compose de différentes étapes :

- Une phase de néo angiogenèse, initiée et régulée notamment des facteurs de croissance FGF et VEGF (vascular endothelial growth factor). Elle se caractérise par la formation de néo vaisseaux, à partir des vaisseaux préexistants au pourtour du foyer inflammatoire. Ces vaisseaux colonisent progressivement le tissu et s'anastomosent pour constituer un réseau capillaire dense. La vascularisation du foyer inflammatoire permet l'afflux de cellules (polynucléaires et monocytes), l'apport de substances

nutritives et d'oxygène nécessaires à la multiplication des fibroblastes, l'apport et le dépôt de substances protéiques (fibrine, fibronectine).

- Une phase de prolifération fibroblastique et de synthèse des constituants de la matrice extracellulaire. Les fibroblastes présents au sein du tissu lésé et les fibroblastes qui migrent des tissus sains voisins (migration favorisée par les TGF et PDGF platelet derived growth factor ainsi que par la fibronectine) se multiplient activement sous l'action de différents facteurs, dont les cytokines « pro-inflammatoires » (IL-1 et TNF) et des facteurs de croissance (FGF, PDGF).

Les mécanismes de régulation responsable de l'arrêt de la migration et de la multiplication des fibroblastes restent mal connus. Néanmoins, les phénomènes d'inhibition de contact semblent jouer un rôle primordial. Au cours de la phase de synthèse, les fibroblastes élaborent les différents constituants de la matrice extracellulaire du tissu de réparation : des glycosaminoglycanes, du collagène immature de type III, de la fibronectine. Ce tissu conjonctif immature présente initialement une architecture très désorganisée, les fibres conjonctives se disposant de manière anarchique. Lorsque l'agression entraîne une brèche tissulaire ou une perte de substance, des myofibroblastes apparaissent au sein du foyer inflammatoire. Ces cellules présentent à la fois des caractéristiques communes aux fibroblastes et aux cellules musculaires lisses. Leur cytoplasme contient des fibres d'actine et de myosine leur conférant des propriétés de contractilité participant ainsi à la rétraction du tissu de granulation et au rapprochement des bords de la plaie.

- une phase d'afflux de cellules macrophagiques : les macrophages et les polynucléaires participent à la déterision du foyer inflammatoire.

- Une phase de lymphoangiogénèse. Calquée sur la phase de néo angiogénèse, elle permet le drainage lymphatique du blastème de régénération.

- Une phase d'innervation : les fibres nerveuses situées à la périphérie du foyer inflammatoire colonisent le blastème de régénération quelques jours après la phase de néo angiogénèse ensuivant le trajet des anses capillaires, et participent à l'innervation sensitive du bourgeon charnu. La maturation du tissu de régénération est caractérisée par le remodelage de la MEC : diminution progressive de la fibronectine, synthèse des différents types de protéoglycanes, dégradation du collagène de type III qui est remplacé par du collagène de type I. Les fibres de collagène s'orientent alors selon un axe défini suivant les lignes de plus grande tension. Il s'y associe une atrophie des néo capillaires et une régénération épithéliale. « L'évolution » d'une fibrose dépend :

- de l'organisme siège de la réaction inflammatoire (âge du sujet, état nutritionnel, état immunitaire)
- de la nature de l'agression
- la nature du tissu lésé et la taille du foyer inflammatoire
- des défauts de déterision du foyer inflammatoire : ils peuvent s'observer au cours

des agressions prolongées, du fait d'agents agresseurs nombreux, difficiles à éradiquer, lorsque la vascularisation et le drainage lymphatique sont insuffisants.

Cas particulier : le stroma des cancers

Le stroma des cancers est « l'ensemble des formations cellulaires et extracellulaires accompagnant les cellules cancéreuses pour réaliser une tumeur ». Dans cet ensemble on distingue la néo angiogenèse, les infiltrats cellulaires et la « desmoplasie » qui résulte de la formation en excès du tissu conjonctif au contact de la tumeur. La formation de cette matrice scléreuse (squirrhe du sein, Hodgkin scléro-nodulaire) participe à la fois des propriétés des cellules tumorales et d'éléments inflammatoires contingents.

b) Les scléroses non inflammatoires

Les causes vasculaires sont les plus fréquentes. Les hypoxies chroniques d'origine artérielle ou veineuse entraînent une atrophie du parenchyme atteint associée à une fibrose. Les stases lymphatiques peuvent également s'accompagner de sclérose. Les fibroses observées au cours de l'évolution des troubles ischémiques aigus sont secondaires au processus inflammatoire déclenché par la nécrose. Les deux phénomènes peuvent, en pratique, s'intriquer au cours du temps. On observe également des lésions de sclérose dans certains troubles endocriniens ou métaboliques. Leur déterminisme est vraisemblablement plurifactoriel : toxicité directe de certains métabolites, anomalies de la régulation de la croissance cellulaire et de l'organisation tissulaire. Des lésions de fibrose sont fréquemment observées au cours du vieillissement (sclérose élastique du derme).

III - Aspects morphologiques

1. Les fibroses collagènes

- Macroscopiquement, la lésion de sclérose collagène est une lésion de consistance ferme ou dure, dont la coloration tranche avec celle du tissu de voisinage. Elle apparaît d'abord sous forme de plaques fermes, parfois un peu élastiques, de couleur jaune grisâtre, légèrement translucides, puis ultérieurement sous forme d'une lésion franchement dure, blanchâtre et nacré, correspondant respectivement à une sclérose jeune puis vieillie.

- En microscopie optique, les fibres collagènes forment des faisceaux plus ou moins volumineux, plus ou moins abondants selon l'organe considéré, constitués d'un

nombre variable de fibres élémentaires non anastomosées, grêles. Visibles en coloration standard (HE), ces faisceaux peuvent être révélés de façon plus spécifique par la coloration au safran ou les colorations au trichrome. En lumière polarisée, les fibres collagènes sont réfringentes.

Les modifications observées macroscopiquement entre une fibrose jeune et « vieillie » se traduisent, au plan histologique, par l'augmentation progressive de fibres collagènes au sein de la lésion, et parallèlement à la diminution de la quantité de substance fondamentale et à la raréfaction des cellules et des structures.

- En microscopie électronique, l'identification du collagène repose sur une striation caractéristique de 67 nm de périodicité, due à l'agencement particulier des molécules de collagène. Au plan ultra structural, les fibres collagènes normales et les fibres constituant la sclérose sont identiques.

Evolution

La sclérose collagène est une lésion habituellement irréversible, susceptible de se modifier.

- Hyalinisation

- Imprégnation : elle est définie par la présence dans la matrice extracellulaire de produits qui en sont normalement absents : imprégnation calcaire (plaques calcaires en « os de seiche » des pachypleurites), imprégnation ferrique (pigment hémossidéринique d'un foyer hémorragique cicatriciel).

- Métaplasie osseuse, cartilagineuse.

2. La sclérose élastique ou sclérose élastogène.

Elle concerne les organes riches en ce type de fibres à l'état normal : peau (sclérose élastique du derme).

IV / Conséquences de la fibrose

a) Retentissement sur l'architecture tissulaire

La trame conjonctive est la base de l'architecture d'un tissu sur laquelle peut retentir toute lésion du tissu conjonctif. Les fibroses systématisées accentuent la charpente conjonctive normale d'un tissu, respectant l'architecture d'ensemble du tissu.

Les fibroses mutilantes détruisent l'architecture tissulaire normale ; elles peuvent se réaliser d'emblée, à la suite d'une destruction tissulaire (fibrose de remplacement après mutilation préalable) ou représenter l'aboutissement d'une fibrose très intense. Selon le volume, on distingue :

- des scléroses hypertrophiques : cicatrice chéloïde, épulis

- des scléroses atrophiques plus fréquemment : gingivite atrophique

b) Retentissement sur les organes

Les conséquences de la fibrose au niveau d'un organe sont fonction de :

- l'étendue de la fibrose (localisée : séquelle d'un abcès par exemple, ou diffuse :
- sa répartition topographique (systématisée ou non),
- l'organe en cause.

La gravité d'une fibrose dépend des troubles fonctionnels qu'elle engendre. Certaines modifications n'ont pas de retentissement sur la fonction de l'organe atteint.

Cependant dans de nombreux cas, la fibrose compromet le pronostic fonctionnel par le biais de trois mécanismes :

- modifications de la structure de l'organe :
- la fibrose remplace le parenchyme fonctionnel par un tissu cicatriciel non fonctionnel
- la fibrose peut réaliser un obstacle anatomique extrinsèque ou intrinsèque

C/ Amyloses et substance amyloïde

1. Généralités

Les amyloses regroupent un ensemble de maladies disparates dont le seul point commun est la présence de dépôts extracellulaires d'un matériel protéique fibrillaire aux affinités tissulaires spécifiques : la substance amyloïde.

Si les différentes formes anatomo-cliniques d'amyloses se distinguent selon les circonstances étiologiques (primitives ou secondaires) ou selon le mode de distribution, la classification des amyloses est basée sur la nature biochimique des substances amyloïdes.

2. Caractéristiques biochimiques de la substance amyloïde

L'analyse biochimique de la substance amyloïde montre qu'elle est constituée pour 90% d'un composant fibrillaire de nature protéique et pour 10% d'un composant glycoprotéique commun à toutes les amyloses, le composant P.

- Les fibrilles amyloïdes

Les fibrilles amyloïdes se forment à partir d'un précurseur protéique autologue normal (présent en excès) ou, le plus souvent, anormal (mutation génétique ou altération acquise). La protéolyse incomplète du précurseur entraîne la formation de fragments protéiques dits « amylogènes ».

Les fibrilles amyloïdes présentent un aspect caractéristique. Rectilignes, enchevêtrées les unes aux autres, mesurant de 7 à 10 nm de diamètre, elles sont constituées de chaînes polypeptidiques plissées, résistantes aux processus normaux du

catabolisme protidique.

- Le composant P

Glycoprotéine synthétisée au niveau du foie, le composant P se lie étroitement aux fibrilles amyloïdes par une liaison Ca-dépendante.

On connaît actuellement plus d'une quinzaine de protéines amyloïdes. Les protéines les plus communes, responsables d'une amylose systémique :

- Les protéines AL (dérivées des chaînes légères ou des immunoglobulines)
- La protéine AA (dérivée de la protéine systémique SAA)

3. Aspects morphologiques et distribution anatomique

- Macroscopie

Les territoires et viscères infiltrés par la substance amyloïde sont hypertrophiés, indurés, rigides et d'aspect « cireux » à la coupe. L'application de Lugol permet parfois d'identifier macroscopiquement les dépôts amyloïdes qui sont colorés en brun. Les dépôts de substance amyloïde peuvent être localisés ou diffus. La symptomatologie dépend du siège et de l'importance de ces dépôts (ex : langue).

- Microscopie

Les dépôts amyloïdes sont observés dans les structures vasculaires et dans le tissu conjonctif interstitiel des parenchymes ou des organes.

Après coloration de routine par l'HES, la substance amyloïde apparaît sous forme de dépôts extracellulaires, homogènes, plus ou moins abondants, de teinte rose pâle.

Des affinités tinctoriales particulières permettent d'identifier la substance amyloïde. La structure fibrillaire des protéines se traduit par une biréfringence (dichroïsme) vert-jaune, spontanée en lumière polarisée, accentuée après application de colorants électifs, comme le rouge Congo (la protéine amyloïde est colorée en rouge par la coloration du rouge Congo). Le traitement des coupes par le permanganate permet dans une certaine mesure de différencier les amyloses de type AL, des amyloses de type AA : dans le premier cas, le dichroïsme par le rouge Congo persiste après traitement, dans le second la coloration par le rouge Congo est abolie.

L'étude immunohistochimique permet parfois de caractériser à l'aide d'anticorps spécifiques, la protéine amyloïde.

L'examen en microscopie électronique met en évidence des faisceaux de fibrilles, de 7 à 14 nm de diamètre, entre lesquelles on distingue des sous-unités pentagonales (le composant P).

4. Formes étiologiques

- Amylose primitive

Exemple : maladie périodique ou fièvre méditerranéenne familiale. Affection autosomique récessive, touchant essentiellement certains groupes ethniques du pourtour méditerranéen. Cliniquement, elle se traduit par une fièvre récurrente associée à des douleurs abdominales, des épanchements pleuraux, des signes articulaires. Les dépôts amyloïdes touchent essentiellement le rein et sont responsables d'une insuffisance rénale.

- Amyloses secondaires

Elles compliquent l'évolution de multiples affections :

- inflammatoires chroniques, d'origine infectieuse ou non : tuberculose, lèpre, polyarthrite rhumatoïde
- dysglobulinémies (myélome multiple, Waldenström)
- tumorales : adénocarcinome à cellules rénales, carcinome médullaire de la thyroïde
- Amylose sénile

Elle se localise essentiellement au niveau des valves et des parois vasculaires.

Distribution anatomique des amyloses

- amyloses monoviscérales (localisées)

Exemple : amylose sénile, maladie d'Alzheimer

- amyloses polyviscérales (systémiques)

Le foie, le rein, la rate, le tube digestif et les glandes salivaires sont préférentiellement atteints.

Par conséquent, des biopsies des glandes salivaires ou des biopsies rectales sont communément réalisées à la recherche d'une amylose.

D/ Hyaline et fibrinoïde

1. Hyaline

Le terme de hyaline désigne toute substance d'aspect vitreux, amorphe, homogène, éosinophile sur les colorations standard. Il est donc utilisé en pathologie dans un sens purement descriptif, désignant des lésions très diverses : « corps hyalins » (de Mallory) des hépatocytes, « membranes hyalines ». Appliqué au tissu conjonctif et aux parois vasculaires en particulier, le terme de hyaline fait référence à des dépôts de protéines plasmatiques. Exemple : microangiopathie diabétique

Au cours du diabète, on observe dans tous les tissus un épaississement hyalin des parois capillaires. Le pronostic de la maladie est directement lié à cette microangiopathie (rénale et oculaire en particulier).

2. Fibrinoïde

L'infiltration fibrinoïde désigne une altération des tissus conjonctifs et des parois vasculaires, sous forme de dépôts fortement éosinophiles, colorés par le PAS, correspondant en fait à des protéines plasmatiques extravasées. Le terme de substance fibrinoïde recouvre en fait deux types lésionnels :

Dans certaines lésions, il s'agit de protéines plasmatiques non spécifiques, essentiellement la fibrine, résultant de lésions endothéliales ou de phénomènes mécaniques.

Dans d'autres lésions, la substance fibrinoïde est le témoin d'un mécanisme dysimmunitaire. La substance fibrinoïde est alors constituée d'immunoglobulines, participant à des complexes immuns, et volontiers cernée par une réaction inflammatoire.

Exemples: vascularites (PAN), polyarthrite rhumatoïde.

PATHOLOGIE DES SUBSTANCES INTERCELLULAIRES

Rappels :

Composition du tissu conjonctif normal - régulation de la formation de la MEC

Le tissu conjonctif se compose de cellules enveloppées dans une matrice extracellulaire. Celle-ci contient diverses protéines fibreuses entrelacées dans un gel hydraté (composé d'un réseau de chaînes de glycosaminoglycanes).

Nous développerons essentiellement la structure et le métabolisme des constituants fibrillaires responsables des lésions de fibrose.

I. Les constituants fibrillaires de la matrice extracellulaire

A/ Les collagènes

Famille de protéines fibrillaires insolubles résultant de l'organisation en triple hélice de trois chaînes polypeptidiques :

Synthèse

La synthèse du collagène se déroule en deux étapes principales :

- une étape intracellulaire aboutissant à la formation du pro-collagène. Initialement, les chaînes sont traduites sous forme de chaînes pro-, caractérisées par la présence de deux pro peptides C et N terminaux (télopeptides) globulaire qui guident la formation de la triple hélice et empêchent son association en fibrilles. Les modifications posttranscriptionnelles des pro-chaînes comprennent une hydroxylation des résidus proline et lysine en présence de vitamine C et une glycosylation sélective. Ces deux étapes sont indispensables à la stabilisation de la structure tri caténaire. Les molécules de pro-collagène sont ainsi synthétisées puis sécrétées hors de la cellule.

- une étape extra-cellulaire : elle consiste en la polymérisation progressive des molécules de collagène. Les télopeptides du pro collagène sont clivés par des endopeptidases, les molécules de tropocollagène ainsi formées se polymérisent en microfibrilles de collagènes, à la striation caractéristique³. Les microfibrilles s'organisent elles-mêmes en fibrilles et en fibres de taille variable.

Dégradation

Le collagène est dégradé par des enzymes protéolytiques, les collagénases, appartenant à la famille des métallo protéases.

Morphologie

En microscopie optique, les fibres collagènes forment des faisceaux plus ou moins volumineux, plus ou moins abondants selon l'organe considéré, constitués d'un nombre variable de fibres élémentaires non anastomosées, grêles. Visibles en coloration standard (HES), ou les colorations trichromes. En lumière polarisée, les fibres collagènes sont réfringentes.

En microscopie électronique, l'identification du collagène repose sur une striation caractéristique de 67 nm de périodicité, due à l'agencement particulier des molécules de collagène.

Rôle

Le rôle essentiel des collagènes tient à ces qualités mécaniques et sa résistance à l'étirement. Il existe 25 types de chaînes actuellement répertoriées, codées par des gènes séparés. Différentes combinaisons aboutissent à la formation de 15 types de collagène environ. Les types principaux de collagène retrouvés dans les tissus conjonctifs sont les types I, II, III, V et XI. Ce sont des collagènes fibrillaires. Les types IX et XII sont des collagènes associés aux fibrilles, liant probablement les fibrilles entre elles et d'autres constituants de la MEC. Les types IV et VII sont dits collagènes en réseau. Les molécules de type IV forment un réseau qui constitue la majeure partie de la membrane basale mature. Le type VII forme des structures spécialisées, dites fibrilles d'ancrage participant précisément à l'ancrage de la membrane basale dans le tissu conjonctif sous-jacent.

B/L'élastine

L'élastine est une protéine hydrophobe de 750 acides aminés environ, composé de deux types de domaines (codés par des gènes séparés), les uns hydrophobes formant des replis aléatoires et responsables des propriétés élastiques, les autres reliant les molécules d'élastine entre elles. L'élastine forme des fibres élastiques revêtues de microfibrilles glycoprotéiques.

En microscopie optique, il s'agit de fibres grêles (5 à 10 μ), non anastomosées. Elles sont faiblement colorées par l'éosine, teintées en brun foncé par coloration par l'orcéine, en rouge par la fuchsine.

En microscopie électronique, elles apparaissent comme des plages de substance amorphe contenant des microfibrilles aperiodiques.

C/La réticuline

C'est un artefact très informatif ! Il s'agit probablement de fibres de collagène « agencées de façon particulière ». La mise en évidence du « réseau réticulinique » par les techniques de colorations argentiques est très utilisée en pratique courante. Parmi ce groupe, on citera en particulier : fibronectine, laminine.

D/ Les glycosaminoglycanes

Ce sont des groupes hétérogènes de chaînes polysaccharidiques liées de façon covalente à une protéine pour former les molécules de protéoglycanes. Ils occupent un grand volume et forment les gels hydratés des espaces extracellulaires. On trouve également les protéoglycanes à la surface des cellules, où ils fonctionnent comme corécepteurs participant à la liaison des cellules à la matrice et à la réponse aux facteurs de croissance.

E/ Les cellules

La MEC est fabriquée et orientée par les cellules qu'elle contient. Les fibroblastes ou fibrocytes sont des cellules spécifiques du tissu conjonctif, capables de synthétiser des macromolécules et des fibres notamment de collagène. D'autres cellules conjonctives ou épithéliales sont également capables de sécréter du collagène.

REGULATION DE LA FORMATION DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE

La formation de la matrice extracellulaire résulte d'un équilibre entre trois phénomènes :

- la biosynthèse de ses constituants : la régulation s'effectue à deux niveaux : au niveau cellulaire, par le contrôle de la migration, de la prolifération et de la différenciation des cellules spécialisées, et au niveau moléculaire, par le contrôle de l'activité transcriptionnelle et traductionnelle de ces cellules.

- la « déposition » extracellulaire des protéines néoformées : les facteurs responsables de l'organisation macromoléculaire de la matrice extracellulaire sont encore mal connus mais il semble que la présence de récepteurs membranaires spécialisés sur les cellules de voisinage soit une étape indispensable pour l'amarrage des protéines extracellulaires dans le milieu péricellulaire.

- la dégradation des constituants de la matrice extracellulaire : elle est assurée par de nombreuses enzymes spécialisées, dont l'expression est étroitement régulée. Les facteurs régulateurs de ces différentes étapes sont des cytokines « fibrosantes » (TGF β), pro-inflammatoires et des facteurs de croissance, soumis à des interactions complexes susceptibles d'en moduler la synthèse et l'activité biologiques.