



PCEM2

THÈME XVI
L'ORGANISME HUMAIN
FACE AUX
AGRESSIONS

TOME 2

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2021-2022

www.fmt.rnu.tn

SOMMAIRE

3 ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Moyens et objectifs de l'anatomie pathologique dans la médecine	4
Réponses cellulaires et tissulaires à l'agression	10
Réaction inflammatoire : l'inflammation non spécifique	15
Formes étiologiques de l'inflammation	27
Pathologie de surcharge	36
Les amyloses	42
Pathologie vasculaire et troubles circulatoires : stase sanguine et maladie thrombo-embolique	47
Athérosclérose	55
Pathologie vasculaire et troubles circulatoires : ischémie et infarctus	61
Pathologie tumorale : généralités sur les tumeurs. Nomenclature	65
Pathologie tumorale : cellule cancéreuse et tissu cancéreux	70
Pathologie tumorale : histoire naturelle du cancer	76

82 HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE

Le système lymphoïde	83
La peau	94

102 PSYCHOLOGIE

Les réactions psychosomatiques à l'agression	103
--	-----

108 PHYSIOLOGIE

La thermorégulation	109
---------------------	-----

PCEM2

THÈME XVI
TOME 2

ANATOMIE
PATHOLOGIQUE

INTRODUCTION A L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Prérequis

Méthodes et techniques histologiques

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir l'anatomie pathologique en précisant ses principaux objectifs
- 2- Identifier les différents types de prélèvements examinés en routine dans les laboratoires d'anatomie pathologique
- 3- Définir l'examen extemporané et ses indications
- 4- Décrire la démarche diagnostique en anatomie pathologique

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

Anatomie pathologique – Robbins – troisième édition PICCIN 2000

Anatomie pathologique – Cabanne F. – deuxième édition – Maloine 1986

INTRODUCTION – HISTORIQUE

L'anatomie pathologique est une discipline médicale dont l'émergence progressive a constitué une étape fondamentale dans le développement de la médecine moderne. Elle trouve ses origines, dès l'antiquité, dans la pratique de **DISSECTIONS ANATOMIQUES** sur les cadavres (autopsies). Celles-ci furent longtemps à visée purement anatomique et scientifique, mais leur évolution vers la recherche de relations de causalité entre les anomalies macroscopiques décelées chez le cadavre et la sémiologie clinique, jeta les bases de la « **MÉTHODE ANATOMOCLINIQUE** ». Cette approche permit l'établissement de **CLASSIFICATIONS** rationnelles des maladies.

L'introduction de la microscopie optique, l'étude des tissus et des cellules et l'élaboration de la théorie cellulaire constituèrent un tournant majeur dans le développement de l'anatomie pathologique. Les **CLASSIFICATIONS HISTOPATHOLOGIQUES DES MALADIES** virent ainsi le jour au cours du 19^e siècle et cette démarche demeure encore d'actualité.

La deuxième moitié du 20^e siècle connut des percées technologiques spectaculaires qui trouvèrent leur application en anatomie pathologique. La microscopie traditionnelle pouvait être désormais complétée par d'autres moyens d'investigation, dont l'histochimie, la microscopie électronique, l'**HISTO-ENZYMLOGIE**, suivis plus tard par l'immunohistochimie et plus récemment par la biologie moléculaire... Cet essor des méthodes biotechnologiques permet actuellement de classer de nombreuses maladies en intégrant les aspects morphologiques et les données de l'immunohistochimie, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire.

1- DÉFINITIONS

L'Anatomie Pathologique, également dénommée « pathology » par les auteurs anglo-saxons (« pathologie » - du Grec Pathos = souffrance ; Logos = étude) est l'étude des altérations anatomiques, macroscopiques, histologiques, cellulaires, ultrastructurales et moléculaires, provoquées par les maladies dans les viscères et les tissus.

L'anatomie pathologique générale désigne l'étude des grands processus pathologiques ou morbides, communs aux lésions des divers organes.

L'anatomie pathologique spéciale est l'étude des processus pathologiques qui intéressent un organe ou un appareil donné.

2- BUTS DE L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'anatomie pathologique occupe une place majeure dans la prise en charge médicale des patients ; elle est quotidiennement sollicitée à des fins **diagnostics** (histologiques et cytologiques), pour l'évaluation **pronostique** ou pour l'appréciation de l'évolutivité des lésions. Elle englobe également la réalisation d'**autopsies à visée scientifique** permettant d'éclairer sur les causes d'un décès. Elle est à distinguer des autopsies à visée médico-légale effectuées par les médecins légistes.

Carrefour interactif entre les disciplines fondamentales et les spécialités médicales, l'anatomie pathologique intervient dans la **recherche médicale** et s'attache à faire connaître, dans un **but didactique**, les causes et les mécanismes des maladies (schéma 1).

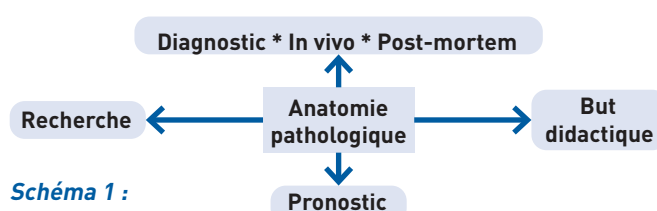


Schéma 1 :
Objectifs de
l'anatomie pathologique

3- MOYENS D'EXPLORATION EN ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les techniques anatomopathologiques sont appliquées à des prélèvements de cellules (cytopathologie), de tissus (biopsies, examen d'une pièce opératoire...), ou de prélèvement post-mortem (autopsie ou nécropsie).

3-1- ÉCHANTILLONS

A – PRÉLÈVEMENTS CELLULAIRES

L'étude des cellules et de leurs pathologies définit la cytopathologie. Elle occupe une place de choix dans la démarche diagnostique de nombreuses affections, notamment dans le dépistage des lésions cancéreuses ou précancéreuses (frottis cervico-vaginal). Elle connaît un essor remarquable avec les récentes avancées de l'imagerie.

La cytopathologie a l'avantage d'être rapide, peu invasive et peu onéreuse. Elle a néanmoins l'inconvénient d'analyser seulement les contingents cellulaires sans apprécier leurs rapports avec les structures tissulaires où elles se développent.

Le matériel cytologique peut être obtenu à partir :

- d'un recueil de cellules en suspension (urines recueillies après miction)
- d'une ponction d'un épanchement (liquide d'ascite, épanchement pleural),
- d'une ponction d'un tissu plein (moelle osseuse, organes profonds, ganglions, tumeurs...)
- d'un raclage d'une muqueuse (frottis cervico-vaginal)
- d'un brossage (bronches, œsophage),
- d'une aspiration dirigée sous endoscopie (petites bronches),
- d'une apposition sur lame d'un tissu ou d'un organe réalisant ainsi des empreintes,
- d'un lavage péritonéal, broncho-alvéolaire ou vésical.

Des étalements cellulaires sont pratiqués sur des lames. La lame est séchée à l'air ou à l'aide d'un produit fixateur (laque) puis colorée par le May-Grünwald-Giemsa ou par la coloration de Papanicolaou.

B- BIOPSIE

Une **biopsie** est un échantillon tissulaire prélevé sur un être vivant. Elle peut être réalisée à l'aveugle ou sous le contrôle de la vue, lors d'une intervention chirurgicale (biopsie chirurgicale) ou lors d'une endoscopie (gastro-duodénoscopie, colonoscopie, endoscopie bronchique)

Une **ponction-biopsie** est effectuée à l'aide d'une aiguille fine, sous contrôle radiologique (imagerie ou echoendoscopie).

Une **biopsie-exérèse** consiste à l'ablation de la lésion en entier.

C- PIÈCE OPÉRATOIRE

Le prélèvement est obtenu lors d'une intervention chirurgicale. Il intéresse l'ensemble ou une partie d'un organe lésé et peut parfois être élargi aux tissus mous ou aux organes adjacents.

D- AUTOPSIE

Chez un sujet décédé, l'autopsie ou nécropsie va s'efforcer de vérifier le diagnostic clinique et de s'assurer qu'il n'existe aucune autre maladie, d'apprécier l'étendue des

lésions, de préciser la cause et le mécanisme de la mort, d'étudier les effets bénéfiques ou néfastes des traitements institués. Le but final est de tirer des renseignements qui pourront être utiles à des patients ayant des affections identiques.

3-2- TECHNIQUES EN ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A- TECHNIQUE CONVENTIONNELLE

Le tissu à examiner doit subir une série de préparations. Le prélèvement doit être rapidement placé dans un **liquide de fixation** : le plus utilisé dans notre pratique courante étant le « **formol** » (formaldéhyde) dilué à 10 %. Cette étape de fixation dure de quelques heures à quelques jours en fonction de la taille du prélèvement. Elle est suivie d'une déshydratation et d'une dissolution des graisses, puis d'une inclusion de la pièce dans un milieu qui solidifie le spécimen et permet de le couper en sections de 3 à 10 microns d'épaisseur. Le milieu d'inclusion le plus utilisé pour la microscopie photonique est la **paraffine**. Les sections, réalisées à l'aide d'un microtome, sont étalées sur des lames de verre puis colorées par l'hématoxyline (ou hématoéine), qui colore en bleu les noyaux, suivie de l'éosine, qui colore en rose le cytoplasme.

B- TECHNIQUES SPÉCIALES

De très nombreuses colorations histochimiques spéciales sont aujourd'hui utilisées en routine, dirigées sur un constituant cellulaire donné tel par exemple, l'acide périodique de Schiff (PAS) pour les mucines neutres, le bleu alcian pour les mucines acides ou le trichrome de Masson pour les fibres de collagène.

L'immunohistochimie est également devenue une technique de routine et continue à se développer au rythme des nouveaux anticorps créés par la recherche. Elle permet la détection d'un antigène présent dans un tissu, à la surface d'une cellule ou à l'intérieur du cytoplasme ou du noyau. Elle repose sur le principe de la réaction Antigène-Anticorps.

C- EXAMEN EXTEMPORANÉ

L'examen extemporané est un **examen anatomopathologique demandé par le chirurgien au cours d'une intervention chirurgicale. Il permet de guider la conduite thérapeutique en essayant de déterminer la nature bénigne ou maligne de la tumeur, d'apprécier l'intégrité des limites d'exérèse, ou de rechercher une éventuelle infiltration tumorale métastatique.**

Le résultat est rendu en per-opératoire et doit être toujours confirmé par une étude histologique standard.

Le prélèvement est adressé au laboratoire à **l'état frais**. Il est par la suite refroidi et coupé à une température de -20°.

D- AUTRES TECHNIQUES APPLIQUÉES EN ANATOMIE PATHOLOGIQUE

D'autres techniques peuvent être utilisées dans un but de diagnostic ou de recherche. Elles s'appliquent pour la plupart sur des prélèvements congelés, permettant la conservation des prélèvements à - 80 °C, mettant ainsi à la disposition des chercheurs une banque de tissus ou tissuthèque :

- * La Biologie moléculaire, appliquée à l'anatomie pathologique, vise à mettre en évidence des portions d'ADN ou d'ARN grâce à la mise au point de sondes complémentaires, par Hybridation in situ ou après une amplification génomique ou PCR (polymerase chain reaction).
- * La Cytométrie quantitative, en flux ou par balayage, permet l'étude du cycle cellulaire et de la ploïdie ainsi qu'une quantification de paramètres biologiques.
- * L'Histo-enzymologie révèle des activités enzymatiques in situ.
- * La Microscopie électronique permet une étude ultrastructurale des tissus normaux et pathologiques. Elle garde quelques indications dans le cadre du diagnostic médical. Elle est utilisée le plus souvent dans le cadre de la recherche.
- * L'analyse d'image permet une approche quantitative des lésions (volume d'une structure, importance de la fibrose, etc..).
- * La Cytogénétique étudie le caryotype constitutionnel ou tumoral pour la détection des anomalies chromosomiques.

4- DÉMARCHE ANATOMOPATHOLOGIQUE

4-1- ANALYSE SÉMIOLOGIQUE

La démarche de l'anatomie pathologique est basée sur une analyse sémiologique, macroscopique puis microscopique des lésions.

- L'examen macroscopique repose sur l'étude à l'œil nu des pièces de résection. Il consiste à fournir une description détaillée des lésions, rédigée et annotée sur un schéma, mentionnant divers items tels que les mensurations, le poids, le siège et l'aspect des lésions (couleur, consistance, taille..). Il sera complété par la réalisation de tranches de section permettant de prélever des échantillons tissulaires pour un examen microscopique.
- L'examen microscopique consiste à l'étude histopathologique du prélèvement tissulaire à l'aide d'un microscope optique conventionnel, parfois soutenue par une étude phénotypique (immunohistochimique).

Cette démarche anatomopathologique permet d'aboutir à un compte-rendu final

4-2- COMPTE-RENDU FINAL

Au terme de cette démarche, un compte-rendu descriptif est rédigé. Il comporte une interprétation synthétique de l'analyse sémiologique, finalisée par une brève conclusion mentionnant le diagnostic retenu. Ce compte-rendu signé est par la suite adressé au médecin traitant dans le respect de la déontologie et du secret professionnel.

ANNEXES

ANNEXE N° 1 : EXEMPLE DE COMPTE-RENDU ILLUSTRANT LA DÉMARCHE ANATOMOPATHOLOGIQUE (ANALYSE MACRO ET MICROSCOPIQUE DES LÉSIONS).

N° D'EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE :

NOM

PRÉNOM

DATE DE NAISSANCE

N° DE DOSSIER CLINIQUE/MATRICULE

SERVICE D'ORIGINE

DATE D'EXAMEN DATE DE RÉCEPTION

Renseignements cliniques : douleurs de la fosse iliaque droite évoluant depuis 24 heures chez un enfant avec fièvre à 38° 5. Tableau clinique d'abdomen chirurgical.

COMPTE-RENDU D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Examen macroscopique

La pièce d'appendicectomie est reçue fixée dans du formol dilué à 10 % et mesure 8 cm de long. Au niveau de la pointe, la paroi est boursouflée, dilatée, recouverte de fausses membranes blanc-grisâtre et friables. Au niveau de la base, il existe un bouchon stercoral.

Examen microscopique

L'examen histopathologique des prélèvements effectués montre que la paroi appendiculaire est dissociée et occupée par un infiltrat inflammatoire polymorphe. Il comporte des éléments lymphocytaires, histiocytaires mêlés à de nombreux polynucléaires neutrophiles parfois altérés avec d'importants remaniements congestifs. Cet infiltrat particulièrement dense au niveau de la muqueuse, s'étend en profondeur vers la musculature et la séreuse. Au niveau de la lumière appendiculaire, il existe des éléments parasitaires ovoïdes correspondant à des œufs d'oxyure. Absence de signes de malignité.

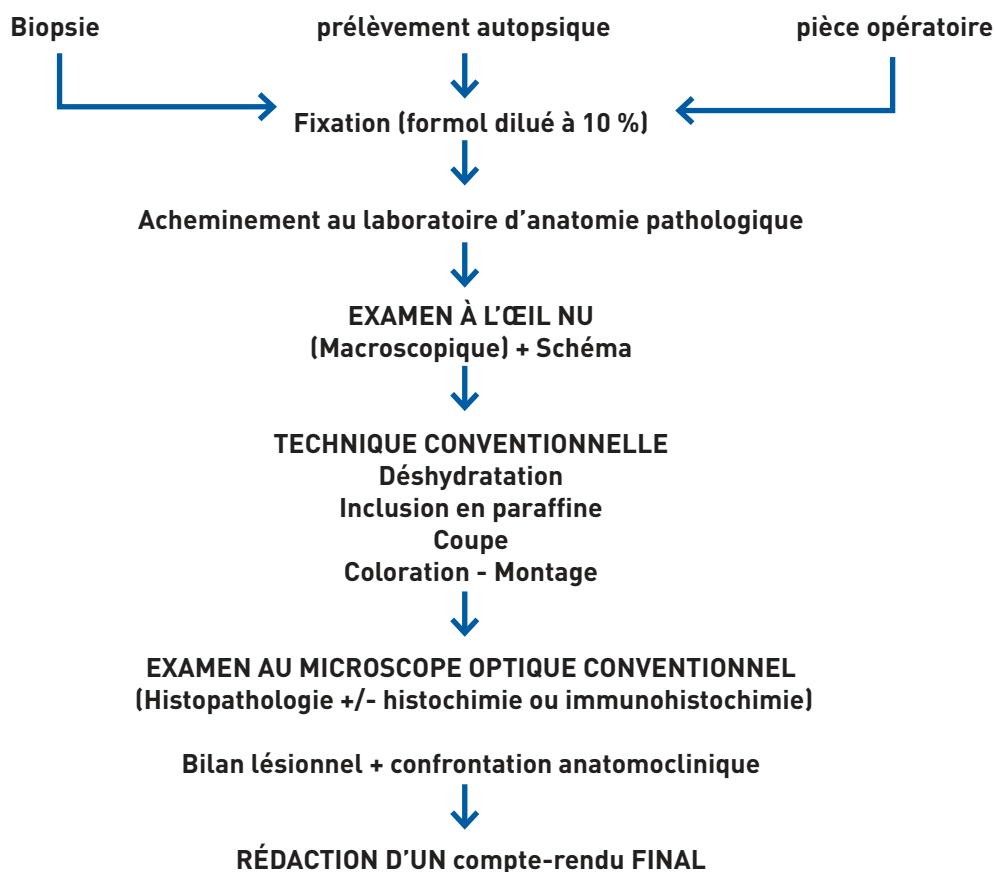
Conclusion

Appendicite aiguë suppurée avec oxyurose

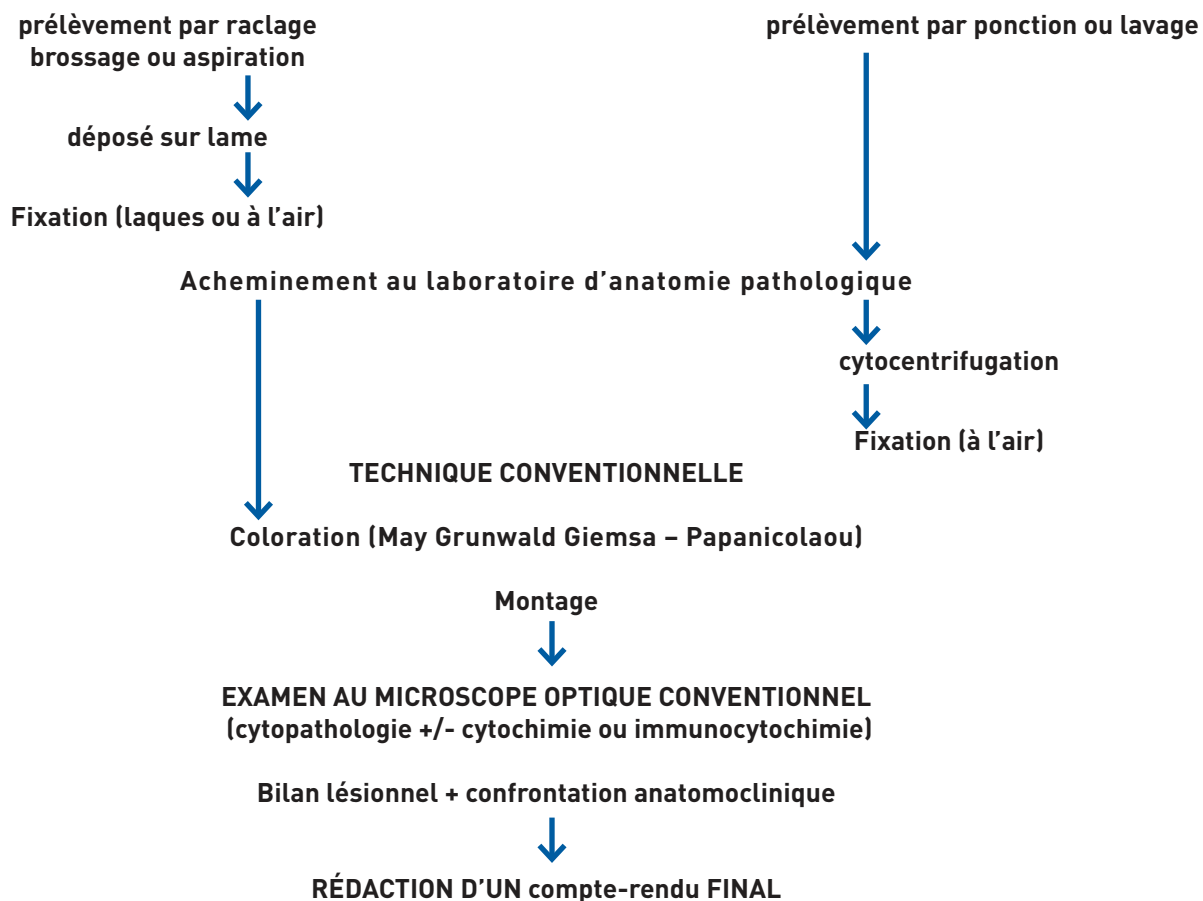
Date :

Signature

ANNEXE N° 2 : ÉTAPES D'ÉTUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE DES PRÉLÈVEMENTS TISSULAIRES



ANNEXES N° 3 : ÉTAPES D'ÉTUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE DES PRÉLÈVEMENTS CELLULAIRES



TESTS D'ÉVALUATION

Question n° 1 :

1 - Citez 5 principaux objectifs de l'anatomie pathologique

2- L'examen extemporané :

- A - S'effectue sur un matériel préalablement fixé au formol
- B- Permet de guider l'acte chirurgical
- C- S'effectue alors que le patient est encore au bloc opératoire
- D- Est suffisant pour établir un diagnostic final
- E- Est une technique immunohistochimique.

Quelle (s) est (sont) la (les) réponse (s) exacte(s) :

Question 1 : diagnostic – pronostic – didactique – recherche médicale – autopsie
Question 2 : B-C

RÉPONSES

RÉPONSES CELLULAIRES ET TISSULAIRES A L'AGRESSION

Prérequis

- Structure et ultrastructure cellulaire
- Facteurs de l'agression (thème 7)

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Identifier les principales causes de l'agression cellulaire
2. Définir une lésion cellulaire
3. Reconnaître les principales lésions cellulaires
4. Décrire les principaux aspects microscopiques de la dégénérescence cellulaire
5. Reconnaître les aspects morphologiques de la nécrose cellulaire et tissulaire
6. Identifier les éléments distinctifs entre la nécrose cellulaire et l'apoptose.
7. Définir l'atrophie et l'hypertrophie cellulaire et tissulaire en citant des exemples
8. Définir l'aplasie et l'hyperplasie cellulaire et tissulaire en citant des exemples
9. Définir la métaplasie tissulaire en précisant ses différentes variétés.
10. Identifier les principales modifications cellulaires observées au cours du vieillissement

Activités d'apprentissage

Anatomie pathologique – Robbins- troisième édition PICCIN 2000

Anatomie pathologique - Cabanne F. deuxième édition R Maloine 1986

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

INTRODUCTION

À l'état normal, la cellule est en état d'homéostasie du fait de son équilibre biologique avec le milieu environnant. Toute agression cellulaire, quelle qu'en soit l'origine, endogène ou exogène, engendre des lésions cellulaires pouvant être dégénératives ou adaptatives.

1. DYNAMIQUE DE L'AGRESSION CELLULAIRE

La tolérance de l'organisme aux différentes agressions est limitée par la capacité des cellules et de leurs organites à se prémunir contre une agression occasionnée par un agent pathogène. La conséquence en est une lésion cellulaire.

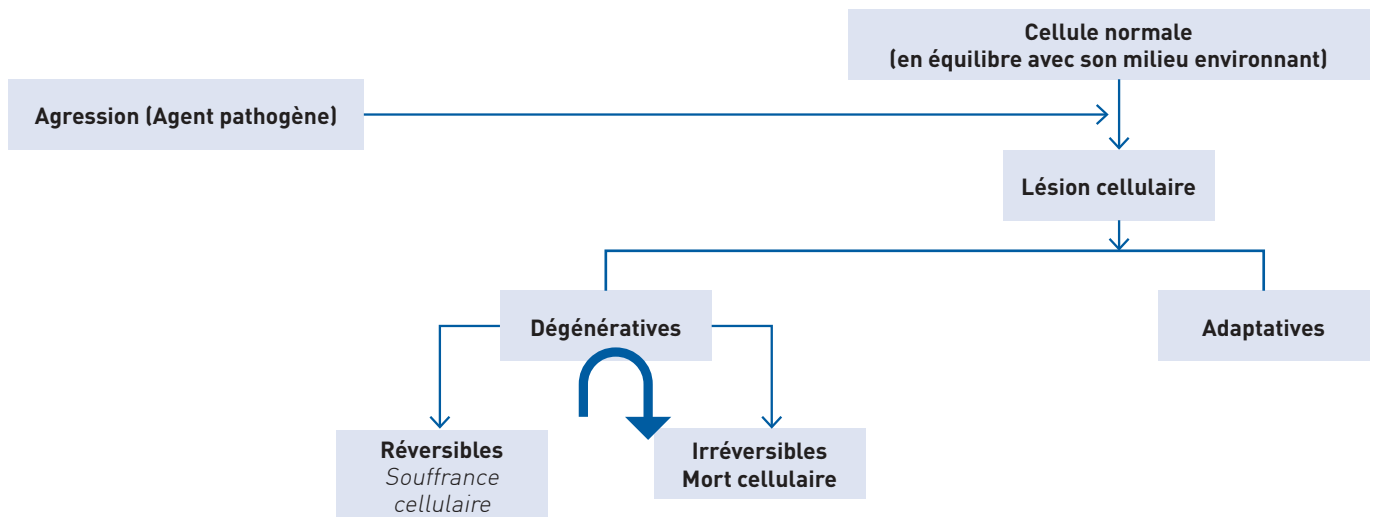
Une **lésion cellulaire** est secondaire à la **rupture de l'état d'homéostasie**. Elle se caractérise par une altération morphologique d'une structure considérée isolément, pouvant se traduire par une modification qualitative ou quantitative d'un ou de plusieurs constituants cellulaires, cytoplasmiques ou nucléaires.

Il s'ensuit des lésions de dégénérescence cellulaire, qui selon leur importance, peuvent être réversibles ou aboutir à des lésions irréversibles :

- **Les lésions réversibles**, donnent un état de **souffrance cellulaire** avec une restitution ad integrum en cas d'arrêt de l'agression.

- **Les lésions irréversibles** aboutissent à des lésions de **mort cellulaire** traduite morphologiquement par la **nécrose**.

Enfin, la cellule peut s'adapter aux modifications du milieu environnant et présente dans ce cas, des lésions dites « **adaptatives** » de taille, de forme et de différenciation. (Schéma 1)



2. CAUSES DE L'AGRESSION CELLULAIRE : LES AGENTS PATHOGÈNES

On désigne sous le terme d'agent pathogène tout facteur capable d'engendrer une lésion ou de déclencher un processus morbide.

Il existe des agents pathogènes exogènes et endogènes :

- **les agents pathogènes exogènes** sont physiques pouvant être secondaire à :

- * un traumatisme (chute)
- * une exposition à la chaleur ou au froid (brûlures)
- * un rayonnement (rayons solaires)
- * Un contact chimique tel un produit caustique (eau de javel), phlogistique (feu), toxique (empoisonnement)
- * un facteur biologique (germes, parasites, champignons, virus, complexes antigéniques)

- **les agents pathogènes endogènes** sont :

- * trophique suite notamment à un trouble de l'irrigation sanguine par le fait d'une hémorragie ou d'un arrêt brutal d'apport sanguin dans un tissu
- * dégénératifs
- * métaboliques (calcium, dépôt de cristaux d'urates ou de cholestérol)
- * immunologiques (complexes immuns circulants dans les maladies auto-immunes ou du rhumatisme articulaire aigu).

3. LÉSIONS DÉGÉNÉRATIVES

3.1. SOUFFRANCE CELLULAIRE

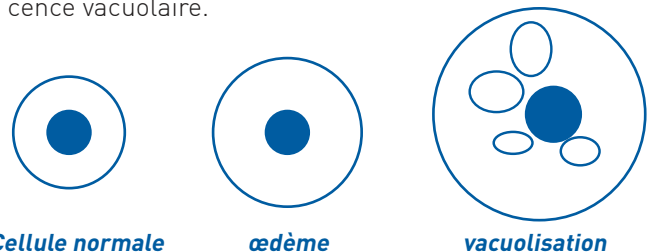
La souffrance cellulaire est un phénomène réversible se caractérisant par des altérations purement cytoplasmiques.

A- EN MICROSCOPIE OPTIQUE

La souffrance se présente par un **œdème cellulaire** et une **dégénérescence vacuolaire**. (Schéma 2)

- * L'œdème cellulaire, ou dégénérescence hydropique résulte de l'apport exagéré en liquide extracellulaire (hyperperméabilité de la membrane cytoplasmique au sodium, eau et calcium). Cette lésion se manifeste par une augmentation du volume cellulaire et par une pâleur cytoplasmique.

- * Si l'eau continue à s'accumuler à l'intérieur de la cellule, de petites vacuoles apparaissent à l'intérieur du cytoplasme. Il se produit ainsi un aspect de dégénérescence vacuolaire.



B- EN MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

Les modifications ultrastructurales sont à type d'altérations des membranes cytoplasmiques (distorsion des microvilli), de modifications mitochondriales (gonflement, raréfaction), de dilatations du réticulum endoplasmique et d'altérations lysosomiales (hétérophagie ou autophagie).

3.2. MORT CELLULAIRE

A- NÉCROSE

La nécrose est un état pathologique et la traduction morphologique d'un état de mort cellulaire. Elle correspond à un phénomène irréversible, défini par des modifications cytoplasmiques et nucléaires.

- Elle résulte de la digestion enzymatique de la cellule et de la dénaturation de ses protéines.
- Elle survient après un délai plus ou moins long d'un état de souffrance cellulaire et en cas de persistance de l'agression.
- Elle est le plus souvent pluricellulaire définissant une nécrose tissulaire.
- Elle induit une réaction inflammatoire.
- Parmi les formes de nécrose, on distingue en particulier deux grands types :

- * **La nécrose de coagulation** d'origine ischémique par une coagulation des protéines cellulaires. Les constituants cellulaires sont en quelque sorte fixés et conservent une grande partie de leurs caractères morphologiques. L'ensemble de la cellule prend un aspect fantomatique avec conservation de sa taille et de sa forme.

- * **La nécrose de liquéfaction** avec une totale destruction cellulaire et tissulaire par autodigestion enzymatique.
- Les cellules en voie de nécrose présentent des altérations nucléaires (schéma 3) caractéristiques et constantes à type de caryolyse, de caryorrhexis ou de pycnose
- * la caryolyse est une disparition progressive de la substance nucléaire
- * la caryorrhexis résulte d'un éclatement ou une fragmentation de la chromatine nucléaire qui se brise en multiples fragments et s'éparpille dans le cytoplasme.
- * la pycnose est la condensation et la rétraction de la chromatine. Le noyau devient petit, punctiforme, très dense et basophile.

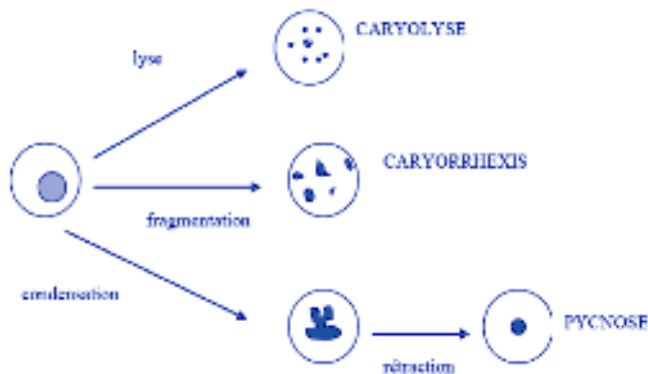


Schéma 3 : altération nucléaire au cours de la mort cellulaire

D'autres types de nécrose peuvent se voir tels que la cytotostéonécrose définissant la nécrose du tissu adipeux observé au cours des pancréatites. La nécrose caséuse, caractéristique de la tuberculose, associe une nécrose de coagulation et de liquéfaction. La nécrose fibrinoïde s'observe dans diverses pathologies telles que le rhumatisme articulaire aigu

- Elle est à distinguer de l'Apoptose (mort cellulaire programmée).
- En ultrastructure les cellules nécrotiques présentent des plages de rupture des membranes cytoplasmiques et des organites, une franche dilatation des mitochondries, avec une apparition de nombreux débris amorphes correspondant à des protéines dénaturées.

B. APOPTOSE

L'apoptose est un phénomène physiologique ou parfois pathologique correspondant à une mort cellulaire génétiquement contrôlée.

- L'organisme maintient l'homéostasie tissulaire en contrôlant le turn-over cellulaire par un programme génétique qui consiste à équilibrer le pool cellulaire d'un tissu donné. Le renouvellement cellulaire, assuré par la mitose, est contrebalancé par la mort cellulaire engendrée par l'apoptose sous l'action de gènes pro-apoptotiques (bax) ou anti-apoptotiques (bcl2, p53).
- L'apoptose est un phénomène unicellulaire, détachant la cellule de ses voisines à la manière d'une « pétale de fleur »
- Au cours de l'apoptose, les constituants cellulaires sont dégradés à l'intérieur même de la cellule, sans rupture de la membrane cytoplasmique et sans induire par conséquent de réaction immunopathologique.

- Morphologiquement, les cellules en apoptose sont de taille diminuée avec une homogénéisation du cytoplasme, ainsi qu'une diminution de taille et une densification du noyau. Le corps apoptotique ainsi obtenu est par la suite phagocyté par un macrophage.

Tableau 1 : Tableau comparatif entre nécrose et apoptose

NÉCROSE	APOPTOSE
Pathologique	Physiologique ou pathologique
Phénomène passif	Phénomène actif
Secondaire à une agression	Génétiquement programmée
Pluricellulaire (tissulaire)	Unicellulaire
Réaction inflammatoire	Absence de réaction inflammatoire

4. LÉSIONS ADAPTATIVES

La cellule ou le tissu s'adaptent à leur environnement par une modification de leur taille, de leur nombre ou de leur différenciation.

4.1. MODIFICATION DE LA TAILLE

A- HYPOTROPHIE – ATROPHIE

L'hypotrophie peut être :

- cellulaire : elle correspond à une diminution réversible de la masse fonctionnelle d'une cellule liée à une diminution de son activité, par diminution du volume cellulaire et des constituants cytoplasmiques.
- tissulaire et d'organe : elle correspond à une diminution de la masse d'un tissu ou d'un organe due à l'atrophie des cellules qui le composent. Exemple : atrophie cérébrale par une insuffisance circulatoire chronique (vieillesse)

B- HYPERTROPHIE

L'hypertrophie peut être :

- cellulaire : elle correspond à l'augmentation réversible de la taille cellulaire liée à une augmentation du volume ou du nombre de ses constituants.
- tissulaire ou d'organe : il s'agit de l'augmentation du volume d'un tissu ou d'un organe due à une hypertrophie ou une hyperplasie cellulaire.

Elle est d'origine métabolique, mécanique ou hormonale ;

Exemple :

**Hypertrophie cardiaque ou du muscle squelettique chez le sportif.*

**Hypertrophie du myomètre au cours de la grossesse*

4.2. MODIFICATION DU NOMBRE

A- HYPOPLASIE – APLASIE

États transitoires ou définitifs caractérisés par la diminution du nombre de cellules due à l'arrêt ou à la diminution de la multiplication cellulaire.

Exemple : disparition totale des cellules de la moelle hématopoïétique : aplasie médullaire

B- HYPERPLASIE

L'**hyperplasie** est souvent associée à l'hypertrophie et correspond à une augmentation anormale du nombre des cellules d'un tissu, d'un organe ou d'une portion d'organe.

Elle peut être physiologique ou pathologique :

Exemple :

* *Hyperplasie du sein au cours de la puberté ou de la grossesse.*

* *Hyperplasie du contingent conjonctif et acineux de la prostate*

4.3. MODIFICATION DE LA DIFFÉRENCIATION : MÉTAPLASIE

La **métaplasie** est un état réversible correspondant à la transformation d'un tissu en un autre tissu de structure et de fonction différente.

En général, le remplacement se fait au profit d'une cellule plus adaptative à l'environnement. La métaplasie intéresse surtout les épithéliums et parfois les tissus conjonctifs. Elle peut être d'origine

• physiologique

Exemple : métaplasie déciduale du chorion cytotrophoblastique de l'endomètre.

• pathologique

* **progressive** du fait de la transformation d'un tissu en un autre tissu plus différencié. Exemple : épithélium buccal non kératinisé qui devient kératinisé

* **régressive** du fait de la transformation d'un tissu en un autre tissu moins différencié.

Exemples : Métaplasie malpighienne de l'épithélium cylindrique cilié bronchique chez les grands fumeurs - Ostéome des cavaliers qui apparaît dans les muscles adducteurs à la suite de microtraumatismes du tissu osseux.

5. LÉSIONS LIÉES AU VIEILLISSEMENT :

Le vieillissement est inscrit dans la vie, il commence dès la conception, se poursuit au cours de la différenciation et de la maturation cellulaire, et aboutit à une perte progressive des capacités fonctionnelles, définissant la sénescence pour se terminer par la mort. Tous les organes sont atteints.

Un processus génétique intervient, la durée de vie d'une espèce étant précise, chez l'homme estimée aux alentours de 120 ans. L'accumulation au fil du temps d'altérations moléculaires y joue également un rôle. C'est le vieillissement cellulaire qui conditionne le vieillissement des organes. L'atteinte de certains systèmes, vasculaire,

immunitaire, et neuroendocrine a des conséquences générales particulièrement importantes dans le vieillissement de l'individu.

Certaines maladies génétiques sont caractérisées par un vieillissement précoce : acrogeria, progeria.

5.1. VIEILLISSEMENT CELLULAIRE

De nombreuses fonctions de la cellule sont modifiées avec l'âge :

- réduction des fonctions cellulaires
- accumulation de lésions d'origine oxydative, irréversibles
- réduction des capacités de réparation chromosomique, diminution de la capacité des cellules à se multiplier, accélération de l'apoptose.

Il s'y associe des modifications des constituants extracellulaires

5.2. ASPECTS MORPHOLOGIQUES DU VIEILLISSEMENT DES ORGANES

Tous les organes ne vieillissent pas à la même vitesse. Les organes riches en fibres élastiques sont ceux qui vieillissent le plus vite, la production d'élastase augmentant avec l'âge.

Le vieillissement de nombreux organes est caractérisé par une atrophie.

- Système cardio-vasculaire :
 - o Calcification et rigidification de la paroi des artères élastiques ; lésions d'athérosclérose
 - o Dans le cœur : diminution du nombre des cellules myocardiques
- Système ostéo-articulaire :
 - o La masse osseuse diminue
 - o Les muscles s'atrophient
 - o Les cartilages articulaires s'altèrent
- Peau :
 - o Amincissement cutané, surtout par amincissement du derme dont les fibres élastiques se raréfient, et dont le collagène se raréfie et se rigidifie.
 - o Les follicules pileux sont moins nombreux et les mélanocytes se raréfient
 - o Il s'y ajoute les lésions en rapport avec l'exposition aux radiations solaires : élastose, kératose actinique, mélanose de Dubreuilh.
- Système nerveux central
 - o Le cortex s'atrophie
 - o Le nombre de neurones diminue
- Œil
 - o La cataracte est une opacité du cristallin et constitue la plus grande cause de perte visuelle et de cécité.

TESTS D'ÉVALUATION

1 - Quelles sont les deux principales modifications observées en microscopie optique au cours d'une lésion de souffrance cellulaire

2- Définir une nécrose

3- Citez deux types de nécrose

4- L'apoptose

A- est un phénomène actif

C- intéresse une seule cellule

B- induit une réaction inflammatoire

D- est génétiquement contrôlée

5- Le tabac induit une modification de l'épithélium bronchique. Cette lésion est :

A- adaptative

B - dégénérative

Elle provoque la transformation de l'épithélium bronchique en un épithélium malpighien. S'agit-il d'une ?

C - hypertrophie

D - métaplasie

- 1-** Œdème cellulaire-dégénérescence vacuolaire
à un phénomène irréversible, défini par des modifications cytoplasmiques et nucléaires.
- 2-** La nécrose est un état pathologique et la traduction morphologique d'un état de mort cellulaire. Elle correspond à un phénomène irréversible, défini par des modifications cytoplasmiques et nucléaires.
- 3-** Nécrose de coagulation - Nécrose de liquéfaction
- 4-** A C D
- 5-** A - D

RÉPONSES

L'INFLAMMATION NON SPÉCIFIQUE

Prérequis

Cours immunologie Thème XVI

Les objectifs éducationnels

Au terme de cet enseignement, l'étudiant doit être capable de :

1. Définir la réaction inflammatoire, l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique.
2. Citer les étiologies de la réaction inflammatoire.
3. Définir la congestion active.
4. Décrire le mécanisme de formation de l'œdème inflammatoire.
5. Préciser les conséquences de l'œdème dans l'inflammation.
6. Décrire les différentes étapes de la diapédèse leucocytaire.
7. Définir le terme de granulome inflammatoire.
8. Décrire les différentes étapes de la phagocytose.
9. Préciser les deux fonctions les plus importantes du macrophage.
10. Décrire la morphologie du bourgeon charnu secondaire à une plaie cutanée.
11. Citer les trois conditions nécessaires à une bonne cicatrisation.
12. Décrire les anomalies de la cicatrisation.
13. Préciser le rôle des principaux médiateurs chimiques intervenant dans la réaction inflammatoire.
14. Citer les différents aspects de l'inflammation aiguë à prédominance vasculaire exsudative.
15. Définir la pustule, l'abcès, le phlegmon, l'empyème et donner un exemple pour les différentes variétés d'une inflammation purulente.
16. Expliquer les mécanismes aboutissant d'une inflammation chronique ou à prédominance fibreuse.

Activités complémentaires

1. Robbins pathologic basis of disease 2002; Saunders Company.
2. Diebolt J, Molina T, Bigorgne C, Audouin J, Le Tourneau A. Les expressions morphologiques de la réaction inflammatoire. Rev Fr des Lab 1995 ; 276:21-6.
3. Peuchmaur M, Galanaud P. Infiltrat cellulaire de l'inflammation : chronologie et cytokines. Ann Pathol 1997 ; 17:311-3.
4. www.chups.jussieu.fr/polys/anapath/Cours/POLY.Chp.3,
www.anapath.necker.fr/enseign/poly/chap4,
www.anne.decoaster.free.fr/immuno/inonspe/ins

INTRODUCTION

Pour maintenir l'intégrité de ses structures et la spécificité de ses constituants biochimiques, nécessaires à sa survie, tout être vivant doit neutraliser, détruire et éliminer de ses tissus, les substances et organismes exogènes, ainsi d'ailleurs que les substances et structures endogènes altérées devenues étrangères. Cette réaction de défense particulière déclenchée par une altération tissulaire est appelée inflammation.

Les différents aspects morphologiques des divers temps de l'inflammation, les différentes cellules impliquées, la physiopathologie, les variétés anatomocliniques et l'évolution de la réaction inflammatoire sont décrits dans ce cours.

1. GÉNÉRALITÉS

L'inflammation est un phénomène banal intervenant dans une multitude de circonstances et de maladies et dont l'expression clinique et la gravité sont extrêmement diverses.

Elle est définie comme un ensemble de réactions locales ou générales de l'organisme et de ses tissus vis-à-vis d'une agression de nature variée. Ces réactions se succèdent dans un ordre bien défini, sous l'influence de substances chimiques, les médiateurs chimiques, qui apparaissent successivement dans le foyer inflammatoire et qui ont une action pharmacologique propre sur les cellules, les substances intercellulaires et les vaisseaux.

L'inflammation est un phénomène omnitissulaire se déroulant de façon préférentielle dans le tissu conjonctif. Elle ne peut se dérouler que dans un tissu vascularisé. Des tissus dépourvus de vaisseaux comme le cartilage et la cornée sont donc incapables de développer une réaction inflammatoire complète.

L'inflammation est un processus habituellement bénéfique : son but est d'éliminer l'agent pathogène, de maintenir l'homéostasie et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, d'anomalies de régulation du processus inflammatoire ou d'anomalie quantitative ou qualitative des cellules y intervenant.

On emploie, comme synonymes d'inflammation, les termes de **réaction inflammatoire** ou de **processus inflammatoire**, selon que l'on voudra mettre l'accent sur le fait que l'inflammation se produit en réaction à une agression ou qu'il s'agit d'un processus lésionnel dont le déroulement se fait en phases successives.

Bien qu'il existe des exceptions, il faut retenir qu'en principe, un terme médical terminé par le suffixe "ite", désigne une inflammation. Exemples : conjonctivite (inflammation de la conjonctive), péritonite (inflammation du péritoine), arthrite (inflammation d'une articulation)...

2. LES CAUSES DE L'INFLAMMATION

Elles sont multiples et sont responsables de destructions tissulaires et cellulaires d'importance variable.

L'inflammation peut être provoquée par :

- des causes infectieuses : elles sont majoritaires (bactériennes, virales, parasitaires) et ne doivent pas conduire à confondre infection et inflammation,
- des causes physiques (chaleur, froid, radiations ionisantes, électricité, traumatisme...),
- des agents chimiques (bases, acides, venins, toxines bactériennes...),
- des corps étrangers exogènes (talc, coton, silice...) ou endogènes (cristaux de cholestérol, d'urate...),
- des troubles trophiques tissulaires (nécrose tissulaire ou cellulaire d'origine ischémique et nécrose tumorale),
- une agression dysimmunitaire (réaction d'hypersensibilité et allergie, anomalie de la réponse immunitaire, auto-immunité).

3. NOTIONS D'INFLAMMATION AIGÜE ET D'INFLAMMATION CHRONIQUE

L'inflammation aiguë représente la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours ou semaines), d'installation souvent brutale.

Elle guérit souvent spontanément ou avec un traitement. Elle peut laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante.

L'inflammation chronique correspond à une inflammation n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évolue vers la persistance ou l'aggravation pendant plusieurs mois ou années.

4. SÉQUENCES MORPHOLOGIQUES DU PROCESSUS INFLAMMATOIRE

Le déroulement du processus inflammatoire est toujours le même, quels que soient l'organe où il se produit et la nature de l'agent pathogène, avec des caractères morphologiques généraux et des mécanismes communs.

Pour étudier ses différentes étapes, considérons l'exemple d'une plaie cutanée provoquée par une écharde.

La réaction inflammatoire évolue schématiquement en 4 stades successifs :

- un stade d'agression initiale,
- un stade caractérisé par les réactions vasculo-exsudatives,
- un stade caractérisé par la constitution d'un granulome inflammatoire,
- un stade de détersion, de réparation et de cicatrisation.

4.1. L'AGRESSION PATHOGÈNE

Dans l'exemple choisi, il s'agit d'une brèche béante de l'épiderme et du derme sous-jacent par un agent vulnérant. Il va se produire :

Immédiatement,

- un écrasement des cellules de l'épiderme,
- un écrasement des cellules dans le derme, des déchirures des faisceaux collagènes et élastiques, une atteinte des filets nerveux qui va entraîner la douleur, une section des vaisseaux qui va entraîner l'hémorragie. Le

sang va envahir la brèche puis, en se coagulant, va recouvrir la plaie d'une masse fibrino-cruorique réalisant une croûte noirâtre,

- un dépôt possible, dans la plaie, de germes et de corps étrangers.

Quelques heures plus tard, on assiste à l'apparition simultanée de :

- phénomènes passifs : nécrose des cellules et destruction des substances intercellulaires,
- phénomènes réactionnels : exsudatifs et productifs cellulaires et tissulaires.

4.2. LA PHASE VASCULAIRE EXSUDATIVE

C'est la phase initiale de l'inflammation qui survient dans les instants suivant l'agression. Elle se traduit cliniquement par quatre signes cardinaux : rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur.

Elle comporte trois modifications élémentaires :

- la congestion active,
- l'œdème inflammatoire,
- la diapédèse leucocytaire.

4.2.1. LA CONGESTION ACTIVE

Elle se déroule au niveau de l'unité microcirculatoire ou unité fonctionnelle capillaire.

Celle-ci comporte successivement (fig. 1) :

- un secteur artériel : artériole afférente pourvue de cellules musculaires lisses en couche continue et métartériole pourvue de cellules musculaires lisses occasionnelles.
- un secteur capillaire : réseau atone et passif fait de tubes endothéliaux pourvus d'une membrane basale et de péricytes. Les sphincters précapillaires constituent, à l'entrée du réseau capillaire, un ensemble de résistances en parallèle qui assurent la régulation des flux locaux en fonction des besoins, en ouvrant les capillaires à une circulation purement plasmatique ou plasmatique et globulaire.
- un secteur veineux : préveinule (veinule postcapillaire) et veinule collectrice.
- des canaux anastomotiques :
 - * Canal de Sucquet entre l'artériole et la veinule
 - * Canal préférentiel entre la métartériole et la préveinule, court-circuitant le lit capillaire.

C'est à ce niveau capillaire et veinulaire que se produisent la diapédèse et le passage de liquide intravasculaire vers le milieu interstitiel.

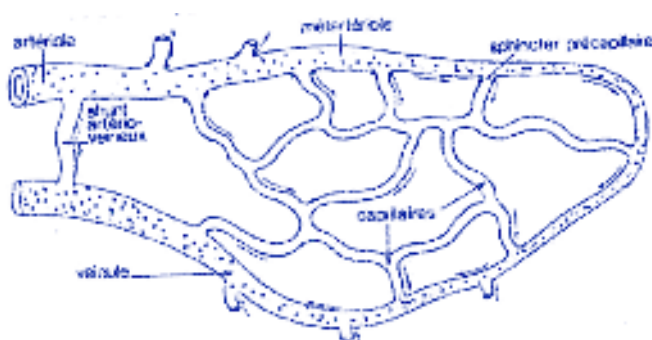


Fig 1. La microcirculation : Le sang provenant de l'artériole emprunte de façon permanente le canal préférentiel (pointillés) et de façon intermittente le réseau capillaire.

a-Physiopathologie

La congestion active comporte plusieurs étapes :

- quelques secondes de vasoconstriction des artérioles qui favorise l'hémostase,
- une vasodilatation active des vaisseaux artériolaires qui atteint son maximum au bout de quelques minutes et se traduit par une augmentation de 1 à 2 degrés de la température locale et par un érythème. Tout le lit capillaire est ouvert au passage du sang. Elle est déterminée par :
 - * un mécanisme chimique, avant tout les prostaglandines, puis les kinines, l'histamine, et les fractions C3 et C5 activées du complément,
 - * un mécanisme nerveux, conséquence d'une irritation des nerfs vasomoteurs (réflexe d'axone).

b-Conséquences

- un ralentissement du courant circulatoire et une stase veineuse relative,
- une augmentation de la viscosité sanguine, une hypercoagulabilité avec activation des plaquettes, une augmentation de l'activité procoagulante des cellules endothéliales et une constitution de microcaillots.

4.2.2. L'ŒDÈME INFLAMMATOIRE

C'est un phénomène actif dû à l'issue, hors des vaisseaux congestifs, d'une sérosité riche en protéines, infiltrant le tissu conjonctif et répondant à la définition des exsudats.

a-Physiopathologie

Ce passage est lié à :

- une augmentation de la pression hydrostatique, secondaire à la congestion, permettant le passage vers les tissus d'une plus grande quantité d'eau et d'électrolytes,
- une diminution de la pression oncotique,
- une augmentation de la perméabilité capillaire et veinulaire due à l'élargissement des espaces intercellulaires par rétraction des cellules endothéliales et augmentation du transport intra vésiculaire, à travers celles-ci (transcytose). Elle aboutit au passage d'une plus grande quantité de liquide et surtout de substances de poids moléculaire élevé (fibrinogène, albumine, fractions du complément, immunoglobulines), ainsi qu'à une facilitation du passage des cellules.

C'est l'histamine libérée localement par les mastocytes qui est responsable de la rétraction des cellules endothéliales. La bradykinine et les leucotriènes potentialisent ces effets.

b-Conséquences

Le voisinage de la plaie est tuméfié.

Une partie de ce liquide d'œdème inflammatoire va passer dans la lymphe et apporter des informations immunologiques à la population lymphoïde des ganglions voisins.

L'œdème a pour conséquences :

- de diluer les produits toxiques,
- de concentrer sur place les moyens de défense humoraux (immunoglobulines, fractions du complément) et apporter des médiateurs chimiques,
- de limiter ce foyer par une barrière fibrineuse (précipitation de fibrine),
- de ralentir le courant circulatoire par hémocoagulation ce qui favorise le phénomène suivant, la diapédèse leucocytaire.

L'œdème peut être néfaste pour l'organisme en raison :

- d'une compression locale (œdème laryngé),
- d'une inondation d'un territoire étendu (œdème pulmonaire),
- de son siège dans un organe inextensible (cerveau, larynx).

4.2.3. LA DIAPÉDÈSE LEUCOCYTAIRE

C'est la traversée active de la paroi des veinules post-capillaires par les polynucléaires, mais également par les lymphocytes et les monocytes circulants.

Ce passage se fait au terme de la séquence suivante (fig. 2) :

- **ralentissement** du courant circulatoire,
- **margination** des polynucléaires qui se rapprochent de la paroi des vaisseaux, circulant à la partie périphérique de la colonne intra vasculaire dont le centre est occupé par les hématies disposées en rouleau,
- **roulement** des polynucléaires le long de l'endothélium,
- **adhérence** des polynucléaires à l'endothélium,
- **passage** des polynucléaires entre deux cellules endothéliales.

Ce passage est rendu possible par l'écartement des cellules endothéliales et la mobilité et la déformabilité du cytoplasme des polynucléaires qui peuvent émettre des pseudopodes. Leur noyau est segmenté, formé de plusieurs masses chromatinienne de diamètres réduits, ce qui leur permet de se faufiler entre deux cellules endothéliales. Les polynucléaires traversent ensuite la membrane basale, localement dissoute par les enzymes lysosomiaux.

Le phénomène d'adhérence des cellules inflammatoires sur l'endothélium vasculaire est rendu possible grâce à l'existence de molécules particulières : les **molécules d'adhésion**: intégrines, P et E sélectine (fig.2).

Au cours de la réaction inflammatoire, on observe une augmentation de l'expression de ces molécules d'adhésion sous l'influence de divers médiateurs (C5a, interleukine-1 : IL-1).

Morphologiquement, la diapédèse leucocytaire se manifeste par un infiltrat inflammatoire péri vasculaire. Les polynucléaires vont ensuite quitter l'environnement des vaisseaux, attirés par un phénomène de chimiotactisme (fig. 2)

4.3. LA RÉACTION CELLULAIRE ET LA FORMATION DU GRANULOME INFLAMMATOIRE

Très rapidement, le foyer inflammatoire va s'enrichir en cellules de provenances variées. Les premières arrivées (environ 6 heures) sont les polynucléaires qui sont le stigmate morphologique d'une inflammation aiguë. Elles sont suivies par d'autres cellules sanguines, les monocytes.

Outre cet afflux sanguin, on assiste à une multiplication sur place des fibroblastes et des cellules lymphoïdes (lymphocytes et plasmocytes). Les histiocytes formés par transformation des monocytes peuvent eux-mêmes se multiplier sur place.

Lorsque l'inflammation se chronicise, l'infiltrat inflammatoire est généralement constitué d'une majorité de cellules mononucléées.

La composition cellulaire de l'infiltrat inflammatoire varie donc en fonction du temps, mais également en fonction de la cause de l'inflammation, et un type cellulaire peut être largement prédominant sur les autres. On donne à l'ensemble des cellules présentes dans le foyer inflammatoire et qui ont des spécialités fonctionnelles différentes, le nom de **granulome inflammatoire**.

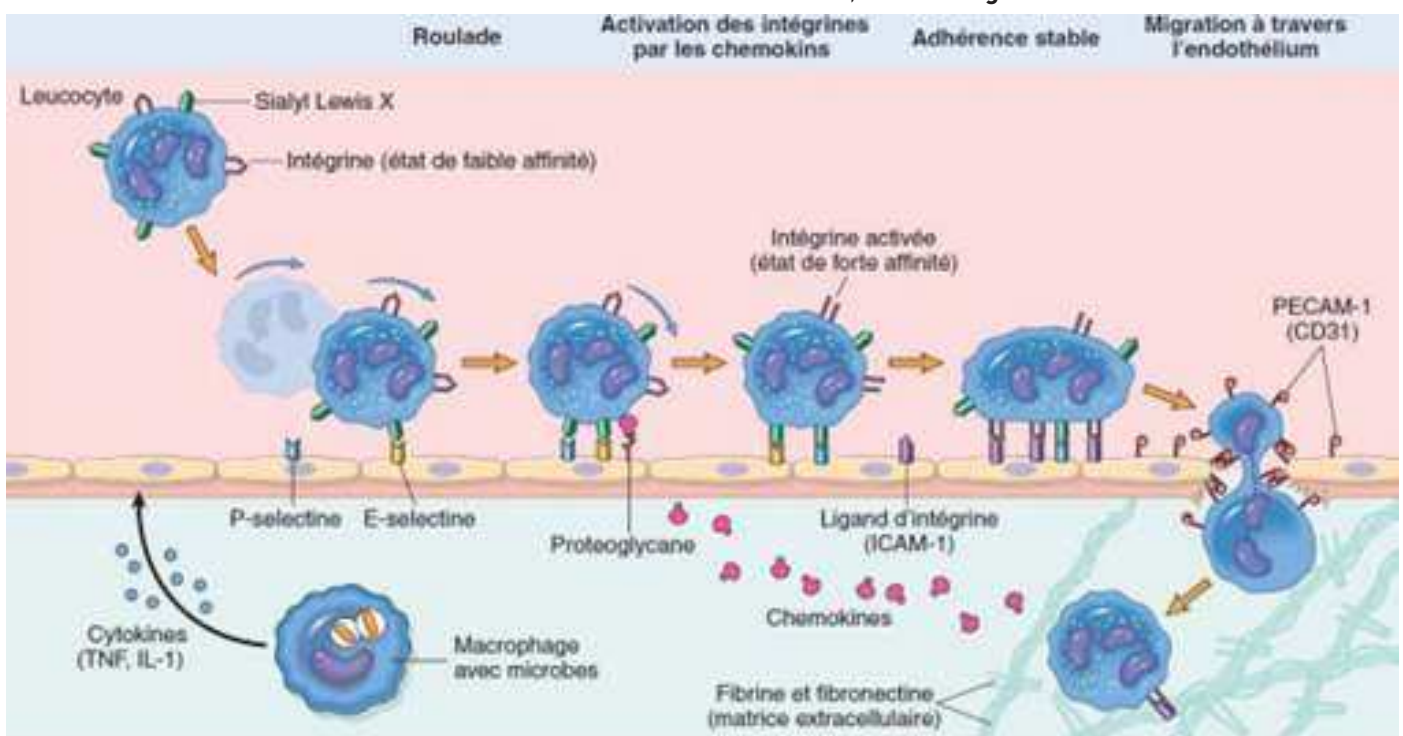


Fig 2. Diapédèse leucocytaire. Les leucocytes subissent une roulade puis sont activés et adhèrent à l'endothélium, enfin traversent cet endothélium et se dirigent vers le site de la réaction inflammatoire selon un gradient chimio-attractant. Plusieurs molécules jouent un rôle important au cours de ce processus multi-étapes : les molécules d'adhésion endothéliales (P et E-sélectine) et leucocytaires (intégrine).

4.3.1. LES LEUCOCYTES

Ce sont des cellules surspécialisées dont les rôles sont plus ou moins spécifiques selon leur nature :

- polynucléaire neutrophile : la phagocytose est son activité exclusive, d'où le nom de **microphage**.
- polynucléaire éosinophile : il joue un rôle dans l'inflammation allergique et certaines parasitoses. Il est susceptible de libérer des médiateurs toxiques au contact de l'agent déclenchant [grande richesse en myéloperoxydase].
- polynucléaire basophile : il joue un rôle dans l'inflammation allergique [grande richesse en histamine et en sérotonine].

Le polynucléaire a une durée de vie brève, ne dépassant pas 3 à 5 jours et est incapable de se diviser sur place. Il est rapidement détruit dans le foyer inflammatoire. Lorsque les polynucléaires, ainsi altérés, sont en grand nombre, ils forment avec les débris de la nécrose tissulaire ce que l'on appelle le pus. Le polynucléaire altéré porte le nom de **pyocyte**.

4.3.2. LE SYSTÈME DES PHAGOCYTES MONONUCLÉÉS

Différents éléments cellulaires rentrent dans ce système.

Ils naissent dans la moelle osseuse à partir du myéloblaste et mûrissent en monocytes. Ils passent dans la circulation sanguine et vont atteindre de nombreux territoires tissulaires pour devenir des histiocytes dont la durée de vie est de 20 à 60 jours. Ces histiocytes, lorsqu'ils exercent leurs propriétés de phagocytose, deviennent des macrophages.

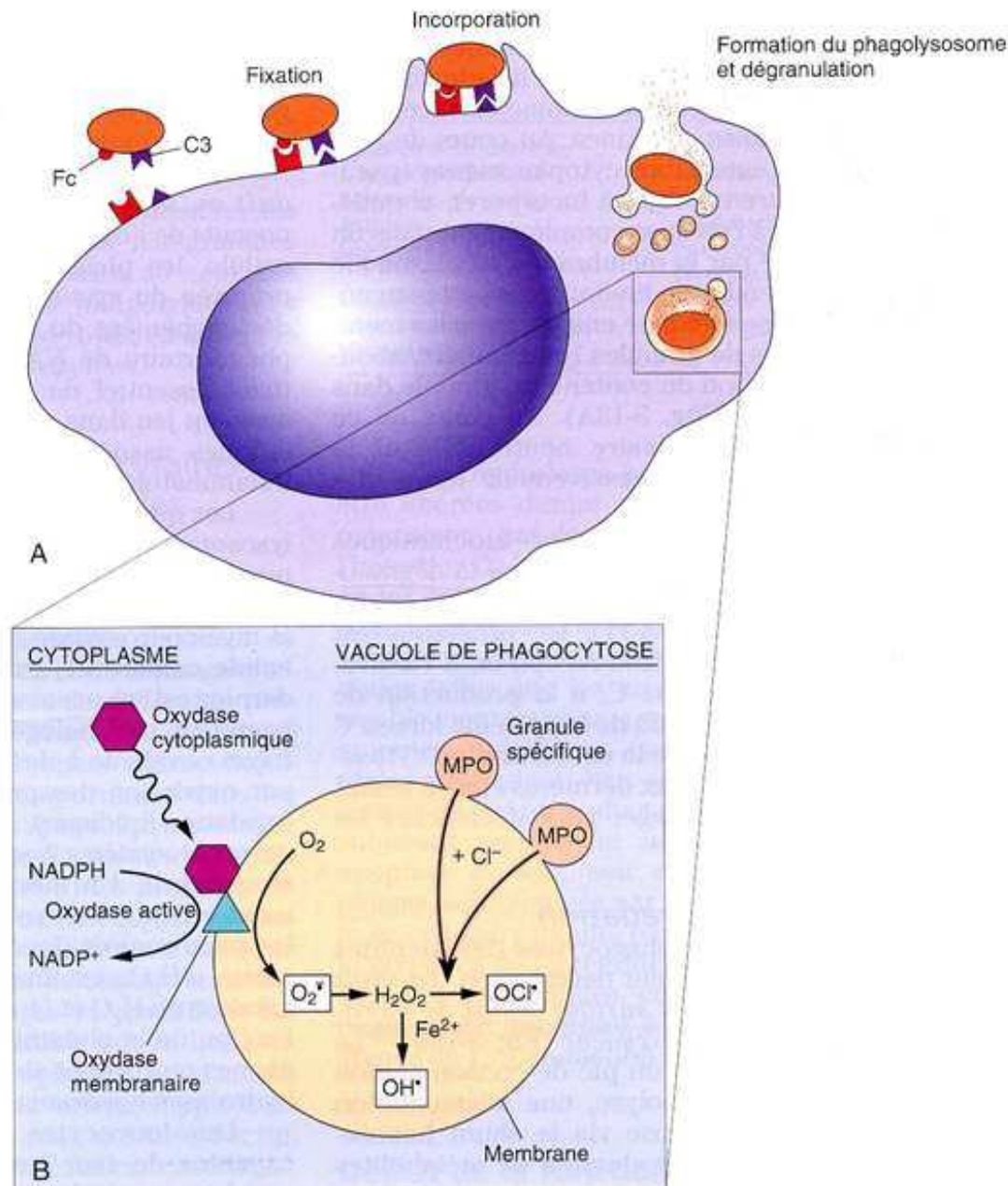
Les cellules de ce système ont en commun les caractères suivants :

- conservation des capacités de différenciation et de division,
- présence de récepteurs membranaires pour les opsonines,
- richesse des lysosomes en enzymes protéolytiques,
- importante activité de pinocytose et de phagocytose,
- importante activité sécrétoire : cytokines et autres médiateurs,
- déclenchement des réponses immunitaires par transmission de l'information antigénique reçue après phagocytose, aux cellules immunocompétentes. La modulation de ces réponses immunitaires se fait par la sécrétion de diverses cytokines.

4.3.3. LA PHAGOCYTOSE

Les polynucléaires et les macrophages ont en commun de nombreuses caractéristiques et surtout leur activité de phagocytose. La phagocytose est l'**englobement**, dans le cytoplasme du phagocyte, d'une particule étrangère qui sera digérée par les enzymes protéolytiques des lysosomes (hydrolases, phosphatases, élastases, collagénases,...). Les étapes de la phagocytose sont les suivantes (fig. 3) :

Fig 3. La phagocytose : Les agents pathogènes, recouverts d'opsonines sont reconnus par les récepteurs des opsonines et internalisés. La vacuole de phagocytose fusionne avec un lysosome pour former un phagolysosome.



- reconnaissance et adhérence : le plus souvent, la phagocytose n'est possible que lorsque la particule à phagocyter est enrobée par une molécule protéique appelée opsonine. Les deux opsonines les mieux connues sont les IgG et le C3b. A chacune de ces opsonines correspond, sur la membrane du phagocyte, un récepteur spécifique qui permet l'adhérence entre le phagocyte et l'ensemble opsonine particule à phagocyter,
- englobement dans une vacuole cytoplasmique,
- fusion de cette vacuole avec un lysosome pour former un phagolysosome au sein duquel le corps phagocyté sera détruit par les enzymes.

La particule phagocytée n'est pas constamment détruite, soit qu'il s'agisse de germes virulents capables de tuer le phagocyte, soit qu'il s'agisse de particules trop grandes ou non dégradables (microcristaux, silice).

4.3.4. CELLULES IMMUNOLOGIQUEMENT COMPÉTENTES : LYMPHOCYTES B ET T

Ces cellules sont à l'origine d'une réponse immunitaire vis-à-vis des antigènes de l'agresseur, secondaire à une réponse locale non spécifique (cf cours immunologie)

4.3.5. LES MASTOCYTES

Elles contiennent, dans leurs granulations spécifiques, les mêmes substances que celles des polynucléaires basophiles.

Les mastocytes n'ont pas de rôle macrophagique, mais participent à 3 processus :

- les réactions inflammatoires et allergiques,
- la coagulation et la fibrinolyse,
- la lyse et l'édification des substances conjonctives.

4.3.6. LES FIBROBLASTES ET LES MYOFIBROBLASTES

Ce sont les éléments constitutifs du tissu conjonctif capables d'assurer la synthèse de la charpente protéique (collagène) sur laquelle est accrochée un gel acide (hyaluronique) qui favorise les échanges métaboliques.

Dès le début du processus inflammatoire, ils vont commencer à proliférer et à élaborer ces différents éléments. Au moment de la phase de réparation, ils vont subir une différenciation particulière et former le myofibroblaste, cellule ayant gardé les capacités de synthèse du fibroblaste et ayant acquis la contractilité de la cellule musculaire lisse.

4.4. LA DÉTERSION

La détersion est un préliminaire indispensable à la guérison : faute de détersion le processus inflammatoire persiste et passe à la chronicité.

C'est l'évacuation, hors du foyer inflammatoire, des éléments cellulaires ou tissulaires détruits lors de l'agression initiale ou au cours du processus inflammatoire, des germes pathogènes et des corps étrangers éventuels, ainsi que de l'exsudat.

Dans la plupart des cas, ce sont les phagocytes qui assurent la détersion par une destruction locale des éléments présents dans le foyer inflammatoire. Le liquide d'œdème est drainé par le système lymphatique. On parle dans ces cas de **détersion interne**.

La détersion interne peut être insuffisante, notamment

lorsqu'il existe dans le foyer inflammatoire des corps étrangers qui ne peuvent être digérés par les macrophages ou lorsqu'il existe une grande quantité de pus. Celui-ci doit alors nécessairement être évacué à l'extérieur, soit par une incision chirurgicale, soit par une ouverture spontanée (fistulisation à la peau ou dans un conduit naturel). Dans ce cas, la détersion n'est souvent que partielle et la persistance d'éléments nécrosés non détergés entretient le processus inflammatoire qui va évoluer vers la chronicité.

4.5. RÉPARATION : BOURGEON CHARNU ET CICATRISATION

Une fois la détersion achevée, il peut rester une perte de substance qui va se combler par un tissu conjonctif jeune et hypervascularisé, néoformé. Ce tissu conjonctif est formé à partir des fibroblastes présents dans le foyer inflammatoire et à son pourtour et du bourgeonnement des anses capillaires du tissu sain avoisinant.

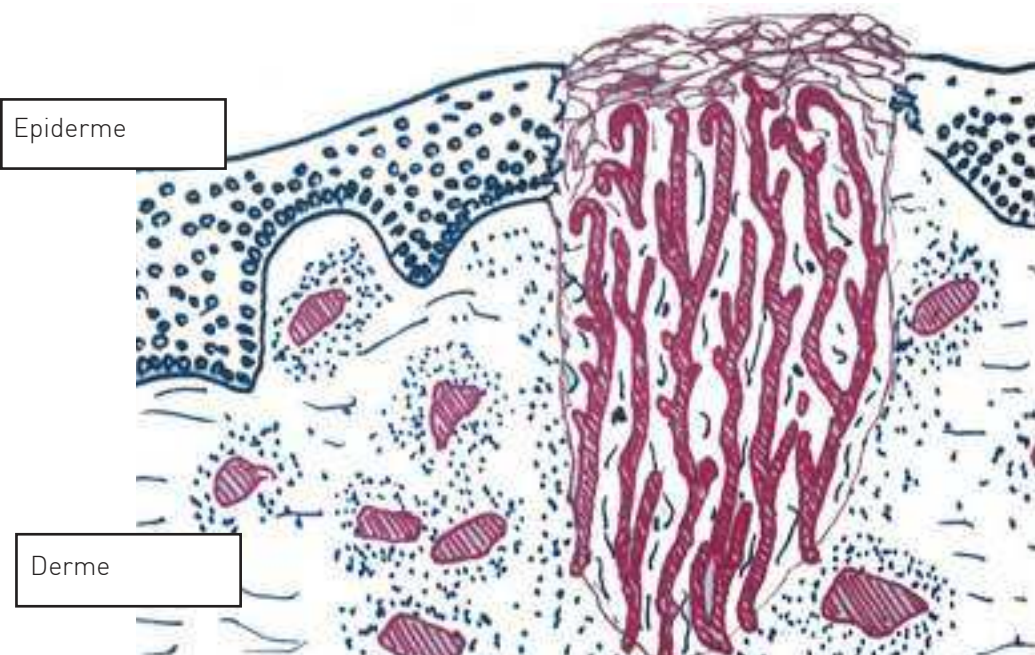
Il est visible macroscopiquement au fond des plaies importantes. Son aspect est rouge vif, grenu comme une framboise. Il donne l'impression de bourgeonner, d'où les noms de bourgeon charnu, de tissu de granulation ou de blastème de régénération que l'on donne à cette pousse de tissu conjonctif qui précède la cicatrisation.

4.5.1. MORPHOLOGIE DU BOURGEON CHARNU

Il est constitué de quatre zones :

- La zone profonde : c'est la plus proche du réseau vasculaire qui a donné naissance aux capillaires du bourgeon charnu. Elle comporte des capillaires néoformés sous l'action de cytokines stimulant l'angiogenèse. Ces capillaires ont un endothélium turgescant, riche en mitoses. La lumière contient des globules rouges. Entre ces capillaires, il existe des fibroblastes. Ces capillaires ont tendance à s'orienter perpendiculairement à la surface. (fig.4)
- Au-dessus de cette zone profonde, s'observe une zone moyenne où les capillaires présentent une pousse active, formant des bourgeons pleins qui vont, secondairement, se creuser. On trouve dans cette zone, de nombreuses cellules mononucléées (lymphocytes, plasmocytes et monocytes-macrophages), mais également des polynucléaires éosinophiles et basophiles. Cette zone correspond à la phase exsudative et productive.
- La zone superficielle du bourgeon charnu est formée de polynucléaires neutrophiles, d'œdème et de fibrine. Ces polynucléaires d'origine diapédétique aboutissent à la couche de pus. Cette zone correspond à la phase exsudative.
- La zone la plus superficielle est la couche nécrotique qui correspond à la phase passive et au résultat de la destruction des leucocytes, c'est-à-dire à la formation du pus. Sans pansement, la couche nécrotique donne l'escarre ou la croûte de la plaie. Le pansement de la plaie évite la dessiccation.

Lorsque la perte de substance est comblée, l'épithélium qui revêt les berges de la plaie va progressivement se développer de façon à recouvrir la surface du bourgeon charnu en s'insinuant entre le tissu conjonctif et la zone nécrotique de surface. Cette croûte tombera à la fin de la régénération épithéliale.



charnu permettent le drainage lymphatique du blastème de régénération et son innervation sensitive.

4.5.3. LA CICATRISATION

Elle aboutit à une réparation plus ou moins anormale, caractérisée par l'édification de tissu conjonctif cicatriciel.

Trois conditions sont nécessaires à une cicatrisation : la détersion, la coaptation et la bonne vascularisation.

L'accumulation de collagène va durer plusieurs semaines. Il s'agit initialement d'un collagène de type III qui sera secondairement dégradé par la collagénase sécrétée par les macrophages, les polynucléaires et les fibroblastes. Le collagène dégradé est remplacé par du collagène de type I dont les fibres

s'orientent suivant les lignes de plus grande tension du corps.

Au cours du processus de cicatrisation, les myofibroblastes ainsi que les cellules endothéliales disparaissent par le processus d'apoptose.

Fig.4. Bourgeon charnu suite à une plaie cutanée : tissu conjonctif riche en vaisseaux néoformés perpendiculaires à la surface.

4.5.2. MATURATION DU BOURGEON CHARNU

Le bourgeon charnu subit une maturation progressive aboutissant à une disparition des trois couches superficielles due à la colonisation du foyer inflammatoire par les fibroblastes. Ces derniers migrent par chimiotactisme, sous l'action des premières protéines déposées au sein du foyer inflammatoire (fibrine et fibronectine) et des cytokines TGF (Transforming Growth Factor) et PDGF (Facteur de Croissance Dérivé des Plaquettes).

Ces fibroblastes se multiplient activement sous l'action de cytokines fibrogéniques (IL-1 et TNF) et de facteurs de croissance FGF (Facteur de Croissance Fibroblastique) et PDGF sécrétés surtout par des macrophages activés. Ils élaborent les différents constituants de la matrice extracellulaire (MEC) du tissu de réparation, dès le troisième jour :

- des glycosaminoglycanes (notamment de l'acide hyaluronique),
- du collagène immature de type III (qui présente une meilleure plasticité que le collagène de type I),
- des glycoprotéines adhésives dont la **laminine** et la **fibronectine** qui ont comme propriété de se lier d'un côté aux constituants de la MEC et de l'autre aux intégrines situées dans la membrane des cellules.

Les protéoglycanes de la MEC constitués par l'union d'un glycosaminoglycane et d'une protéine vont, avec des cytokines, influencer le développement par les fibroblastes de myofibroblastes. Ces derniers vont permettre au bourgeon charnu de se rétracter conduisant à un rapprochement de ses berges : c'est la **coaptation**.

Le tissu conjonctif immature présente initialement une architecture très désorganisée, les fibres conjonctives se disposant de manière anarchique. Le remodelage de ce tissu conjonctif reproduit l'architecture du tissu préexistant et peut demander plusieurs mois.

La lymphoangiogénèse et l'innervation du bourgeon

4.5.4. - ANOMALIES DE LA CICATRISATION

La cicatrisation dépend de régulations dont la mise en jeu fait que le tissu conjonctif prolifère juste assez pour combler la brèche, ni trop ni trop peu.

Des anomalies sont cependant possibles :

- Le bourgeon charnu peut avoir une croissance excessive, dépasser le plan de la surface cutanée, ce qui rend son épithélialisation plus difficile, d'autant qu'il subira des microtraumatismes répétés. On parle dans ce cas de bourgeon charnu hyperplasique ou **botriomycome**.
- Dans d'autres cas, malgré une ré-épithélialisation correcte, il se produit une anomalie du fonctionnement des myofibroblastes qui provoquent une rétraction anormale de la cicatrice.
- Au cours des inflammations chroniques, la formation de la fibrose qui se définit comme l'augmentation de la trame conjonctive d'un tissu peut être :
 - **atrophique** lorsqu'elle remplace un parenchyme actif en rétractant l'organe (cicatrices de pyélonéphrite, d'infarctus du myocarde...),
 - **hypertrophique** ou **chéloïde** : c'est une cicatrice cutanée protubérante par formation excessive de collagène. Cette lésion est particulièrement fréquente dans les ethnies noires,
 - **mutilante** : cirrhose, sclérose d'enkystement d'un abcès, certaines fibroses pulmonaires,
 - **systématisée** : fibrose portale et interportale du foie.

Les mécanismes de synthèse et de dégradation de la fibrose dans ces affections chroniques semblent sous la dépendance de facteurs de croissance et de cytokines identiques à ceux qui viennent d'être étudiés dans l'inflammation aiguë.

5. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA RÉACTION INFLAMMATOIRE : LES MÉDIATEURS CHIMIQUES

Les étapes successives de la séquence morphologique qui viennent d'être décrites sont déclenchées, les unes après les autres, par des substances d'origine plasmatique ou cellulaire, présentes dans le foyer inflammatoire. L'étude de ces substances est en plein essor et constitue la base de toute la pharmacologie et de la thérapeutique du processus inflammatoire. Il faut souligner que la plupart des médiateurs connus interviennent dans d'autres circonstances que l'inflammation.

Les médiateurs chimiques de l'inflammation sont multiples. On peut les regrouper en trois catégories selon leur moment d'apparition dans le foyer inflammatoire :

- médiateurs d'origine plasmatique,
- médiateurs d'origine cellulaire :
 - . préformés et stockés dans les granules des cellules,
 - . nouvellement synthétisés et libérés par les cellules du granulome.

5.1. MÉDIATEURS D'ORIGINE PLASMATIQUE

Ils parviennent dans le foyer avec le liquide d'œdème et n'interviennent donc qu'après les précédents. Ils appartiennent à quatre grands systèmes enzymatiques.

5.1.1. SYSTÈME DU COMPLÉMENT

Les fractions du complément activées dans l'inflammation interviennent :

- comme un complexe d'attaque membranaire : le complexe C5b, 6, 7 est leucotactique pour les polynucléaires. Il se fixe aux membranes cellulaires sans les lyser. A ce complexe, s'ajoute d'abord le C8 qui déclenche la cytolyse, puis le C9 qui la renforce.
- dans le chimiotactisme et la dégranulation des mastocytes : C3a et C5a
- dans l'opsonisation : C3b. Le C3b se fixe également sur les lymphocytes B (information immunitaire par les macrophages) et les plaquettes (activation).

5.1.2. SYSTÈME DES KININES

Il est constitué de trois polypeptides de structures voisines : la bradykinine, la lysyl-bradykinine et la méthionyl-lysyl-bradykinine.

Formation des kinines :

Le kininogène plasmatique arrivé avec l'œdème inflammatoire est activé en kinine par la kallikréine. Celle-ci se trouve sous forme inactive dans le plasma, les polynucléaires et certains tissus (rein, pancréas, glandes salivaires...). L'intervention des kinines peut être déclenchée par l'activation du facteur XII, l'action des polynucléaires, la dégradation des mastocytes, la thrombose et la fibrinolyse, l'activation du complément par la voie classique.

Rôle des kinines :

- Elles ont une action vasomotrice (vasodilatation artériolaire, vasoconstriction veinulaire) plus intense et plus prolongée que celle de l'histamine.
- Elles facilitent la diapédèse en augmentant l'adhérence des leucocytes à l'endothélium des veinules post-capillaires.
- Elles provoquent une douleur locale lorsqu'on les met au contact d'une plaie.

5.1.3. SYSTÈMES DE LA COAGULATION ET DE LA FIBRINOLYSE

- Le facteur XII, enzyme activé par les complexes immuns, les fragments de collagène libérés et les substances insolubles (cristaux), est au carrefour de plusieurs systèmes : kinines, complément, coagulation sanguine.
- Les fibrinopeptides et les produits de dégradation de la fibrine ont un effet chimiotactique sur les polynucléaires et une activité vasodilatatrice.

5.2. LES MÉDIATEURS D'ORIGINE CELLULAIRE

5.2.1. MÉDIATEURS PRÉFORMÉS ET STOCKÉS DANS LES GRANULES DES CELLULES

5.2.1.1. Amines biogènes : histamine et sérotonine

L'histamine siège sous forme inactive, liée à l'héparine, dans les lysosomes des mastocytes, des polynucléaires basophiles, neutrophiles et dans les plaquettes. Elle est libérée soit par destruction cellulaire, soit par une stimulation membranaire déclenchant l'excrétion des granules dans le milieu extracellulaire.

Son action brève et rapide provoque :

- une hyperperméabilité vasculaire par contraction des cellules endothéliales,
- une vasodilatation par diminution du tonus artériolaire.

La sérotonine est synthétisée par les cellules entérochromaffines de la muqueuse du grêle et véhiculée par les plaquettes. Elle joue un rôle mineur en renforçant l'effet de l'héparine.

5.2.1.2. Enzymes et métabolites des polynucléaires

Ces facteurs sont libérés dans le foyer inflammatoire par la lyse des polynucléaires morts ou sous l'action des cytokines au moment de la phagocytose.

Ces médiateurs sont :

- les intermédiaires dans la réduction progressive de l'oxygène moléculaire : anion superoxyde (O_2^-), eau oxygénée (H_2O_2), radical hydroxyle ($OH\cdot$)...

Ils ont :

- . un rôle essentiel dans la lyse des bactéries phagocytées,
- . un rôle toxique en particulier nécrosant tissulaire.

Des mécanismes protecteurs naturels existent : superoxyde-dismutase (vis-à-vis de l'anion superoxyde), catalase (vis-à-vis de l'eau oxygénée), vitamines C et E qui piègent les radicaux libres.

- des protéases acides et neutres qui peuvent lyser la fibrine, les membranes basales, le collagène et les fibres élastiques. Ces protéases peuvent également activer d'autres médiateurs.

Les polynucléaires et les médiateurs qui en proviennent ont un rôle essentiel dans le processus inflammatoire. Ceci est bien démontré par les anomalies considérables de la réaction inflammatoire que l'on observe en cas d'agranulocytose :

- pas de phagocytose,
- pas d'afflux de monocytes ni de lymphocytes,
- pas de nécrose tissulaire.

5.2.2. MÉDIATEURS NOUVELLEMENT SYNTHÉTISÉS ET LIBÉRÉS PAR LES CELLULES DU GRANULOME

5.2.2.1. Médiateurs lipidiques

Les éicosanoïdes : ce sont des dérivés de l'acide arachidonique qui est un acide gras formé par dénaturation des phospholipides membranaires sous l'effet d'une phospholipase. Celle-ci est activée par l'agression tissulaire initiale et par divers médiateurs chimiques.

L'effet anti-inflammatoire des corticoides s'explique par leurs effets inhibiteurs sur la phospholipase.

La dégradation de l'acide arachidonique se fait par deux voies enzymatiques différentes :

- la voie de la cyclo-oxygénase (inhibée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens) donne naissance aux médiateurs suivants :
- les prostaglandines (A, B, C, D et E),
- la prostacycline,
- le thromboxane A₂
- la voie de la lipo-oxygénase (non inhibée par les anti-inflammatoires) donne naissance aux leucotriènes LTB₄, LTC₄, LTD₄ et LTE₄.

Action des dérivés de la voie de la cyclo-oxygénase : elle se rapproche de celle de l'histamine, mais ses effets sont moins rapides et plus prolongés :

- les prostaglandines provoquent une vasodilatation avec un œdème, mais également une hyperperméabilité vasculaire en potentialisant l'action de l'histamine,
- le thromboxane est un puissant agrégant plaquettaire.

Ces médiateurs peuvent en outre jouer un rôle anti-inflammatoire :

- désactiver les polynucléaires et les mastocytes et s'opposer ainsi à la libération de l'histamine et des leucotriènes,
- supprimer la sécrétion des immunoglobulines et des cytokines par les lymphocytes B et T stimulés.

Action des dérivés de la voie de la lipo-oxygénase :

- LTB₄ est un des plus puissants facteurs chimiotactiques pour les neutrophiles,
- LTC₄, LTD₄, LTE₄ sont des bronchoconstricteurs impliqués dans les réactions anaphylactiques (réactions d'hypersensibilité immédiate) et l'asthme.
- Accessoirement les leucotriènes interviennent :
 - . en diminuant le tonus des artérioles et des sphincters précapillaires et surtout en contractant les veinules d'où une stase capillaire majeure,
 - . en régulant les fonctions macrophagiques et en inhibant la transformation des lymphocytes B et la réponse à la stimulation antigénique des lymphocytes T

Le PAF-acéther : il est également libéré à partir des phospholipides membranaires de nombreuses cellules. C'est un puissant activateur plaquettaire.

5.2.2.2. Cytokines

Les cytokines interviennent dans le déclenchement, l'amplification, le contrôle et l'arrêt d'une réaction inflammatoire et dans ses effets systémiques. Il s'agit de facteurs solubles produits par les monocytes et les lymphocytes activés et pour certains d'entre eux par d'autres cellules (fibroblastes, cellules endothéliales, kératinocytes...).

La nature de ces médiateurs produits dépend de l'agent pathogène et de la cellule qu'il rencontre en première

ligne de défense dans le tissu agressé (cellules NK : virus, mastocytes : allergènes, monocytes-macrophages : endotoxines microbiennes, micro-organismes à développement intracellulaire, corps étrangers...).

Deux cytokines, l'IL-1 et le TNF (Tumor Necrosis Factor) jouent un rôle majeur dans l'orchestration de l'inflammation.

Lors des phases précoces de l'inflammation, sous l'action de l'IL-1 et du TNF, de nombreuses cellules produisent des médiateurs lipidiques, des enzymes protéolytiques, des radicaux libres, autant de facteurs directement responsables des effets délétères observés. Ces deux cytokines stimulent par ailleurs, les phénomènes d'adhérence à l'endothélium et facilitent donc le recrutement leucocytaire. Le TNF α renforce ce rôle protecteur en augmentant les propriétés microbicides des polynucléaires et des macrophages.

Lors des phases plus tardives de l'inflammation caractérisées par l'arrivée et la stimulation des cellules lymphoïdes et des effecteurs d'une réponse qui implique la reconnaissance des antigènes exprimés par l'agent pathogène, vont intervenir :

- l'interféron γ , sécrété par les lymphocytes TCD8 et les cellules NK. Il amplifie la réponse inflammatoire en augmentant les productions d'IL-1 et de TNF par les macrophages,
- l'IL-1, produite par les cellules endothéliales, les macrophages et les cellules B. Elle stimule les lymphocytes B ainsi que la prolifération et la sécrétion de cytokines par les lymphocytes auxiliaires,
- l'IL-6, très abondante lors des processus inflammatoires, induit la production par les leucocytes, des protéines de la phase aiguë de l'inflammation et de la fièvre...

L'arrêt de la réaction inflammatoire fait intervenir les phénomènes d'apoptose, mais est également dû à la production de certaines cytokines anti-inflammatoires : le TGF, tout comme l'IL-4 et l'IL-10, inhibe les productions d'IL-1 et de TNF. L'IL-10 inhibe, de plus, la production d'IFN γ ...

5.3. INTERACTIONS DES DIFFÉRENTS MÉDIATEURS

La plupart des médiateurs ont à la fois une action directe sur les vaisseaux ou les cellules du foyer inflammatoire et une action d'activation d'autres médiateurs. Ils peuvent apparaître successivement plusieurs fois dans le foyer inflammatoire. Le processus inflammatoire pourrait donc être un véritable cercle vicieux s'il n'y avait pas, dans le foyer, à la fois des médiateurs actifs et leurs antagonistes.

Il est manifeste, également, que pour chacun des événements de la séquence morphologique de l'inflammation, on a pu mettre en évidence plusieurs médiateurs actifs, faisant partie de systèmes différents. Pour chacun des phénomènes du processus inflammatoire, un ou plusieurs médiateurs sont prépondérants. Les hypothèses actuelles sont les suivantes :

- Les lésions tissulaires et cellulaires secondaires à l'inflammation sont dues aux enzymes lysosomiaux des phagocytes et aux radicaux peroxydes.
- La vasodilatation est surtout le fait des prostaglandines puis des kinines, de l'histamine et de C3a et C5a qui

dégranulent les mastocytes.

- L'hyperperméabilité vasculaire est surtout due à l'histamine et aux C3a et C5a qui dégranulent les mastocytes. La bradykinine, le PAF et certains leucotriènes interviennent également.
- Dans l'adhérence cellulaire, ce sont le TNF α , l'IL-1 et le leucotriène B4 qui interviennent essentiellement. Le C5a augmente l'expression des molécules d'adhésion sur le leucocyte.
- Pour le chimiotactisme, l'agent le plus puissant actuellement connu est le leucotriène B4. TNF et C5a interviennent également.
- La réparation fait surtout intervenir le TGF, le PDGF, le FGF, le TNF et l'IL-1.
- Les effets généraux de l'inflammation et notamment l'effet pyrogène (fièvre) sont surtout provoqués par l'IL-1 et l'interféron.
- La douleur des lésions inflammatoires est due aux prostaglandines (E) et aux kinines.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif de l'interaction des principaux médiateurs chimiques dans le processus inflammatoire

Action	Médiateurs chimiques
Vasodilatation	prostaglandines++, kinines, histamine, C3a, C5a
Augmentation de la perméabilité vasculaire	C3a, C5a, bradykinine, leucotriènes
Chimiotactisme	leucotriène B4++, cytokines, TNF α ,
Adhérence cellulaire	TNF α , interleukine 1, leucotriène B4
Réparation	TGF, PDGF, FGF, TNF, interleukine 1
Fièvre	interleukine 1, interféron
Douleur	prostaglandines, bradykinine

6. VARIÉTÉS ANATOMOCLINIQUES ET ÉVOLUTIVES DE L'INFLAMMATION

L'intensité, la durée de la réaction inflammatoire et l'aspect lésionnel de la réaction inflammatoire présentent des variations liées à trois facteurs :

- l'agent déclenchant de la réaction inflammatoire,
- l'organe où elle se déroule,
- le terrain et particulièrement le statut immunitaire de l'hôte.

Ces variations sont si nombreuses qu'il existe de multiples formes anatomocliniques, selon la prépondérance de l'une des phases de l'inflammation.

6.1. INFLAMMATIONS AIGÜES

Il s'agit d'inflammations dans lesquelles les lésions principales et parfois exclusives sont celles de la phase vasculo-exsudative de l'inflammation.

6.1.1. ÉVOLUTION DE L'INFLAMMATION AIGÜE

Selon l'intensité de l'agression, sa persistance ou sa destruction, l'évolution peut se faire :

- dans la plupart des cas vers la guérison spontanée après disparition de la congestion active et des leucocytes,
- vers l'abcédation et la suppuration avec afflux continu de polynucléaires neutrophiles, accumulation de pus puis détersion comprenant drainage des liquides par les lymphatiques et les veinules et phagocytose des débris par les polynucléaires et les histiocytes activés en macrophages.
- vers la cicatrisation avec production d'un bourgeon charnu qui va combler la perte de substance puis se hiérarchiser progressivement. Les épithéliums ne régénèrent qu'après réparation de la perte de substance.
- vers l'inflammation chronique si, par exemple, certains agents infectieux persistent.

6.1.2. DIFFÉRENTES VARIÉTÉS D'INFLAMMATIONS AIGÜES

Inflammation congestive et œdémateuse

Le processus inflammatoire se résume pratiquement à la vasodilatation active seule ou à la vasodilatation active et à l'œdème.

Exemples :

- coup de chaleur (vasodilatation active seule : rougeur et chaleur locale),
- congestion et tuméfaction de la muqueuse nasale dans le rhume,
- brûlure de premier degré,
- réaction d'hypersensibilité de type 1,
- œdème pulmonaire infectieux.

Inflammation hémorragique

Dans ce cas, l'accroissement de la perméabilité capillaire a pour conséquence un œdème et une importante fuite d'hématies hors des capillaires (érythrodiapédèse).

Exemples :

- purpura des maladies infectieuses et des vascularites,
- œdème pulmonaire hémorragique de la grippe,
- glomérulonéphrite hématurique.

Inflammation fibrineuse

L'exsudat est ici particulièrement riche en fibrinogène qui va coaguler dans le foyer inflammatoire ou à sa périphérie, à la surface d'une ulcération ou d'une sèreuse.

Exemples :

- angine à fausses membranes de la diphtérie,
- alvéolite fibrineuse de la pneumonie à pneumocoques,
- pleurésie fibrineuse : l'exsudat épanché dans la cavité pleurale peut contenir beaucoup de fibrine et peu de liquide (pleurésie fibrineuse cliniquement "sèche") ou contenir beaucoup de liquide et relativement peu de fibrine (pleurésie sérofibrineuse).

La détersion de la fibrine est nécessaire pour que la pleurésie puisse guérir sans séquelles. La fibrine doit être lysée par les enzymes des polynucléaires. Si elle n'est pas lysée, elle subit une organisation par une pousse conjonctive qui est l'analogue d'un bourgeon charnu. Il peut en résulter une symphyse pleurale comme après un hémithorax. Les brides et adhérences péritonéales

se constituent par le même mécanisme.

Inflammation purulente ou suppurée

Dans ce type d'inflammation, le foyer inflammatoire contient de très nombreux pyocytes dont la masse, ajoutée au liquide d'œdème et aux débris provenant de la nécrose tissulaire constitue le pus. Cette inflammation suppurée est le plus souvent secondaire à une infection par des germes pyogènes. Elle peut cependant être aseptique.

- **Pustule** : c'est l'accumulation de pus dans l'épaisseur de l'épiderme ou sous l'épiderme décollé.
- **Abcès** : c'est l'accumulation de pus dans une cavité néoformée par la nécrose des tissus préexistants. Cette nécrose survient sous l'influence des enzymes protéolytiques des polynucléaires, et surtout des élastases et des collagénases. Lorsque la liquéfaction du tissu nécrosé est achevée, on dit que la suppuration est collectée. En cas de détersion complète, les parois de la cavité résiduelle vont prendre l'aspect d'un bourgeon charnu qui va combler la perte de substance. En cas de détersion absente ou incomplète, le tissu conjonctif périlésionnel subit une évolution scléreuse et forme une coque épaisse autour de la cavité et évolue ainsi en abcès chronique ou abcès enkysté.
- **Phlegmon** : c'est une variété grave d'inflammation suppurée qui n'a aucune tendance à rester circonscrite, mais diffuse au contraire dans les interstices qui séparent les faisceaux musculaires ou le long des coulées conjonctives des membres. On l'observe lors des infections par certains germes possédant une hyaluronidase qui dissout l'acide hyaluronique de la substance fondamentale et permet la dispersion de l'infection. C'est le cas des infections à streptocoques. Les polynucléaires altérés sont disséminés au sein des tissus, il n'y a pas de collection. De ce fait, la détersion est difficile et l'évolution vers la sclérose et la chronicité fréquente.
- **Empyème** : c'est une collection purulente qui s'accumule dans des cavités naturelles. Ce terme général d'empyème est remplacé par le nom précis des épanchements de ce type : pleurésie, péritonite, arthrite, sinusite purulente, pyocholécystites, pyosalpinx...

Inflammation nécrotique ou gangréneuse

Il s'agit d'une inflammation d'une extrême gravité au cours de laquelle on observe des zones de nécrose dues à la fois à l'action des germes anaérobies (*Clostridium perfringens* par exemple, qui possède une puissante collagénase) et à une ischémie.

Exemples : gangrène gazeuse par surinfection d'une plaie par des germes anaérobies, appendicite gangréneuse, cholécystite gangréneuse.

6.2. INFLAMMATIONS CHRONIQUES

Il s'agit de toute inflammation qui n'a aucune tendance à la guérison spontanée et qui persiste ou s'aggrave indéfiniment, souvent malgré la thérapeutique.

6.2.1. CONSTITUTION DE L'INFLAMMATION CHRONIQUE

On distingue trois types de circonstances de survenue des inflammations chroniques :

- persistance de l'agent pathogène. L'absence de détersion est un cas particulier de cette éventualité.
- récidives répétées d'une inflammation aiguë dans le même organe, entraînant des destructions tissulaires de plus en plus marquées. En effet, la réaction inflammatoire se modifie progressivement au cours des récidives, car elle se déroule dans un tissu de plus en plus scléreux et cicatriciel où les réactions exsudatives s'atténuent progressivement.
Exemples : pyélonéphrite chronique par accès répétés de pyélonéphrite aiguë, otite chronique.
- Ce peut être enfin une inflammation chronique d'emblée avec une phase aiguë vasculo-exsudative passée inaperçue, car brève ou asymptomatique. C'est souvent le cas dans les maladies auto-immunes et des affections pour lesquelles les mécanismes dysimmunitaires sont prépondérants (ex. : gastrite auto-immune).

6.2.2. CARACTÈRES COMMUNS DES INFLAMMATIONS CHRONIQUES

Les inflammations chroniques ont en commun un certain nombre de caractères :

- les phénomènes exsudatifs sont absents ou modérés.
- le granulome inflammatoire ne comporte pratiquement pas de polynucléaires, mais essentiellement des lymphocytes, des plasmocytes et très souvent des macrophages.
- ce granulome s'accompagne de lésions de sclérose dont l'importance varie selon l'étiologie et selon les individus. Cette sclérose, caractéristique de la chronicité est liée, au moins partiellement, à l'action des cytokines sécrétées par les macrophages qui stimulent l'angiogenèse et la synthèse de collagène par les fibroblastes

TESTS D'ÉVALUATION

1 - Parmi les propositions suivantes concernant les polynucléaires, quelles sont celles qui sont exactes :

- A - Peuvent se multiplier dans les tissus
- B - Collaborent à la défense anti-infectieuse à la surface des muqueuses
- C - Agissent en étroite collaboration avec les T lymphocytes
- D - Stimulent les fibroblastes.
- E - Se transforment en pyocytes.

2 - Parmi les propriétés suivantes concernant l'histiocyte, quelles sont celles qui sont exactes :

- A - Sécrétion
- B - Mobilité
- C - Inhibition des fibroblastes
- D - Phagocytose
- E - Coopération avec les lymphocytes

3 - Quels sont les médiateurs chimiques d'origine plasmatique :

- A - Les prostaglandines
- B - Le TNF
- C - Les lymphokines
- D - Les facteurs du complément
- E - Les kinines

4 - Au cours de la congestion qui marque la phase vasculaire exsudative, les premiers phénomènes réactionnels de l'inflammation commune suivants apparaissent sauf un, lequel ?

- A - Vasodilatation capillaire
- B - Formation d'une barrière de fibrine
- C - Ralentissement et stase circulatoire
- D - Modification du type de l'écoulement sanguin
- E - Margination leucocytaire

5 - Les conséquences possibles de la fibrose sur la morphologie des tissus sont :

- A - Le ramollissement
- B - L'induration
- C - L'atrophie
- D - L'hypertrophie
- E - La déformation

1. B, E
2. A, B, D, E
3. D, E
4. B
5. B, C, D, E

RÉPONSES

FORMES ÉTIOLOGIQUES DE L'INFLAMMATION

Prérequis

1. Histologie des tissus conjonctifs et du système lymphoïde
2. Aggressions biologiques. Thème VII
3. A consulter : Immunologie. Thème XVI

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

1. Reconnaître une réaction inflammatoire spécifique par les lésions élémentaires histologiques
2. Distinguer entre une inflammation aiguë et une inflammation spécifique
3. Évoquer le ou les agents en cause en fonction du type de granulome
4. Distinguer entre un granulome tuberculeux et un granulome tuberculoïde
5. Associer le mode de dissémination du BK à la présentation clinique de la tuberculose
6. Expliquer les phénomènes physiopathologiques aboutissant à la formation de la caverne, de la fistule ou de l'abcès froid
7. Évoquer les diagnostics différentiels devant un granulome tuberculoïde
8. Préciser les moyens histopathologiques mis en œuvre pour mettre en évidence l'agent causal au cours d'une inflammation spécifique
9. Préciser les modes d'identification des inflammations virales.

INTRODUCTION

La cause de l'inflammation peut lui donner un aspect particulier que l'anatomopathologiste peut identifier: l'inflammation est dite spécifique. C'est une inflammation chronique possédant des caractéristiques qui orientent vers une cause ou un groupe de causes. Ses causes peuvent être liées à une nécrose tissulaire, qu'elle qu'en soit son origine, d'un corps étranger ou d'une infection microbienne où le pathogène est soit directement mis en évidence, soit génère une réaction cellulaire et tissulaire qui lui est propre.

1. INFLAMMATION GRANULOMATEUSE

1.1 DEFINITION

L'inflammation granulomateuse est définie par la présence au sein du tissu inflammatoire d'un granulome diffus ou nodulaire dont la particularité tient à 3 éléments :

- le type de cellules inflammatoires qui le constituent
- le mode de regroupement de ces cellules
- la présence d'éventuelles lésions associées. Exemple : foyers de nécrose, inclusions.

1.2 LE GRANULOME

1.2.1 LES COMPOSANTS DU GRANULOME :

Le granulome est constitué essentiellement de cellules inflammatoires mononuclées où prédominent les histiocytes et les lymphocytes auxquels s'ajoutent rarement des polynucléaires.

a. Les lymphocytes B et T activés se transforment en immunoblastes B et T qui subissent une maturation respectivement en plasmocytes et en lymphocytes T activés.

b. Les histiocytes proviennent des monocytes sanguins et peuvent subir des transformations aboutissant à des cellules épithélioïdes et des cellules géantes.

c. Les cellules épithélioïdes : Ce sont des macrophages qui n'ont pas de capacité de déplacement et de phagocytose mais possèdent une importante fonction sécrétoire. Elles sont habituellement allongées, parfois arrondies. Leur cytoplasme est éosinophile abondant et leur noyau est allongé ovoïde ou encoché, clair avec un petit nucléole et une chromatine fine. Elles s'organisent souvent en palissade ou en petits amas autour du centre du granulome. Leur durée de vie est brève (1 à 3 semaines).

d. Les cellules géantes : Ce sont des cellules de grande taille (5 à 50 x la taille du macrophage), multinucléées comportant jusqu'à 100 noyaux. Elles proviennent de la fusion de cellules épithélioïdes ou de macrophages plus rarement de la multiplication des noyaux sans division cytoplasmique. On en distingue 3 variétés selon la disposition que prennent leurs noyaux et l'aspect de leur contenu cytoplasmique :

d.1 La cellule de Langhans (Fig.1):

Les noyaux se disposent à la périphérie du cytoplasme réalisant une couronne complète ou incomplète en "fer à cheval". Ce type de cellules s'observe dans la tuberculose mais aussi dans d'autres inflammations d'aspect morphologique similaire, dites tuberculoïdes (exemple : la sarcoïdose, la maladie de Crohn).

d.2 La cellule de Müller (Fig.2):

Les noyaux sont disposés en amas denses au centre du cytoplasme. Cette cellule est observée dans les réactions à corps étrangers. Son cytoplasme peut contenir des débris du corps étranger.

d.3 La cellule de Touton (Fig.3):

Cette cellule géante s'observe dans le granulome lipophagique qui se constitue suite à la nécrose du tissu adipeux (stéatonécrose). Elle possède un cytoplasme d'aspect floconneux en raison de la présence de multiples micro-vacuoles lipidiques. Les noyaux sont disposés en couronne au centre de la cellule.

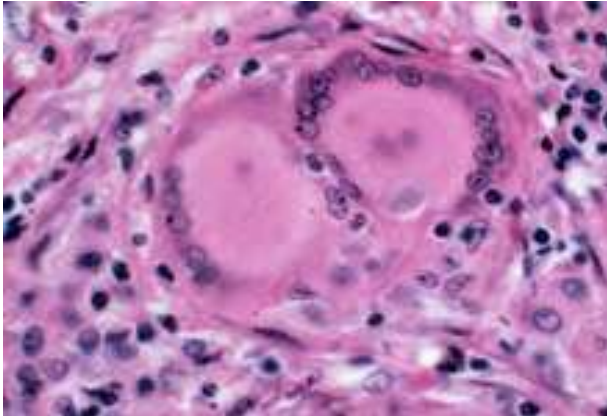


Figure 1 : Cellules de Langhans

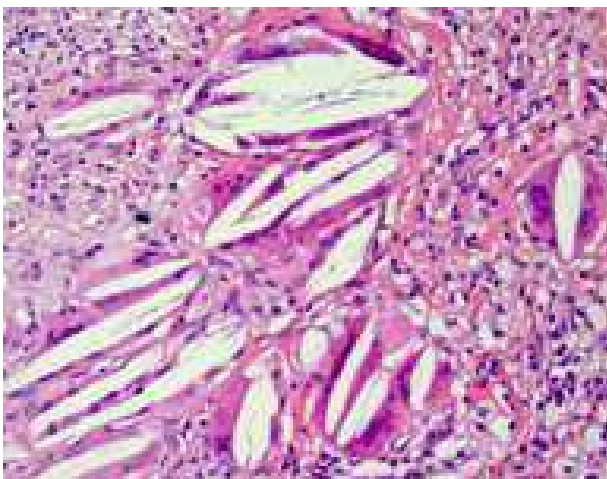
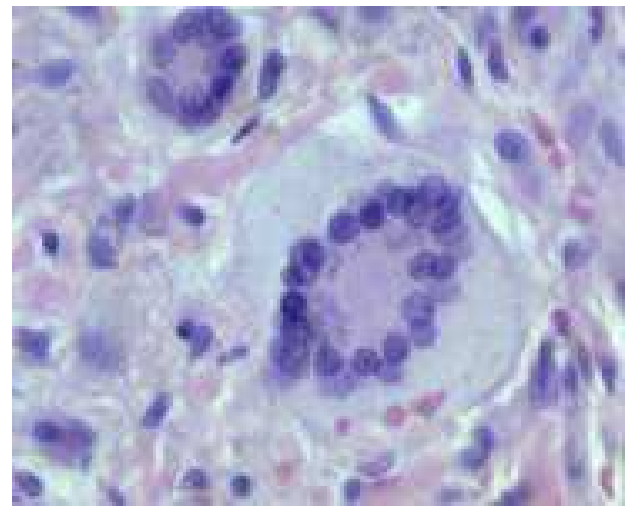


Figure 2: Cellules de Muller

Figure 3: Cellules de Touton



1.3 PHYSIOPATHOLOGIE DU GRANULOME

Le granulome se constitue au cours de la phase cellulaire du processus inflammatoire. Il se développe par le recrutement, l'accumulation et l'activation prolongés des histiocytes suite à la persistance de l'agent agresseur dans le foyer inflammatoire. Les inflammations granulomateuses sont par conséquent d'évolution chronique. Les agents infectieux capables d'induire la formation d'un granulome sont ceux qui résistent à l'action des polynucléaires et des macrophages ou qui sont incapables d'induire une forte réaction inflammatoire aiguë (certains agents bactériens ou parasitaires, certaines mycoses, corps étrangers...) (Fig.4).

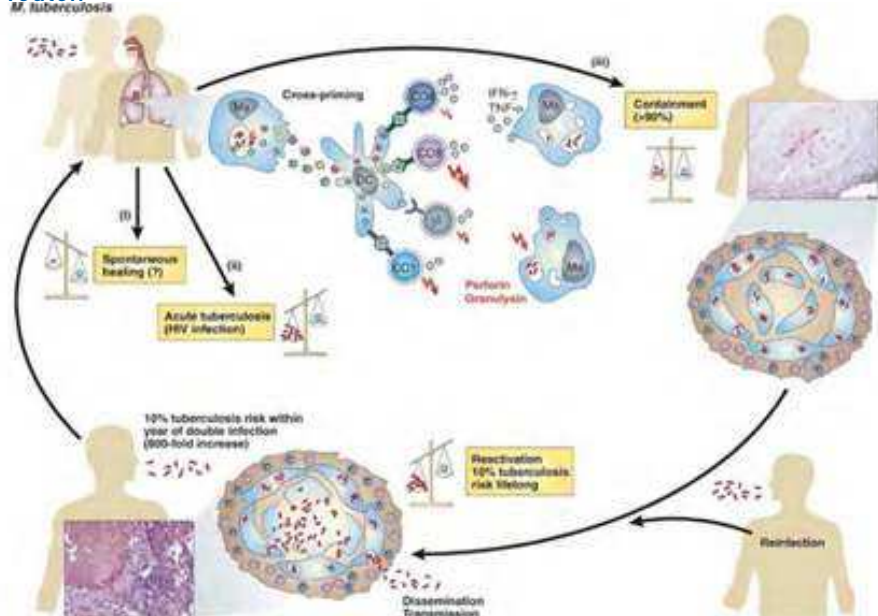
Selon la participation ou non d'une réaction immunitaire dans la constitution du granulome, on distingue les granulomes immuns et non immuns.

- **Granulome non immun:** Il est induit par des particules non immunogènes qui s'accumulent dans les tissus et persistent dans les macrophages. Le granulome est presque exclusivement constitué de macrophages, sans participation des lymphocytes.

- **Granulome immun:** Il est déclenché par toute structure antigénique capable d'induire une réaction immune spécifique. Ce granulome représente le principal type de réponse aux agents pathogènes intra-cellulaires (bacille de Koch, bacille de Hansen,...) et fait appel à l'immunité à médiation cellulaire (réaction d'hypersensibilité retardée de type IV) qui nécessite un contact préalable avec un an-

Figure 4: MECANISME
PHYSIOPATHOLOGIQUE
DE LA CONSTITUTION
DU GRANULOME

Ref : kaufmann and Mc Michael 2005



tigène spécifique. Cette réaction est amorcée au cours de la réintroduction ou de la réactivation de l'antigène et fait intervenir l'interféron (l'IF, IL2).

La fibrose observée dans les inflammations granulomateuses est due à l'élaboration excessive de collagène par les fibroblastes présents en périphérie du granulome. Ces cellules sont essentiellement activées par des substances d'origine macrophagique (fibronectine, facteur de croissance des fibroblastes

1.4 LES TYPES DE GRANULOMES

Selon le type de cellules inflammatoires et la présence ou non de nécrose, on distingue :

- **les granulomes à cellules épithélioïdes et géantes avec nécrose caséuse**, observées au cours de la tuberculose. (Fig.5)
- **les granulomes à cellules épithélioïdes et géantes sans nécrose ou granulomes tuberculoïdes**, observés dans des maladies infectieuses ou d'autres maladies d'origine indéterminée (sarcoidose, maladie de Crohn, certaines variétés d'artérites,...).
- **Les granulomes macrophagiques**, s'observent au cours des réactions à corps étrangers, des réactions lipophagiques et dans certaines infections bactériennes (lèpre lépromateuse) ou parasitaires (leishmaniose).
- **Autres granulomes**
 - Granulomes pyo-épithélioïdes, constitués par une nécrose suppurée entourée de cellules épithélioïdes et géantes observées dans les lymphadénites nodulaires abcédées (adénite mésentérique à *Yersinia enterocolitica*, maladie de Nicolas et Favre ou adénite inguinale à *chlamydia trachomatis*, maladie des Griffures du chat à *Bartonella henselae*...)
 - Granulomes histiocytaires particuliers comme le nodule d'Ashoff observé dans le rhumatisme articulaire aigu (RAA) qui comporte des cellules mononucléées (cellules d'Anitschkoff) et des cellules géantes multinucléées (cellules d'Ashoff).

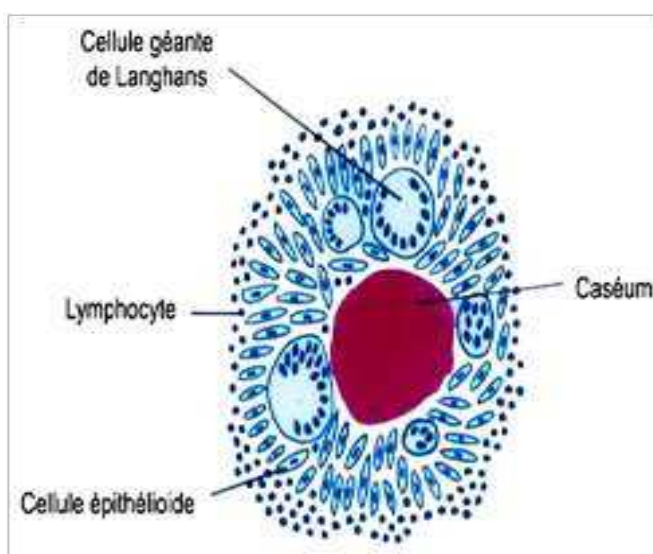


Figure 5: Granulome tuberculeux

1.5 FORMES ETIOLOGIQUES

1.5.1 LA TUBERCULOSE :

La tuberculose constitue le modèle type des inflammations granulomateuses. Il s'agit d'une maladie infectieuse contagieuse due à la pénétration et à la multiplication dans l'organisme d'une mycobactérie: *Mycobactérium tuberculosis* ou Bacille de Koch (BK). Elle sévit dans le monde sous un mode endémique et a connu une recrudescence dans les pays occidentaux et en Tunisie avec le syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) touchant presque 3500 personnes en 2017.

La bactérie est transmise par voie aérienne par inhalation de micro-gouttelettes provenant des sécrétions respiratoires des patients infectés. Elle traverse habituellement la barrière respiratoire donnant la tuberculose pulmonaire, plus rarement la muqueuse digestive donnant les formes extra-pulmonaires. Elle est soit phagocytée et dégradée par les macrophages ce qui empêche la maladie de se développer soit multipliée à l'intérieur des histiocytes qui, en migrant dans la circulation générale, vont contribuer à la dissémination de la maladie.

L'examen histopathologique peut poser le diagnostic ou apporter des éléments importants d'orientation pour la prise en charge thérapeutique.

a. Lésions histologiques élémentaires

La pénétration du bacille tuberculeux dans un tissu suscite une réaction inflammatoire aiguë non spécifique, associant congestion vasculaire, œdème, diapédèse leucocytaire et infiltration de cellules mononucléées. Le BK peut-être mis en évidence au sein du foyer inflammatoire par des colorations spéciales comme la coloration de Ziehl-Nielson et la coloration par l'auramine.

L'évolution se fait vers l'apparition d'une réaction folliculaire granulomateuse associée ou non à une nécrose tissulaire (**la nécrose caséuse ou caséum**). Le granulome est constitué de cellules épithélioïdes, accompagnées par une ou plusieurs cellules géantes de type Langhans, regroupées en amas grossièrement arrondis, de taille variée. La périphérie du follicule est occupée par une couronne de lymphocytes T.

La nécrose se constitue par lyse et coagulation tissulaire. Elle est en rapport avec l'action de fractions protidiques libérées après lyse du BK et la sécrétion par les macrophages de substances toxiques (TNF). Le caséum est une substance éosinophile, finement granuleuse, acellulaire, contenant quelques fibres résiduelles de la matrice extra-cellulaire. Il dissocie la vascularisation du tissu atteint et tend à former avec le granulome un milieu défavorable à la prolifération de la bactérie qui est un germe aérobic. Cette lésion constitue la forme caséo-folliculaire.

b. Evolution des lésions élémentaires :

La chronologie du processus inflammatoire tuberculeux comporte 3 étapes: (Schéma 1:)

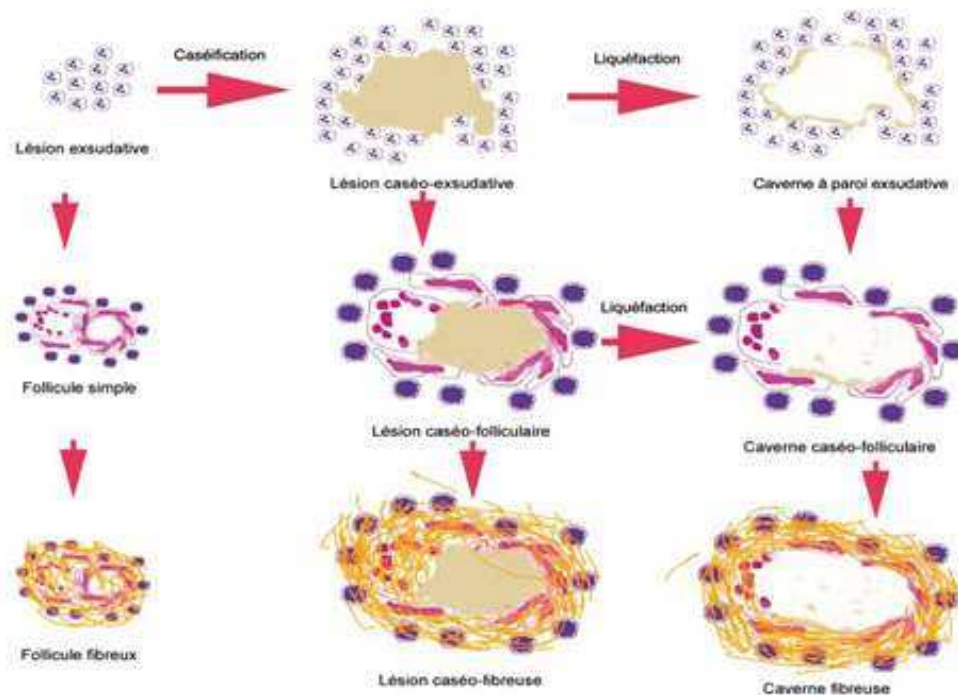


Schéma 1: Évolution des lésions tuberculeuses

b.1 Lésions initiales: Ce sont des lésions exsudatives, faites de congestion, œdème, dépôts de fibrine et afflux de polynucléaires et de monocytes par diapédèse. Celles-ci peuvent soit régesser soit évoluer vers l'apparition d'une nécrose caséuse: ce sont les lésions exsudatives caséuses. Le caséum peut se ramollir et s'éliminer dans un conduit naturel, laissant place à une cavité néo-formée: c'est la caverne exsudative, dans laquelle les BK sont nombreux.

b.2 Lésions subaigües : Elles correspondent à la réaction cellulaire: Les antigènes de la paroi bactérienne provoquent l'attraction de cellules inflammatoires qui commence par un afflux de lymphocytes et de monocytes, suivi de la constitution du granulome épithélioïde et géantocellulaire: c'est le follicule tuberculeux simple. Lorsque les cellules épithélioïdes et géantes apparaissent autour de lésions exsudatives caséuses, elles forment une bande cellulaire, doublée d'une couronne lymphocytaire: c'est la lésion caséo-folliculaire. Ces lésions peuvent évoluer vers la formation de la caverne caséo-folliculaire suite au ramollissement du caséum. Elle correspond à une perte de substance creusée en plein caséum et entourée de cellules épithélioïdes et géantes.

b.3 Lésions chroniques : Elles aboutissent à l'organisation fibreuse. Elle peut se développer dans les différentes lésions élémentaires déjà décrites donnant naissance soit à bloc fibro-hyalin dépourvu de cellules inflammatoires et qui peut évoluer vers la calcification, soit à un follicule fibreux en absence de nécrose, ou une lésion caséo-fibreuse où le foyer caséux s'entoure d'une coque fibreuse. Après élimination du caséum, la caverne caséo-folliculaire pour aboutir à une caverne caséo-fibreuse dont l'évolution dépend essentiellement de la qualité de la détersion :

- Si la détersion est complète (exemple : poumon), la caverne se rétracte et disparaît, laissant place à une cicatrice fibreuse étoilée.

- Si la détersion est incomplète, la fibrose péri-cavitaire progresse et aboutit à l'enkystement de la masse caséo-fibreuse qui peut se calcifier ultérieurement. L'aspect morphologique de la nécrose caséuse subit lui aussi quelques variations au cours de son évolution :

Nécrose incomplète :

Lorsque la nécrose est récente, son aspect n'est pas typique et correspond macroscopiquement à une substance gélatiniforme et translucide. A l'examen histologique, elle est finement grenue et renferme des débris cellulaires. Les fibres conjonctives de soutien (réticuline, collagène, élastine) sont préservées et peuvent être mises en évidence au sein des territoires nécrotiques par les colorations spéciales (techniques d'argentation, trichrome de Masson, Orcéine).

Nécrose complète :

Elle est alors typique, réalisant macroscopiquement une substance grumeleuse, blanchâtre ou grisâtre, riche en protéines et en lipides, très évocatrice de la pâte de certains fromages, ce qui lui a valu la dénomination de caséum. Au plan microscopique, elle est faite d'une plage éosinophile amorphe homogène et acellulaire avec destruction de la trame conjonctive dont il ne persiste que quelques vestiges.

Nécrose ramollie ou liquéfiée :

Le ramollissement du caséum semble en rapport avec une modification du régime circulatoire local dans le territoire atteint. L'hypervascularisation qui se développe autour des lésions caséuses provoque d'une part l'apparition d'un œdème, d'un afflux de polynucléaires qui libèrent leurs enzymes lysosomiales ; d'autre part, elle est responsable d'une augmentation du taux d'oxygène local, favorisant ainsi la pullulation du BK. La nécrose ramollie apparaît comme un bloc nécrotique hétérogène,

jaunâtre, mou et grumeleux. Au plan microscopique, elle renferme de nombreux polynucléaires neutrophiles et devient riche en BK. Les bactéries peuvent être plus facilement mises en évidence sur une coupe histologique par la réalisation d'une coloration de Ziehl-Nielsen.

Nécrose solidifiée : La nécrose caséuse peut rarement se resolidifier après liquéfaction et tend alors à se calcifier. L'inflammation tuberculeuse évolue selon des poussées successives, expliquant la coexistence de lésions d'âge différent dans un même tissu. A tout moment, les lésions folliculaires, fibreuses et surtout caséo-fibreuses sont susceptibles d'un réveil évolutif, les rechutes présentant les mêmes séquences évolutives que les lésions initiales.

c. Lésions macroscopiques élémentaires

Ils permettent de comprendre les signes cliniques et radiologiques des lésions tuberculeuses. Leur aspect est largement expliqué par les lésions histologiques déjà décrites. La différence de taille des lésions et la diversité de leur regroupement sont fonction de la distribution et de la systématisation vasculaire d'un territoire donné. Il peut s'agir de foyers nodulaires isolés ou de lésions diffuses et infiltrantes.

c.1 Lésions nodulaires :

- **Les granulations miliaires :** correspondent à des lésions disséminées, arrondies de 1 mm de diamètre, blanchâtres et non confluentes. Leur mise en évidence est difficile sur un cliché de radiologie pulmonaire.
- **Les tubercules miliaires :** proviennent de la confluence des granulations et leur taille correspond à 2 à 3 granulations. Ils se regroupent en amas ou en rosette autour d'une bronchiole. Ils sont blanchâtres avec un centre jaune dû à la nécrose caséuse.
- **Les tubercules crus, ramollis et enkystés :** proviennent de la confluence des tubercules miliaires. Ils correspondent à des lésions plus volumineuses, à contours nets, polycycliques, centrées par du caséum. Selon l'âge de la lésion, on distingue :
 - le tubercule cru: caséum homogène, blanc – jaunâtre.
 - le tubercule ramolli: caséum liquéfié, jaunâtre.
 - le tubercule enkysté: nécrose entourée d'une coque fibreuse grisâtre de 1 à 3 cm, régulièrement répartis dans un segment ou un lobe pulmonaire.
- **Le tuberculome :** correspond à une lésion pseudo-tumorale de quelques cm de diamètre, possédant une coque fibreuse en forme de coquille d'huître, faite de couches concentriques alternant des bandes caséuses et des bandes fibreuses.

c.2 Lésions infiltrantes :

Elles réalisent des plages irrégulières, pouvant occuper une partie importante d'un lobe pulmonaire et correspondent à la confluence de plages de nécrose. On en distingue 3 variétés:

- Les infiltrations gélatiniformes, d'aspect gélatineux et translucide, dues à la présence d'une nécrose jeune ;
- Les infiltrations grises où la nécrose est complète ;
- Les infiltrations jaunes où la nécrose est ramollie.

d. Lésions secondaires au ramollissement et à la détersion du caséum:

La nécrose caséuse liquéfiée s'étend progressivement et détruit les tissus de voisinage, aboutissant à des lésions particulières :

- Une **ulcération** apparaît lorsque l'évacuation se fait à travers la peau ou une muqueuse. Exemples : muqueuse digestive, muqueuse bronchique...
- La **caverne** tuberculeuse correspond à une cavité néoformée creusée dans un organe plein suite à l'évacuation d'un foyer de nécrose liquéfiée par fistulisation à travers un conduit naturel (voies urinaires, bronches,...). Il s'agit d'une perte de substance de taille variable, polycyclique, arrondie ou ovale.
- L'**abcès froid fistulisé** : correspond à une lésion caséo-fibreuse où la nécrose ramollie se fraie un chemin dans les parties molles pour se fistuliser à la peau ou dans une cavité naturelle.

Exemples :

- * abcès froid développé dans un ganglion lymphatique cervical avec fistulisation à la peau du cou, correspondant à une écouvillière tuberculeuse.
- * Abcès paravertébral du mal de Pott (tuberculose rachidienne) qui chemine le long de la gaine du Psoas vers la région abdomino-crurale où il peut s'ouvrir à la peau.

1.5.2 AUTRES INFECTIONS BACTERIENNES

Certaines infections bactériennes se manifestent par des réactions granulomateuses qui sont soit tuberculoïdes comme les mycobactérioses atypiques (surtout sujets immunodéprimés et SIDA), la syphilis tertiaire, la lèpre tuberculoïde ou la brucellose. D'autres donnent des granulomes macrophagiques comme la lèpre lépromateuse qui se caractérise par un infiltrat inflammatoire diffus dans lequel il existe de volumineux macrophages particuliers à cytoplasme vacuolaire (cellules de Virchow) à l'intérieur desquels le Bacille de Hansen est mis en évidence après coloration de Ziehl-Nielsen modifiée

1.5.3 CERTAINES PARASITOSE

L'exemple type est la **leishmaniose** cutanée qui est une infection fréquente dans le sud et le centre Tunisien qui se transmet à l'homme par une pique d'un moustique appelé phlébotome. L'aspect typique est un abcès cutané chronique résistant au traitement usuel « bouton d'orient ». Le diagnostic nécessite parfois le recours à l'examen histopathologique qui montre au niveau du derme un infiltrat inflammatoire riche en macrophages parfois mêlés à quelques cellules géantes, dont le cytoplasme contient de nombreux éléments parasitaires (corps de Leishman), mis en évidence par la coloration de Giemsa.

1.5.4 CERTAINES MYCOSES

Ce sont l'aspergillose, l'histoplasmosse, la blastomycose ou la chromoblastomycose. Au cours de ces maladies, les granulomes sont macrophagiques ou épithélioïdes avec des cellules géantes. Des polynucléaires éosinophiles peuvent accompagner les granulomes. La mise en évidence du germe se fait par des colorations spéciales (PAS, GROCOTT) qui permettent de poser le diagnostic.

1.5.5 PATHOLOGIES D'ORIGINE INDETERMINEE : LA SARCOÏDOSE

La sarcoïdose ou maladie de Besnier-Boeck-Shaumann (BBS) est le chef de file des inflammations à granulomes tuberculoïdes et constitue le principal diagnostic différentiel de la tuberculose. Elle atteint principalement le sujet jeune avec des localisations essentiellement broncho-pulmonaires et ganglionnaires, mais aussi cutanées, hépatiques, osseuses. Cette maladie s'accompagne d'une négativation des tests tuberculiniques (anergie tuberculinique) et se traduit histologiquement par des granulomes tuberculoïdes, lésions qui simulent une tuberculose folliculaire sans nécrose caséeuse. Au cours de la sarcoïdose, les follicules sont de petite taille, ont tendance à confluer et sont entourés d'une réaction fibreuse marquée. Le cytoplasme des cellules géantes peut comporter des inclusions protéiques d'aspect étoilé (corps astéroïdes et corps de Schaumann). L'histologie n'apporte que des éléments de présomption et le diagnostic définitif nécessite la confrontation de l'ensemble des données histologiques, cliniques, radiologiques et biologiques.

Le diagnostic différentiel histopathologique se pose avec les autres maladies dont l'origine demeure indéterminée comme la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde et certaines artérites granulomateuses.

1.5.6 LA REACTION A CORPS ETRANGERS

C'est une réaction inflammatoire due à la présence ou l'accumulation d'une substance dans un tissu qui en est normalement dépourvu et va tendre à la résorber. Il se développe ainsi autour du corps étranger un granulome constitué de macrophages et de cellules géantes de type Müller dotées d'une activité phagocytaire. Le corps étranger peut avoir 2 origines :

1.5.7 ORIGINE ENDOGÈNE : correspond à une substance accumulée dans l'organisme qui a subi une transformation physico-chimique à l'occasion soit de perturbations métaboliques soit d'une nécrose tissulaire ou cellulaire :

Exemples :

- Cristaux d'acides gras et de cholestérol libérés dans une plaque d'athérome, ou par une nécrose cellulaire; accumulation de cholestérol dans la paroi d'une vésicule biliaire lithiasique
- Cristaux d'urate qui s'accumulent dans les tissus mous ou les tissus articulaires au cours de la goutte (tophus goutteux).
- Lamelles de kératine libérées dans le derme par rupture d'un kyste épidermique.

1.5.8 ORIGINE EXOGÈNE : Il s'agit de toutes les substances de diverses origines qui pénètrent accidentellement un organisme :

Exemples :

- Produits synthétiques: fils de suture, compresses chirurgicales, matériel prothétique (chirurgie dentaire, chirurgie orthopédique).....
- Micro-organismes: membrane hydatique, oeufs de Bilharzies involuées et calcifiées.....
- Piquants: épines végétales ou animales (oursin, dard

d'insecte...) qui pénètrent le tissu sous-cutané ou intra-articulaire.

1.5.9 LA REACTION LIPOPHAGIQUE

Il correspond à une réaction macrophagique développée autour d'une nécrose du tissu adipeux qui est le plus souvent déclenchée par un traumatisme mécanique: stéatonecrose du tissu mammaire, du tissu sous-cutané, d'un lipome, etc...

Il est constitué d'un ensemble de macrophages dont le cytoplasme est chargé de multiples petites vacuoles lipidiques. Certains sont mononuclés et d'autres multinuclés, réalisant les cellules de Touton. Cette réaction évolue sur un mode chronique avec parfois apparition d'une fibrose pouvant conduire à un aspect macroscopique pseudo-tumoral.

2. INFLAMMATIONS NON GRANULOMATEUSES

2.1 INFECTIONS VIRALES

Les virus sont des micro-organismes intracellulaires stricts : ils ne peuvent se reproduire en dehors d'une cellule hôte. Leur matériel génétique est constitué d'ADN ou d'ARN, entouré d'une capsid protéique. Pour se multiplier, ils ont besoin de détourner la « machinerie cellulaire » d'une cellule hôte en leur faveur.

2.1.1 LE CYCLE VIRAL

La vie d'un virus comprend différentes étapes qui constituent le cycle viral. Le virus se colle à la cellule qu'il va infecter (**adsorption**). Il la pénètre ensuite (**pénétration**). Ces deux étapes font intervenir des récepteurs membranaires de la cellule hôte. Le matériel génétique est répliqué (**réplication**). Des protéines virales sont synthétisées et assemblées (**maturation**). Enfin, dans la majorité des cas, le virus quitte la cellule qu'il a infectée, souvent à la suite de la lyse de celle-ci : c'est la **dispersion**.

2.1.2 EFFET CYTOPATHOGENE

L'infection d'une cellule par un virus peut aboutir à deux types de lésions : des lésions cellulaires directement induites par le virus et des lésions indirectes provoquées par la réponse immunitaire dirigée contre les cellules infectées. Les lésions cellulaires directement liées à la présence d'un virus sont multiples et permettent l'identification du virus :

a. La fusion membranaire avec production de cellules géantes :

C'est le cas de l'herpès (HSV-HHV-1) et du sida (la glycoprotéine gp41 est responsable de la fusion des lymphocytes infectés). Ces cellules géantes ont une durée de vie courte mais permettent la propagation directe du virus qui échappe ainsi au système de surveillance immunitaire.

b. La présence de modifications cytoplasmiques :

C'est par exemple la présence de corps de Negri dans le cytoplasme de certains neurones du système nerveux central au cours de la rage. L'aspect en verre dépoli des hépatocytes au cours de l'infection par l'hépatite B ou

l'inclusion cytoplasmique claire due à l'infection par le papillomavirus humain

c. la présence de corps d'inclusion nucléaires :

C'est généralement le cas lors des infections par les virus du groupe herpès, comme le cytomégalo virus

2.1.3 MISE EN EVIDENCE DES VIRUS

La coloration standard avec **l'hématéine-éosine (HE)** permet de mettre en évidence les modifications cytoplasmiques et nucléaires dues à l'infection virale. Cependant, certains virus ne donnent pas de modifications visibles et nécessitent des techniques spéciales pour les identifier. **L'immunohistochimie (IHC)** permet d'identifier les protéines virales, **l'hybridation in situ (HIS)** l'ADN ou l'ARN viral.

Exemple : IHC avec des anticorps anti-LMP1 pour mettre en évidence des protéines de l'Ebstein Barr virus (EBV). HIS avec une sonde à ADN pour mettre en évidence l'ADN du papillomavirus humain ou une sonde à ARN (EBER) pour mettre en évidence l'EBV.

2.2 INFLAMMATIONS MYCOTIQUES ET PARASITAIRES (NON GRANULOMATEUSES)

2.2.1 LES INFECTIONS MYCOTIQUES

Elles portent le nom de mycoses (adjectif : mycotique ou « fongique »). Il s'agit d'organismes eucaryotes qui ne sont ni des plantes ni des animaux. De façon générale, ils peuvent exister sous **2 formes** :

- Les levures qui sont des cellules isolées, arrondies ou ovalaires ;
- Les hyphes qui sont des filaments, plus ou moins branchés.

Les champignons peuvent provoquer des lésions cutanées superficielles, sous-cutanées ou viscérales parfois généralisées. C'est l'immunité cellulaire qui constitue le principal mode de défense contre les champignons. Parmi les mycoses les plus fréquentes, on peut citer la candidose (buccale ou vaginale), la cryptococcose (ou torulose) responsable d'une méningite de mauvais pronostic, le plus souvent chez l'immunodéprimé

2.2.2 LES INFECTIONS PARASITAIRES

On peut distinguer 2 grands types parmi les infections parasitaires qui touchent l'homme :

a. Celles qui sont dues à des protozoaires

Les protozoaires sont des organismes unicellulaires eucaryotes, de petite taille, parfois intracellulaire. Les protozoaires sont responsables de nombreuses parasitoses qui provoquent des lésions par des mécanismes très variés. Exemples : Le paludisme, l'amibiase, la toxoplasmose ou la trypanosomiase.

b. Celles qui sont dues à des helminthes (vers)

Il s'agit de parasites souvent volumineux, dont les composants peuvent provoquer une réaction à corps étranger. Exemples : Le kyste hydatique, la cysticercose et la bilharziose.

La réaction inflammatoire visible dans les tissus au contact du parasite peut permettre d'orienter le diagnostic comme la présence des polynucléaires éosinophiles

2.2.3. MOYENS DE DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE

a. La coloration HE permet de visualiser la grande majorité des parasites, des larves et les oeufs en raison de leur taille importante et de leur forme souvent caractéristique

b. Les colorations histochimiques : certaines colorations histochimiques permettent soit de confirmer certaines parasitoses, soit de mettre en évidence certains parasites non ou mal visibles sur l'HE :

- La coloration de Giemsa (cryptosporidies, Leishmanies) ;
- La coloration de GROCCOTT (aspergillus, pneumocystis, candida)
- La coloration par le PAS (Candida, Toxoplasma).

c. Étude immunohistochimique : il existe des anticorps spécifiques : anticorps anti-Toxoplasma gondii, anti-Leishmania, etc.

2.3 INFLAMMATIONS D'ORIGINE AUTO-IMMUNE

Ces inflammations résultent de la mise en activité des effecteurs du système immunitaire contre des constituants du soi. Elles ne présentant pas de tableau histopathologique univoque. Elles présentent l'aspect d'une inflammation chronique dont la spécificité émane du tissu atteint et de l'importance de la réaction inflammatoire. Elles sont subdivisées en deux groupes :

les maladies auto-immunes spécifiques d'organe (cirrhose biliaire primitive, thyroïdite, maladie coeliaque) et les maladies auto-immunes systémiques (lupus érythémateux systémique, syndrome de Gougerot Sjogren)

CONCLUSION :

Les inflammations chroniques sont fréquentes et d'origines variées. Elles sont facilement reconnaissables par l'agent étiologique et l'aspect de la réaction inflammatoire associée.

La tuberculose constitue l'étiologie la plus fréquente des infections granulomateuses. Elle présente un aspect typique due à la présence de granulome épithélioïde, de cellules géantes de type Langhans et de nécrose caséeuse.

Plusieurs pathogènes ne donnent pas de lésion spécifique mais peuvent être mis en évidence par des techniques histopathologiques spécifiques.

TESTS D'ÉVALUATION

1. L'inflammation granulomateuse se définit par :

- A- la présence d'un tissu de granulation
 - B- l'absence de lésion suppurée
 - C- la présence d'un granulome inflammatoire où prédominent les cellules mononucléées
 - D- la présence de lymphocytes et de plasmocytes
 - E- l'absence de polynucléaires
-

2. Associer les variétés de granulomes désignées par des lettres aux variétés de cellules géantes qui leur correspondent désignées par des chiffres.

- | | |
|-------------------------------|-------------------------|
| A- Granulome tuberculeux | 1. Cellule de Müller |
| B- Granulome tuberculoïde | 2. Cellules de Langhans |
| C- Granulome lipophagique | 3. Cellules de Touton |
| D- Granulome à corps étranger | |
-

3. Le granulome tuberculeux :

- A- est constitué de cellules épithélioïdes et géantes
 - B- peut évoluer vers la fibrose
 - C- présente toujours le même aspect histologique
 - D- est accompagné de lymphocytes et de plasmocytes
 - E- ne peut pas être constitué d'une nécrose caséuse isolée
-

4. La nécrose caséuse :

- A- ne peut être observée que dans la tuberculose
 - B- renferme des débris cellulaires lorsqu'elle est complète
 - C- se constitue suite à la lyse du BK
 - D- présente toujours le même aspect morphologique
 - E- résulte de la fusion des cellules géantes
-

5. L'abcès froid fistulisé :

- A- peut être induit par un staphylocoque
 - B- est constitué d'une nécrose caséuse ramollie et fistulisée
 - C- peut donner suite à la formation d'une caverne
 - D- peut être observé au cours de la sarcoïdose
 - E- est synonyme de tuberculome
-

6. Les cellules épithélioïdes du granulome sont des :

- A – cellules épithéliales modifiées
 - B – cellules fibroblastiques activées
 - C – granulocytes modifiés
 - D – macrophages modifiés
 - E – lymphocytes activés.
-

7. Les cellules géantes multinucléées :

- A – peuvent être présentes dans les inflammations granulomateuses
 - B – permettent de confirmer le diagnostic de tuberculose
 - C – sont présentes dans l'inflammation à corps étranger
 - D – peuvent contenir ou entourer le corps étranger
 - E – dérivent des lymphocytes
-

1. C
2. A-2, B-2, C-3, D-1
3. A B D
4. A C
5. B C
6. D
7. A C D

RÉPONSES

PATHOLOGIE DE SURCHARGE

Prérequis

Histologie fonctionnelle, organisation tissulaire, cellule et matrice extracellulaire.

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant doit être capable de :

1. Définir la stéatose.
2. Décrire les aspects macroscopiques et microscopiques d'un foie stéatosique.
3. Décrire l'aspect macroscopique et microscopique d'un foie choléstatique.
4. Citer les circonstances pathologiques où peuvent s'observer des dépôts intratissulaires de calcium.
5. Définir les termes d'hémossidérose et d'hémochromatose.
6. Citer les localisations viscérales les plus fréquentes des dépôts ferriques dans l'hémochromatose.
7. Citer les principales maladies de surcharge lysosomiale.

INTRODUCTION

Sont regroupées sous le terme générique de « **Maladies de Surcharges** », toutes les affections qui résultent d'une accumulation dans l'organisme de substances en excès, normales ou pathologiques. On distingue trois mécanismes principaux :

- la substance normale est produite en quantité normale ou augmentée, mais le métabolisme n'est pas adapté : Exemples : stéatose hépatique, cholestase...
- une substance endogène normale ou anormale, s'accumule en raison d'anomalies génétiques ou acquises de son métabolisme, de son transport, de son excrétion, etc. Exemples : hémossidérose, déficit en alpha-1 antitrypsine et maladies de surcharge lysosomiales : glycogénoses, gangliosidoses, etc.
- une substance exogène anormale s'accumule, par exemple particules de carbone, de silice.

1- ACCUMULATION DE PIGMENTS ET DE SUBSTANCES :

1-1 STÉATOSE :

A. DÉFINITION

La stéatose est l'accumulation anormale de triglycérides dans les cellules parenchymateuses. Elle est fréquemment observée dans les hépatocytes, fortement impliqués dans le métabolisme lipidique : stéatose hépatocytaire.

B. CAUSES

Elles sont multiples : toxiques (alcool, médicament), nutritionnelles, diabète, obésité, hypoxie, infection (hépatite virale C).

C. MACROSCOPIE

Dans les stéatoses importantes, le volume du foie est augmenté, sa consistance est molle, sa couleur est jaune, laissant à la coupe une marque de dépôts gras-seux.

D. HISTOLOGIE

Le cytoplasme des hépatocytes contient des vacuoles optiquement vides.

La stéatose peut se présenter sous deux formes :

- macrovacuolaire : la plus fréquente, où les gouttelettes de stéatose refoulent le noyau en périphérie de la cellule, et peuvent à l'extrême provoquer une rupture des membranes cellulaires et provoquer la formation de kystes gras-seux, (Figure 1)
- microvacuolaire : rare, où le noyau reste central et les vacuoles, très petites, peuvent être difficiles à voir.

Pour visualiser les graisses, le prélèvement doit être congelé frais (non fixé), puis coloré par des techniques spéciales comme le rouge à huile ou le noir Soudan. La

stéatose peut être répartie de façon aléatoire dans le parenchyme hépatique ou siéger préférentiellement dans un territoire fonctionnel, par exemple dans la région centrolobulaire en cas d'hypoxie ou d'intoxication.

E. ÉVOLUTION

Les lésions de stéatose sont réversibles à l'arrêt de l'agression, mais peuvent se compliquer de fibrose et à terme de cirrhose.

1-2 CHOLESTASE

A. DÉFINITION

Une cholestase est définie histologiquement comme une accumulation visible de bile dans le tissu hépatique.

B. CAUSES

La cholestase peut être secondaire à un obstacle sur les voies biliaires comme une lithiase, une tumeur (tumeur primitive des voies biliaires, tumeur pancréatique avec infiltration des voies biliaires) ou à une atteinte hépatocytaire, d'origine toxique ou virale.

C. MACROSCOPIE

La cholestase est responsable d'une coloration verte du foie.

D. HISTOLOGIE

La cholestase peut se manifester par des amas de bile dans les canalicules inter hépatocytaires, de couleur brun verdâtre sur une coloration par l'hématéine éosine (HE), voire dans les canaux biliaires interlobulaires des espaces portes. La bile peut également siéger dans les hépatocytes et les macrophages (cellules de Küppfer). (figure 2)

1-3 CALCIFICATIONS

A. CAUSES

Les dépôts intratissulaires anormaux de calcium s'observent dans deux circonstances :

- calcifications « dystrophiques », dans les tissus lésés, nécrosés, alors que la calcémie est normale ;
- calcifications dans les tissus sains en rapport avec une élévation anormale de la calcémie.

B. ASPECTS MACROSCOPIQUES

L'existence de calcifications se traduit macroscopiquement par une induration et une coloration blanche opaque, pierreuse. Exemples : aspect en « coque » des péricardites calcifiées, en « coquille d'œuf » dans l'athérosclérose calcifiée des gros vaisseaux, fibromyomes utérins et adénomes thyroïdiens involutifs calcifiés, calcification d'un tubercule caséux...

C. ASPECTS HISTOLOGIQUES (figure 3)

Sur une coloration par l'Hématéine Éosine les dépôts calciques apparaissent denses, amorphes ou finement granulaires bleu-noir ou violacés. Ils sont le plus souvent extra-cellulaires, plus rarement intracellulaires, et alors débutants, surtout observés en microscopie électronique, en particulier dans les mitochondries. Ils peuvent s'accompagner d'une réaction macrophagique, type réaction à corps étrangers, voire d'une véritable ostéogénèse métaplasique.

Ils peuvent être mis en évidence par des colorations électives, comme la réaction de Von Kossa.

1-4 HÉMOSIDÉROSE

A. DÉFINITION

L'hémossidérose est un pigment endogène brun jaunâtre qui dérive de l'hémoglobine. C'est une forme de stockage du fer dans les cellules. L'hémossidérose peut s'accumuler dans l'organisme, localement ou de façon diffuse. La surcharge peut être localisée (évolution d'une lésion hémorragique par exemple) ou diffuse (anomalie génétique du métabolisme du fer par exemple).

B. CARACTÉRISTIQUES HISTOLOGIQUES

Sur une coloration par l'Hématéine Eosine, les amas d'hémossidérose suffisamment volumineux sont visibles sous l'aspect de granulations brun ocre un peu brillantes (figure 4a). Des réactions sensibles et spécifiques permettent de caractériser le fer ionisé, la plus utilisée étant la réaction de Perls qui colore le fer ionisé en bleu (figure 4b).

C. HÉMOSIDÉROSE LOCALISÉE

L'accumulation locale de fer peut être liée à une hémorragie macroscopique ou de multiples hémorragies microscopiques. Quand les hématies sont lysées, les lysosomes des macrophages transforment l'hémoglobine en hémossidérose, en passant par les diverses étapes de pigments intermédiaires (biliverdine, bilirubine), ce qui explique les variations de teinte de la zone traumatisée.

Exemples :

- sidérose du « poumon cardiaque » ;
- cicatrices « tatouées » des infarctus hémorragiques (poumon) ;
- évolution des thromboses.

D. HÉMOSIDÉROSE GÉNÉRALISÉE

Elle correspond à une augmentation des réserves de fer de l'organisme, aboutissant à une surcharge polyviscérale. Le fer en excès s'accumule dans les macrophages et dans les cellules parenchymateuses. La surcharge peut être visible macroscopiquement si elle est importante, et se traduit alors par une coloration brune des viscères.

L'hémossidérose généralisée peut être primitive ou secondaire.

Plusieurs mécanismes sont possibles :

- accroissement de l'absorption duodénale du fer alimentaire,
- anomalie de l'utilisation du fer,
- anémie réfractaire, hémolyses,
- transfusions sanguines répétées.

L'hémossidérose généralisée primitive ou hémochromatose est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive. L'accumulation de fer dans les cellules parenchymateuses aboutit à leur destruction et à une fibrose, en particulier le foie, le pancréas, le cœur, et les glandes endocrines.

1-5 TROUBLES DU MÉTABOLISME DES PROTÉINES : GOUTTE

Le trouble du métabolisme des purines explique la précipitation dans les tissus de l'acide urique sous forme essentiellement de cristaux d'urate de sodium. Ces cristaux déclenchent dans le tissu synovial une réaction in-

flammatoire aiguë exsudative (crise de goutte aiguë) et une réaction granulomateuse macrophagique et fibro-sante : Tophus goutteux.

TOPHUS GOUTTEUX :

Le tophus goutteux est l'accumulation, dans le tissu interstitiel, d'urate monosodique en rapport avec une hyperuricémie.

C'est une tuméfaction qui siège surtout en regard des petites articulations distales (mains et pieds), mais aussi au niveau des coudes, des genoux et des cartilages auriculaires.

Macroscopiquement, c'est un nodule blanchâtre crayeux entouré de congestion et de l'œdème.

Microscopiquement, le dépôt de cristaux d'urate monosodique se présente comme une substance d'aspect peigné, peu colorable, entourée d'une réaction macrophagique, histiocytaire, avec des cellules géantes multinucléées de type « à corps étranger ». (figure 5)

2- MALADIES DE SURCHARGE LYSOSOMIALE :

Les maladies de surcharge lysosomiale dites aussi thé-saurismoses lysosomiales sont induites par toute anomalie génétique mettant en jeu une protéine essentielle de la fonction lysosomiale normale (absence d'enzyme, d'activateur enzymatique, de protéine activatrice du substrat). Un métabolite s'accumule alors, et la localisation de l'activité enzymatique normale explique la localisation de la surcharge et donc les manifestations cliniques.

Ce trouble métabolique peut concerner le glycogène (glycogénose), les sphingolipides (gangliosidoses GM1 et GM2), les mucopolysaccharides (mucopolysaccharidoses I et II), et les mucolipides.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la surcharge dans les tissus prélevés par biopsie (peau, muscle, rectum...). Des colorations appropriées doivent être réalisées, complétées par une étude ultrastructurale, et la mise en évidence de l'anomalie enzymatique par les techniques d'histoenzymologie.

Le diagnostic nécessite une confirmation biochimique.

2-1 GLYCOGENOSES :

Les glycogénoses sont liées à un déficit héréditaire de l'une des enzymes impliquées dans la synthèse ou la dégradation du glycogène.

Histologiquement, les cellules ont un cytoplasme clarifié.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du glycogène dans les tissus biopsiés (foie, muscle...) par la coloration spéciale PAS, et par l'étude histoenzymatique de coupes congelées à la recherche de l'anomalie enzymatique.

Il existe schématiquement trois formes :

- Forme hépatique (figure 6)
- Forme myopathique
- Forme multiviscérale

2-2 GANGLIOSIDOSES :

Essentiellement représentées par les gangliosidoses GM2, elles sont liées à l'incapacité de cataboliser les gangliosidoses des GM2. On en reconnaît plusieurs types, selon le déficit enzymatique. L'atteinte prédomine dans les neurones des systèmes nerveux central et autonome et de la rétine.

Histologiquement, les neurones sont ballonnés par des vacuoles cytoplasmiques, correspondant à un lysosome distendu rempli de gangliosides. On peut les mettre en évidence par des colorations des graisses : Rouge à Huile ou Noir Soudan.

2-3 SULFATIDOSES:

A. MALADIE DE GAUCHER :

Elle est liée à un groupe de pathologies dues à des mutations du gène codant pour la glycoséridase. C'est la plus fréquente des thé-saurismoses lysosomiales. Il en existe plusieurs types; dans la forme habituelle, les glucoséridoses s'accumulent dans les phagocytes mononucléés.

La surcharge est observée dans la rate, le foie, les ganglions, la moelle osseuse, les amygdales et les plaques de Peyer de l'intestin grêle.

Histologiquement, les cellules sont volumineuses, au cytoplasme clair d'aspect fibrillaire et aux noyaux excentrés, appelées cellules de Gaucher. La coloration par le PAS est fortement positive. (figure 7)

L'étude ultrastructurale montre des lysosomes étirés distendus avec des lipides qui s'accumulent sous forme d'empilement de lamelles superposées.

B. MALADIE DE NIEMAN-PICK :

Elle est due à un déficit en sphingomyélinase. La sphingomyéline est un constituant ubiquitaire des membranes cellulaires et l'accumulation progressive des lipides non dégradés est visible dans le système des phagocytes mononucléés.

Histologiquement, les cellules phagocytaires sont volumineuses, remplies de petites vacuoles lipidiques s'accumulent dans la rate, le foie, les ganglions, la moelle osseuse, les amygdales et les plaques de Peyer de l'intestin grêle.

La surcharge lipidique peut être mise en évidence par les colorations des graisses : Rouge à Huile ou Noir Soudan.

L'étude ultrastructurale permet de visualiser les lysosomes engorgés avec des inclusions cytoplasmiques sous forme d'amas concentriques.

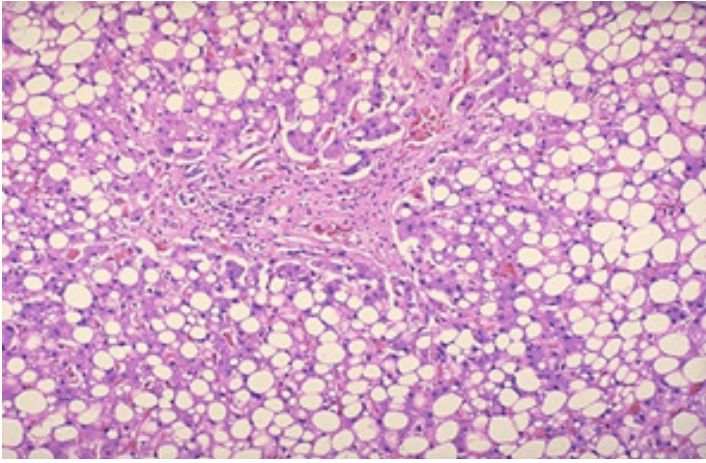


Figure 1 : Stéatose hépatique macrovacuolaire

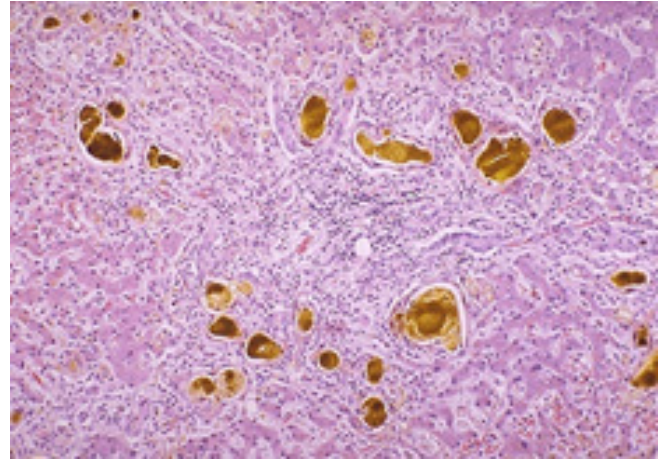


Figure 2 : Cholestase hépatique : Abondant pigment biliaire en amas dans des canalicules dilatés

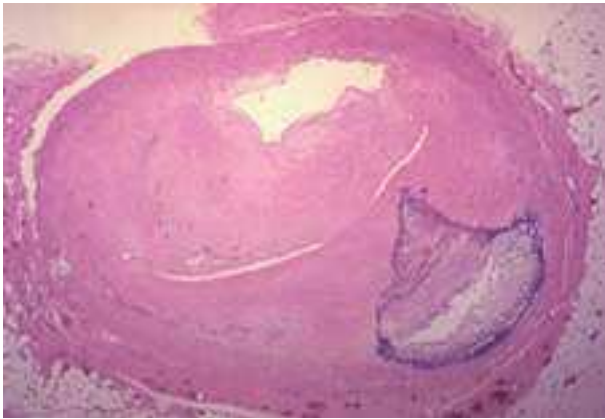


Figure 3 : Calcification dans une plaque d'athérosclérose

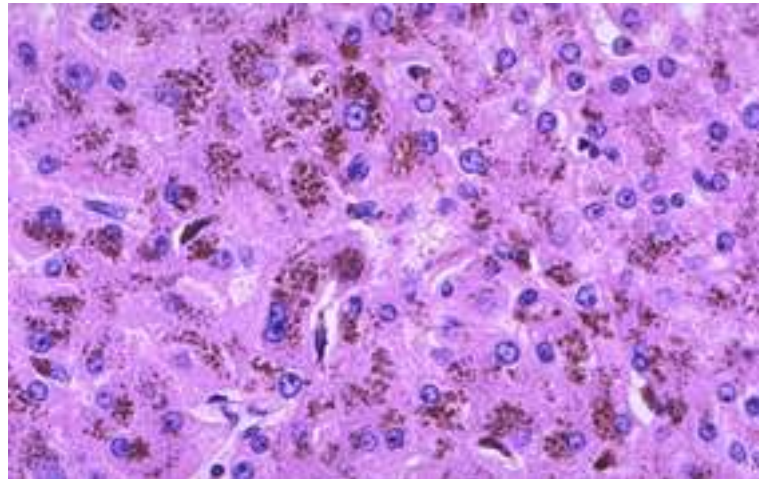


Figure 4a : Hémochromatose hépatique ; Surcharge ferrique hépatique : accumulation d'un pigment brun dans les hépatocytes au cours d'une hémochromatose.

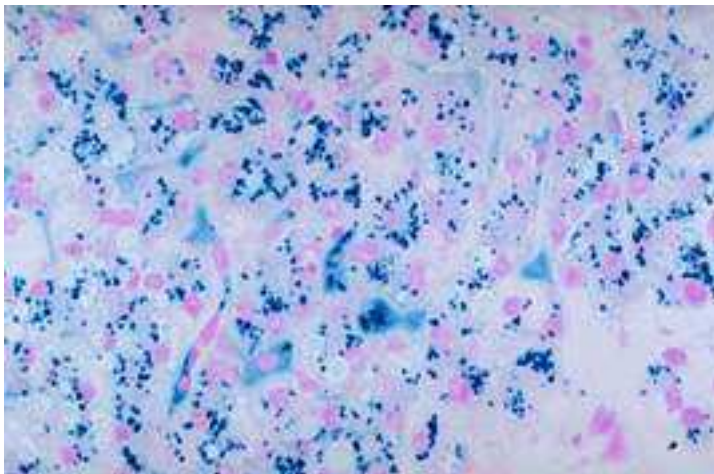


Figure 4b : Hémochromatose hépatique : Coloration de Perls colore le fer ionisé en bleu.

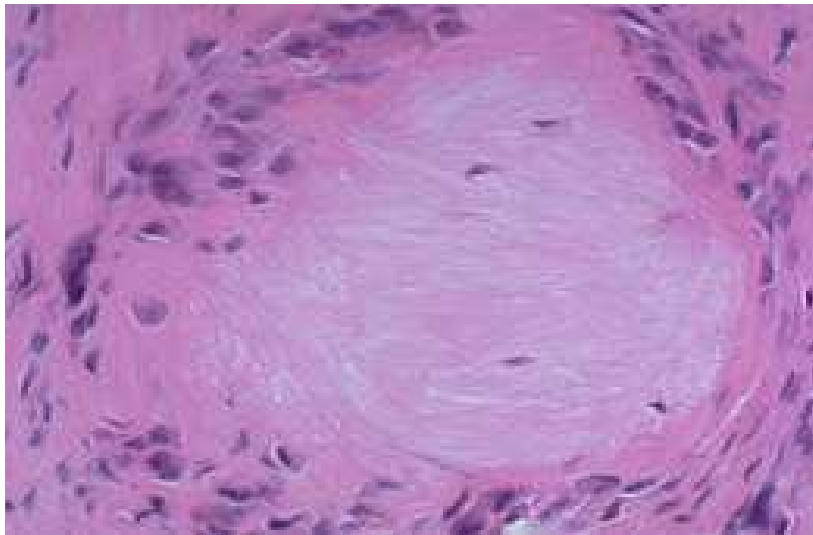


Figure 5: Tophus goutteux : Dépôts de cristaux d'urate : substance d'aspect peigné, peu colorable entourée d'une réaction macrophagique.

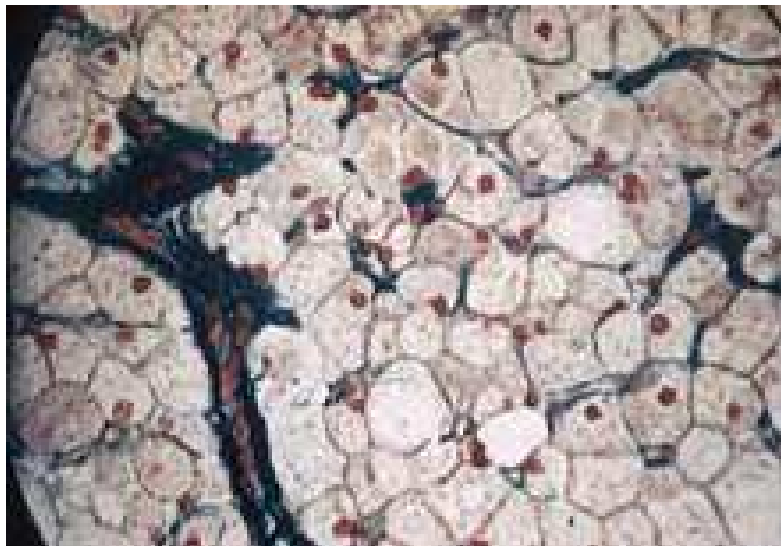


Figure 6: Glycogénose hépatique : les hépatocytes sont clarifiés

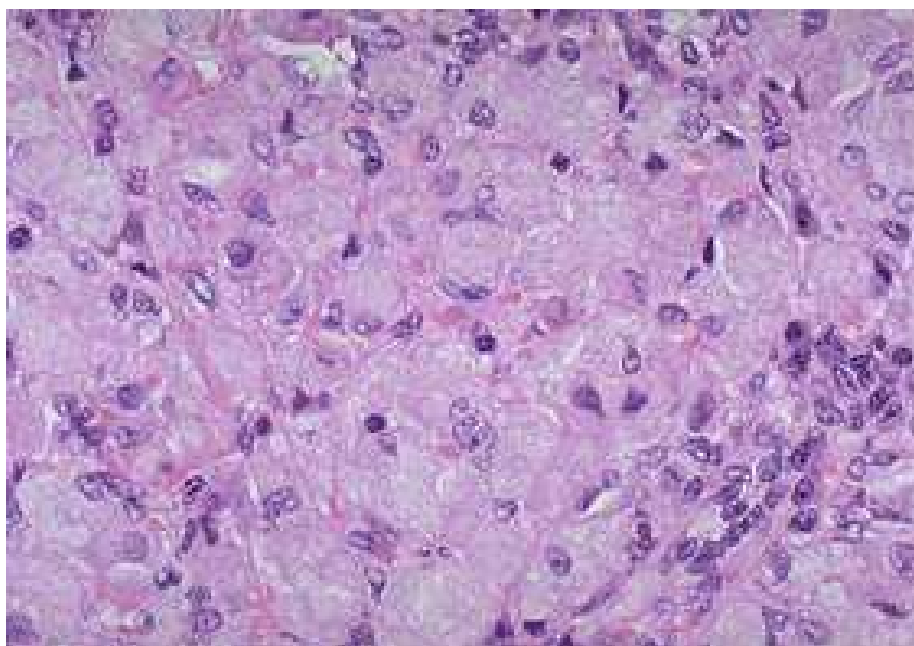


Figure 7: Maladie de Gaucher : Volumineuses cellules au cytoplasme clair

TESTS D'ÉVALUATION

1) Les calcifications tissulaires :

- A. Peuvent être visualisées sur des radiographies
- B. Se traduisent microscopiquement par des dépôts bleutés
- C. Correspondent à des dépôts amyloïdes
- D. sont mis en évidence par la coloration de Von Kossa
- E. Peuvent survenir sur une plaque d'athérome

2) La stéatose hépatocytaire :

- A. Peut être d'origine toxique
- B. Peut se compliquer de cirrhose hépatique
- C. Correspond à l'accumulation de cholestérol
- D. est plus souvent microvaculaire
- E. Le foie est généralement mou de taille réduite

3) La maladie de Gaucher

- A. est caractérisée par un dépôt extracellulaire
- B. est une maladie de surcharge par dépôt de pigment
- C. le dépôt est de nature lipidique
- D. La surcharge est observée principalement dans la rate, le foie, les ganglions, et la moelle osseuse.

4) La goutte

- A. est due à un trouble du métabolisme des purines
- B. caractérisée par un dépôt faiblement éosinophile
- C. le dépôt est positif à la coloration de Perls
- D. Le dépôt est entouré par une réaction macrophagique de type réaction à corps étranger

Question n° 1 : A, D, E
Question n° 2 : A, B, D
Question n° 3 : D
Question n° 4 : A, B, D

RÉPONSES

LES AMYLOSES

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

1. Définir l'amylose
2. Décrire la composition et les caractéristiques physiques de la substance amyloïde.
3. Citer les principales variétés chimiques d'amylose en énumérant pour chacune d'elle les principales formes cliniques.
4. Citer les prélèvements biopsiques usuels qui permettent de faire le diagnostic d'amylose généralisée.
5. Décrire les aspects morphologiques des organes atteints d'amylose.
6. Citer les techniques complémentaires qui permettent de poser le diagnostic d'amylose.

Prérequis

- Histologie des tissus.
- Moyens diagnostiques anatomopathologiques.

INTRODUCTION

Les amyloses dites aussi amyloïdoses forment un vaste groupe de maladies ayant en commun la lésion élémentaire qui les définit : l'accumulation dans l'espace **extra-cellulaire** d'une substance pathologique : la substance amyloïde, une protéine de structure physique β -plissée, aux propriétés **tinctoriales spécifiques**. On sait maintenant que l'amylose est la voie finale commune du métabolisme anormal de nombreuses protéines qui n'ont, en dehors de cette structure physique β -plissée, aucun point commun structural ou fonctionnel. Le terme d'amyloïdose a été introduit par Virchow en 1854, pensant qu'il s'agissait d'une substance analogue à l'amidon. En 1859, la nature protéique des dépôts a été démontrée par Friedreich et en 1953 la structure fibrillaire de l'amylose a été démontrée.

1. NATURE ET CARACTERISTIQUES PHYSIQUES DE LA SUBSTANCE AMYLOÏDE

1.1 COMPOSITION DE LA SUBSTANCE AMYLOÏDE

L'analyse chimique de la substance amyloïde montre qu'elle est composée à 95 % de **protéines fibrillaires, variables**, caractéristiques de chaque variété d'amylose, et à 5 % de glycoprotéines et de **composant P constants** quel que soit le type d'amylose.

- Le composant P : se fixe étroitement aux fibrilles amyloïdes. Il est présent à l'état normal dans la membrane basale glomérulaire et les fibres élastiques. In vitro, il inhibe l'activité protéolytique de l'élastase et par conséquent, il empêche la dégradation enzymatique des dépôts amyloïdes.

- Fraction polysaccharidique : Elle est représentée par les protéoglycannes et responsable d'une partie des propriétés tinctoriales des de la substance amyloïde.

- Les fibrilles : protéine précurseur fibrillaire qui caractérise chaque type d'amylose. Actuellement, près d'une vingtaine de formes biochimiques distinctes de protéines amyloïdes sont connues.

1.2. MÉCANISME DE LA FIBRILLOGÈNESE :

La présence d'une protéine précurseur circulante ou produite localement est nécessaire. Il semble qu'une production excessive d'une protéine ou une réduction de sa dégradation aboutissent à un excès de protéines précurseurs dont la protéolyse incomplète associée à un changement de conformation et l'acquisition d'une structure en feuillet.

La polymérisation en feuillets β -plissés et l'incorporation d'autres constituants (composant P, glycanes) aboutissent à la formation des **fibrilles amyloïdes** insolubles et résistantes à la protéolyse.

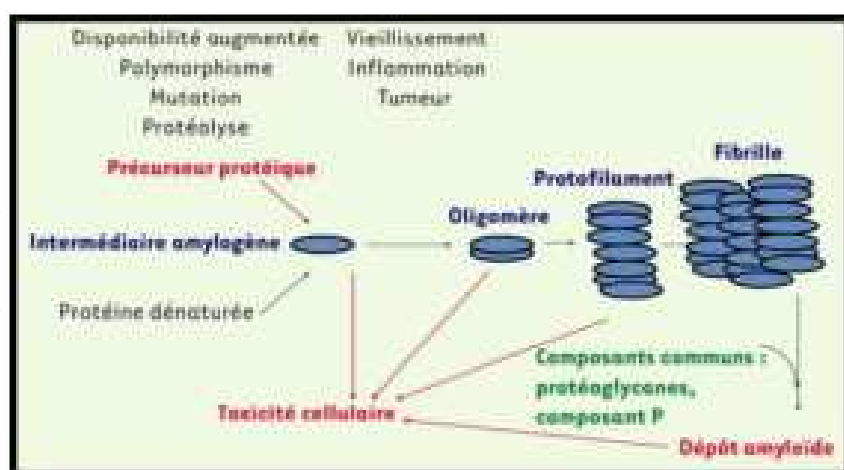


FIGURE 1: Mécanisme de formation de la fibrille amyloïde [Gilles Grateau et al [1]]

1.3. CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES DE LA SUBSTANCE AMYLOÏDE

Toutes les amyloses ont les mêmes caractéristiques ultra-structurales. Les fibrilles amyloïdes sont des fibrilles de 10 nm de diamètre enchevêtrées les unes avec les autres mais non anastomosées, rappelant l'aspect d'un paquet à épingles jeté par terre.

Les chaînes de polypeptides qui constituent les fibrilles amyloïdes sont disposées selon le mode de **feuillets anti-parallèles β -plissés**. Elles sont mises en évidence par cristallographie aux rayons X et spectroscopie infrarouge. C'est l'arrangement physique des peptides qui crée l'amylose et non pas la séquence peptidique. Cette structure β -plissée est responsable de l'affinité tinctoriale et de la biréfringence après coloration au rouge Congo et la résistance des fibrilles amyloïdes au catabolisme protidique.

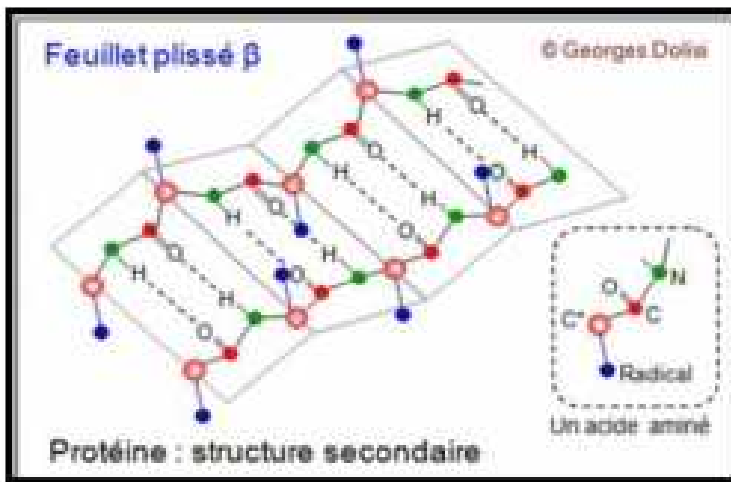


Figure 2: Feuillet anti-parallèles β -plissés

2. CLASSIFICATION DES AMYLOSES :

Actuellement, les classifications cliniques (amylose localisée ou systémique, primitive ou secondaire, héréditaire ou acquise) ont été abandonnées. L'analyse biochimique a permis un démantèlement des constituants du dépôt amyloïde. Au moins 21 protéines amyloïdes sont reconnues et sont à la base de la nouvelle classification biochimique.

Tableau 1 : Classification des principaux types d'amylose (Husby 1990)

Protéine amyloïde	Précurseur	Localisation	Type	Atteinte
AL	Chaîne légère d'Ig	Systémique ou localisée	Acquise	Amylose secondaire
AA	Serum amyloid A	Systémique	Acquise	Amylose secondaire
β_2 m	β_2 -microglobuline	Systémique	Acquise	Hémodialyse
ATTR	Transthyrétine	Systémique	Acquise Héréditaire	Amylose sénile
AApoA1	Apolipoprotéine A1	Systémique	Héréditaire	Foie, rein, cœur
AApoA2	Apolipoprotéine A2	Systémique	Héréditaire	Rein, cœur
AFib	Chaîne α Fibrinogène	Systémique	Héréditaire	Rein
AGel	Gelsoline	Systémique	Héréditaire	Finlandaise
APP	Protéine Prion	Localisée	Acquise	Cerveau

3 PRINCIPALES VARIÉTÉS D'AMYLOSE :

3.1 AMYLOSE AA :

La protéine AA dérive d'un précurseur sérique : la protéine SAA, protéine majeure de l'inflammation.

L'épidémiologie de l'amylose AA a changé. La raréfaction des maladies infectieuses chroniques et la meilleure maîtrise de nombreuses maladies inflammatoires chroniques ont contribué à une diminution de son incidence. Néanmoins, les maladies inflammatoires chroniques restent la cause prédominante de l'amylose AA, mais certaines tumeurs, notamment la maladie de Castleman, sont aussi impliquées. La présentation clinique de l'amylose AA reste essentiellement rénale. Le traitement de l'amylose AA est fondé sur la maîtrise de l'inflammation chronique. Il varie donc en fonction de la maladie inflammatoire.

Les amyloses AA regroupent deux formes principales : l'amylose acquise ou secondaire à une maladie inflammatoire au long cours et l'amylose familiale associée à la maladie périodique.

3.2 AMYLOSE AL :

La protéine AL dérive des chaînes légères des immunoglobulines.

C'est la plus fréquente des amyloses généralisées. L'amylose AL peut être systémique ou localisée. La forme systémique est associée à une dysprotéïnémie compliquant 10% des myélomes ou primitive avec sécrétion de chaînes légères libres. Les formes localisées pseudo-tumorales sont rares.

3.3 AMYLOSE ATTR :

La protéine ATTR dérive de la transthyrétine normale ou mutée (TTR), anciennement Appelée préalbumine. Elle joue un rôle dans le transport plasmatique de la vitamine A. L'amylose ATTR est la plus fréquente des amyloses héréditaires, dont le nerf périphérique est l'organe cible.

3.4 AMYLOSE β_2 M :

C'est l'amylose des hémodialysés. Elle est constituée de dépôts de β_2 -microglobuline, avec principalement des localisations aux synoviales et aux tendons.

3.5 AMYLOSES LOCALISÉES

Elles peuvent prendre un caractère pseudo-tumoral, par exemple dans le larynx, le poumon, la peau, la vessie et la langue. Elles sont souvent constituées de dépôts AL.

L'amylose cardiaque du sujet âgé est une forme particulière, plus souvent isolée qu'associée à une amylose généralisée, et constituée de transthyrétine non mutée. Les amyloses endocriniennes sont caractérisées par des dépôts amyloïdes microscopiques au sein d'une prolifération tumorale endocrine, et font partie du diagnostic : carcinome médullaire de la thyroïde, tumeurs Langerhansiennes du pancréas.

Les amyloses cérébrales sont observées au cours du vieillissement, de la maladie d'Alzheimer, sont localisées dans les vaisseaux cérébraux, méningés et les plaques séniles. Elles dérivent pour l'essentiel d'une glycoprotéine transmembranaire cérébrale, et non sérique, dite protéine précurseur de l'amylose (APP).

4 ASPECTS ANATOMO-CLINIQUES DE L'AMYLOSE

4.1 MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'AMYLOSE

L'accumulation dans l'espace extra-cellulaire de la protéine amyloïde, insoluble va gêner les échanges cellulaires (apport de nutriments, d'O₂) et entraîner une atrophie des cellules fonctionnelles responsable des dommages dans la structure et la fonction des organes lésés responsable des symptômes.

Il n'existe pas ou peu de signes cliniques spécifiques des amyloses alors que l'amylose est une affection multisystémique et peut donc quasiment toucher tous les organes. Le diagnostic est ainsi généralement évoqué en présence d'une association de signes survenant dans un contexte clinique. Une fois le diagnostic clinique d'amylose évoqué, il faut s'efforcer d'en faire le diagnostic histologique.

4.2 COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC D'AMYLOSE ?

Le diagnostic de l'amylose est anatomoopathologique, se basant sur la biréfringence des dépôts amyloïdes après coloration au rouge Congo et examen en lumière polarisée.

4.2.1. SIÈGE DES BIOPSIES :

Le geste diagnostique le moins invasif possible doit toujours être proposé en première intention. Quand l'organe atteint est facilement accessible à une biopsie (c'est le cas essentiellement des lésions cutanées), la preuve du diagnostic est rapidement apportée. Dans les autres situations, la stratégie diagnostique repose sur la présence fréquente de dépôts d'amylose silencieux dans des tissus facilement accessibles. Ces tissus sont les glandes salivaires, le tube digestif et la graisse sous-cutanée ; les techniques employées sont :

- Biopsie de glandes salivaires accessoires : C'est actuellement la technique la plus courante, peu douloureuse, simple, et sensible pour les trois grandes variétés d'amylose multisystémique.
- Biopsie rectale : Faite au cours d'une rectoscopie, elle doit comporter de la sous-muqueuse, beaucoup plus riche en vaisseaux que les tuniques muqueuse et musculaire muqueuse.
- Aspiration de graisse sous-cutanée abdominale : Elle

consiste à ponctionner et aspirer à l'aide d'une aiguille montée sur une seringue la graisse sous-cutanée de l'abdomen dans la région sous-ombilicale. La ponction doit ramener du tissu entourant les lobules graisseux, car c'est là que siègent les dépôts amyloïdes.

4.2.2. ASPECTS MACROSCOPIQUES :

Lorsque les dépôts de substance amyloïde sont abondants, le volume de l'organe atteint est **augmenté** : foie, rate, rein, cœur, langue... Ils peuvent être inapparents, ou responsables d'une infiltration cireuse et ferme, nodulaire ou diffuse, selon les organes et le siège des dépôts.

- Foie : hépatomégalie de teinte rouge orangé, lardacée, d'aspect vitreux à la coupe.

- Rate : splénomégalie avec atteinte initiale de la pulpe blanche sous forme de «grains» translucides disséminés (rate tapioca), puis infiltration diffuse de la pulpe rouge (aspect jambon cuit).

- Rein : augmenté de volume, de teinte vieil ivoire, parsemé à la coupe de «grains» translucides dans la corticale. L'amylose est l'une des rares causes d'insuffisance rénale à gros reins.

4.2.3. ASPECTS MICROSCOPIQUES :

La substance amyloïde se présente sur une coloration standard par l'hématéine éosine comme un dépôt **extra-cellulaire** d'un matériel amorphe éosinophile pâle, d'aspect craquelé, sans réaction inflammatoire d'accompagnement. Les dépôts se localisent préférentiellement dans les **parois vasculaires** et le **tissu conjonctif**. Les colorations usuelles peuvent montrer la présence d'un dépôt amyloïde cependant, les techniques spécifiques sont toujours indispensables pour l'affirmer.

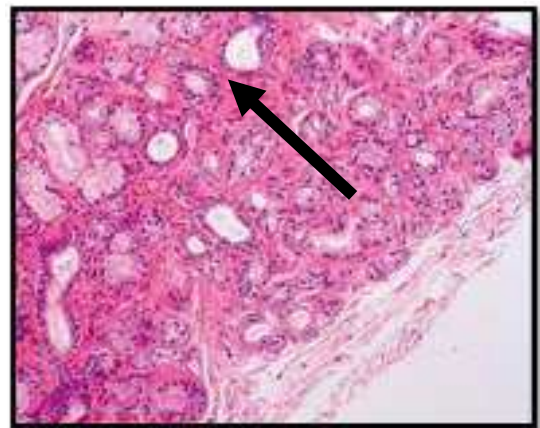


Figure 3 : Biopsie labiale coloration l'hématéine éosine : dépôt extracellulaire éosinophile [2]

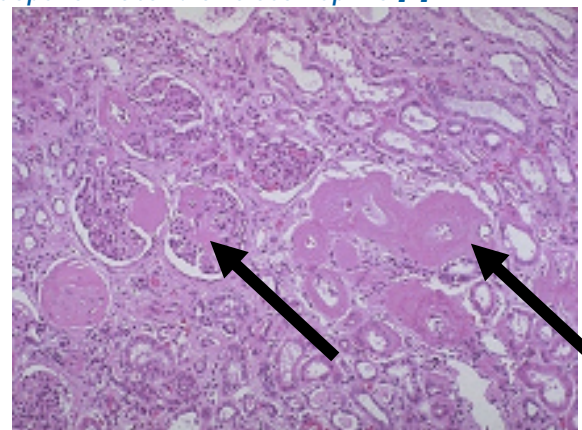


Figure 4 : Biopsie rénale coloration l'hématéine éosine : dépôt extracellulaire éosinophile

4.2.4. TECHNIQUES COMPLÉMENTAIRES :

a) Techniques histochimiques

Les affinités tinctoriales aux colorations histochimiques caractérisent les dépôts amyloïdes. Le **rouge Congo** est la **coloration spécifique** pour le diagnostic. Les autres colorations ne sont pas spécifiques.

Le rouge Congo colore la substance amyloïde **en rouge brique** avec une **biréfringence jaune-vert en lumière polarisée** (dichroïsme). Cette biréfringence est secondaire à la fixation spécifique du colorant au niveau de la structure beta plissée.

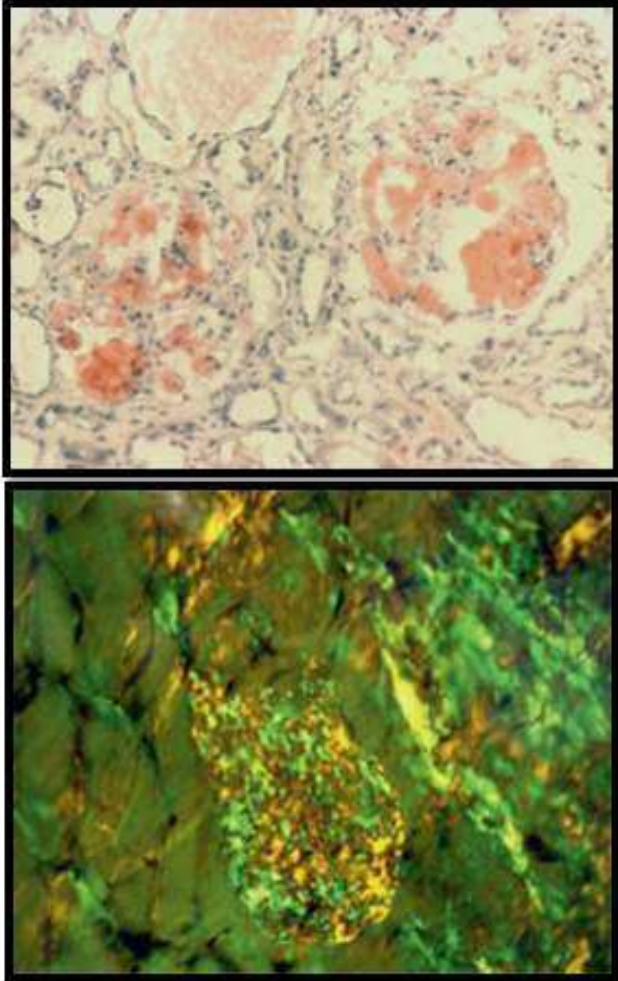


Figure 5 : Biopsie rénale : dépôts amyloïdes diffus avec biréfringence jaune-vert en lumière polarisée [3]

La coloration à la Thioflavine T, observée au microscope à fluorescence, marque l'amylose avec une excellente sensibilité. Elle est donc utile en cas de dépôts de faible taille, mais manque de spécificité.

b) Microscopie électronique

L'examen en microscopie électronique n'est pas utilisé en diagnostic de routine, mais il permet de visualiser l'aspect fibrillaire caractéristique qui distingue le dépôt d'amylose d'autres variétés d'agrégats fibrillaires.

c) Techniques immunohistochimiques

La présence du composant amyloïde P dans tous les dépôts d'amylose, alors qu'il est absent dans d'autres variétés de dépôts protéiques, peut être objectivée par la technique d'immunohistochimie à l'aide d'un anticorps anti-composant P.

Le diagnostic d'amylose ne doit pas se limiter à l'affir-

mation de la présence de substance amyloïde dans les tissus. Il doit comporter la détermination de la nature de la protéine amyloïde, car de ce diagnostic de variété dépend le traitement à proposer au malade. L'examen immunohistochimique avec des anticorps spécifiques des diverses protéines amyloïdes est nécessaire pour le diagnostic de variété. L'immunohistochimie permet d'étudier la fixation sur les dépôts amyloïdes d'anticorps dirigés contre la plupart des protéines amyloïdes connues. Conformément à la classification biochimique, trois grandes variétés d'amylose généralisée peuvent être rencontrées et doivent donc être systématiquement évoquées : l'amylose AL l'amylose AA et l'amylose ATTR. Il est nécessaire d'étudier respectivement, les anticorps anti-protéine AA (Anti-SAA), anti-chaînes légères d'immunoglobuline (Anti-kappa-lambda), et anti-TTR (Anti-trans thyrrétine).

Figure 6 : Immunomarquage : expression de la TTR [4]



4.3. BIOMARQUEURS PRONOSTIQUES DE L'AMYLOSE?

La scintigraphie au composant P marqué à I123 permet d'évaluer la quantité globale de dépôt amyloïde présent dans l'organisme, de le localiser, ainsi que d'évaluer la régression et la progression des dépôts.

CONCLUSION

Les amyloses sont définies comme une accumulation dans l'espace **extracellulaire** de protéines de structure physique β -plissée. Cette structure β -plissée est responsable de l'affinité tinctoriale et de la biréfringence après coloration au rouge Congo et la résistance des fibrilles amyloïdes au catabolisme protidique. Le diagnostic d'amylose ne doit pas se limiter à l'affirmation de la présence de substance amyloïde dans les tissus. Il doit comporter la détermination de la nature de la protéine amyloïde à l'aide des anticorps spécifiques.

TESTS D'ÉVALUATION

Question 1 :

Complétez les mots manquants dans le paragraphe suivant concernant la substance amyloïde.

La substance amyloïde est une protéine de structure physique, caractérisée microscopiquement par ses affinités tinctoriales, qui se dépose dans le Ce dépôt peut être localisé ou généralisé. Il est mis en évidence par la coloration au

Question 2 :

Complétez les mots manquants dans le paragraphe suivant concernant les constituants de la substance amyloïde.

L'analyse chimique de la substance amyloïde montre qu'elle est composée à 95 % de....., caractéristiques de chaque variété d'amylose, et à 5 % de constant quel que soit le type d'amylose.

Question 3 :

Relevez la ou les réponse (s) correcte (s) :

- A- L'amylose est un terme générique regroupant des états pathologiques variés au cours des quels se dépose dans les tissus en extracellulaires une des substances amyloïdes.
- B- Les différentes variétés d'amyloses ont des caractéristiques ultra-structurales distinctes.
- C- La structure β -plissée est responsable de l'affinité tinctoriale de la substance amyloïde et de la biréfringence après coloration au rouge Congo.
- D- La structure β -plissée est responsable et la résistance des fibrilles amyloïdes au catabolisme protidique.
- E- La présence d'une substance lipidique précurseur circulante ou produite localement est nécessaire à la genèse de la fibrille amyloïde.

Question 4 :

Relevez la ou les réponse (s) correcte (s) :

- A- La substance amyloïde se présente sur une coloration par l'hématine éosine comme un dépôt intracellulaire d'un matériel amorphe éosinophile pâle.
- B- La substance amyloïde ne provoque pas une réaction inflammatoire d'accompagnement.
- C- Les dépôts amyloïdes se localisent préférentiellement dans les parois vasculaires et le tissu conjonctif.
- D- Le PAS est la coloration spécifique pour le diagnostic d'amylose. Les autres colorations ne sont pas spécifiques.
- E- Le rouge Congo colore la substance amyloïde en rouge brique avec une biréfringence jaune-vert en lumière polarisée.

RÉFÉRENCES

1. Les amyloses, un modèle de maladie du repliement des protéines. Gilles Grateau, Jérôme Verine, Marc Delpech et Madeleine Ries. Médecine sciences Volume 21, numéro 6-7, juin-juillet 2005].
2. Biopsie labiale coloration l'hématine éosine : dépôt extracellulaire éosinophile. Amylose Collège Français des Pathologistes (CoPath) 2013.
3. Amyloses dans le Référentiel des Collèges Hématologie, Par Monique Remillieux, 2018.
4. Amyloses. K. Stankovic, M Colombat, G Grateau. EMC 2013.

Question 1 : La substance amyloïde est une protéine de structure physique β -plissée, caractérisée microscopiquement par ses affinités tinctoriales, qui se dépose dans le tissu interstitiel. Ce dépôt peut être localisé ou généralisé. Il est mis en évidence par la coloration au rouge congo.

Question 2 : L'analyse chimique de la substance amyloïde montre qu'elle est composée à 95 % de protéines fibrillaires, caractéristiques de chaque variété d'amylose, et à 5 % de composant P constant quel que soit le type d'amylose.

Question 3 : A-C-D

Question 4 : B-C-E

RÉPONSES

STASE SANGUINE ET MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE

Prérequis

Physiologie du système cardio-vasculaire

Physiologie de l'hémostase normale

Structure histologique des vaisseaux

Trajets anatomiques des principaux vaisseaux de l'organisme

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1- Définir les termes : œdème, congestion, hémorragie et état de choc.

Œdème & congestion

2- Expliquer les mécanismes physiopathologiques des œdèmes lésionnels et hémodynamiques.

3- Décrire les aspects morphologiques de la congestion active et passive.

4- Expliquer les différents mécanismes de la congestion active et passive.

5- Décrire les modifications macroscopiques et histologiques de l'insuffisance cardiaque droite sur le foie.

6- Décrire les modifications macroscopiques et histologiques de l'insuffisance cardiaque gauche sur le poumon.

Hémorragie & état de choc

7- Expliquer les différents mécanismes de l'hémorragie.

8- Connaître les différentes variétés morphologiques de l'hémorragie.

9- Décrire les différents modes évolutifs de l'hémorragie.

10- Décrire les lésions morphologiques observées dans les différents organes atteints au cours de l'état de choc.

Thrombose & embolie

11- Définir les termes : thrombose, embole.

12- Citer les principaux facteurs conditionnant la formation d'un thrombus.

13- Comprendre le mécanisme d'organisation d'un thrombus.

14- Connaître les formes topographiques des thromboses.

15- Évaluer les risques évolutifs d'un thrombus en fonction de sa topographie.

16- Connaître les différentes variétés d'embolies

17- Décrire le trajet des embolies et leurs conséquences locales et générales

Activités d'apprentissage

<http://umvf.univ-nantes.fr/anatomie-pathologique/poly-anatomie-pathologique.pdf>

<http://library.med.utah.edu/WebPath/ATHHTML/ATHIDX.html>

<http://anapath-paris7.aphp.fr>

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

- 1) Pathologie générale. Rousselet MC, Vignaud JM. Chapitre 4 : Pathologie vasculaire et troubles circulatoires. Stase sanguine/pathologie hémodynamique. p 67-70. Elsevier Masson SAS 2007.
- 2) Pathologie générale. Rousselet MC, Vignaud JM. Chapitre 4 : Pathologie vasculaire et troubles circulatoires. Thrombose et maladie thrombo-embolique. p 70-74. Elsevier Masson SAS 2007.
- 3) Robbins : Anatomie Pathologique Générale (Tome I), Cotran, Kumar, Collins. Troisième édition Française traduite de la Sixième langue anglaise. 2000.

1. STASE SANGUINE/PATHOLOGIE HÉMODYNAMIQUE

1.1. ŒDÈME

L'œdème est une augmentation de la quantité d'eau dans les espaces extravasculaires.

1.1.1. ASPECT MACROSCOPIQUE : les tissus et organes œdémateux sont mous et pâles : après incision, ils peuvent laisser sourdre un écoulement de liquide légèrement rosé. Les œdèmes prédominent dans les parties déclives. L'œdème peut intéresser les cavités naturelles de l'organisme : séreuses (épanchement pleural, ascite), cavités articulaires (hydarthrose). L'anasarque désigne un œdème généralisé.

1.1.2. ASPECT MICROSCOPIQUE : Le tissu est infiltré par une sérosité pâle, très faiblement éosinophile, écartant les uns des autres les éléments constitutifs normaux (cellules, fibres).

1.1.3. PHYSIOPATHOLOGIE : on distingue deux types d'œdèmes, selon qu'ils sont liés à des phénomènes hémodynamiques ou à un processus inflammatoire : les œdèmes hémodynamiques et les œdèmes lésionnels (tableau 1).

Tableau 1 : Critères distinctifs entre les œdèmes hémodynamiques et les œdèmes lésionnels

Œdèmes hémodynamiques	Calcium mg/j
Transsudats	Exsudats
Pauvres en protéines plasmatiques	Riches en protéines plasmatiques
Ils peuvent résulter de plusieurs mécanismes	Ils peuvent résulter de plusieurs mécanismes
<ul style="list-style-type: none"> - ↑ de la pression hydrostatique dans le secteur veineux - ↓ de la pression oncotique des protéines plasmatiques, dans les états d'hypo protéidémie - Rétention hydrosodée (insuffisance rénale) - Obstacle au drainage lymphatique (éléphantiasis). 	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ Pression hydrostatique (secondaire à la congestion active) - ↓ Pression oncotique (fuite de protéines) - ↑ Perméabilité de la paroi vasculaire

1.2. CONGESTION

La congestion est une augmentation de la quantité de sang contenue dans des vaisseaux qui se dilatent. La congestion peut être **active** ou **passive** (tableau 2).

Tableau 2 : Critères distinctifs entre la congestion active et la congestion passive

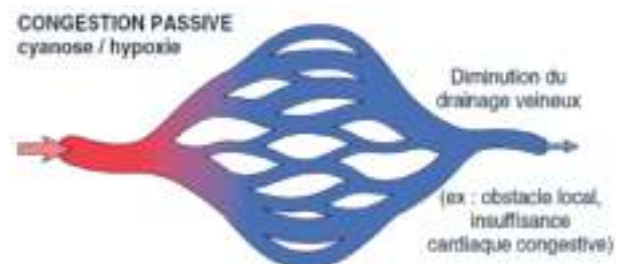
Congestion active	Calcium mg/j
<p>↑ de la quantité de sang dans un organe ou un tissu par afflux de sang artériel, secondaire à une vasodilatation active.</p> <p>Elle s'observe par mécanisme nerveux réflexe, par adaptation lors d'une sollicitation fonctionnelle accrue, lors de la phase initiale d'une inflammation et par la mise en jeu de médiateurs chimiques.</p> <p>Macroscopie : les territoires intéressés se traduisent par une rougeur et une élévation de la température locale. Lorsqu'il s'agit d'un viscère : ↑ du poids de l'organe.</p> <p>Microscopie : vasodilatation artérielle et capillaire + turgescence endothéliale.</p> <p>Œdème interstitiel secondaire à une ↑ de la pression hydrostatique intravasculaire</p> <p>Conséquences : Pas de signe de souffrance cellulaire ou tissulaire lié à la congestion active</p>	<p>↑ de la quantité de sang dans les organes ou les tissus, secondaire à un obstacle à l'écoulement sur le retour veineux responsable d'une stase.</p> <p>Macroscopie : refroidissement, teinte bleutée ou rouge violacée des organes intéressés (cyanose), souvent tuméfaction + ↑ du poids de l'organe dû à l'œdème de stase.</p> <p>Microscopie : dilatation des veinules et des capillaires.</p> <p>Œdème interstitiel secondaire à une ↑ de la pression hydrostatique intravasculaire</p> <p>Conséquences : Hypoxie/anoxie cellulaire liées à la congestion passive La stase veineuse favorise la thrombose</p>

Figure 1 : congestion active



http://umvf.univ-nantes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_4/site/html/images/figure2.jpg

Figure 2 : congestion passive



http://umvf.univ-nantes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_4/site/html/images/figure2.jpg

Deux principales formes étiologiques de congestion passive sont individualisées :

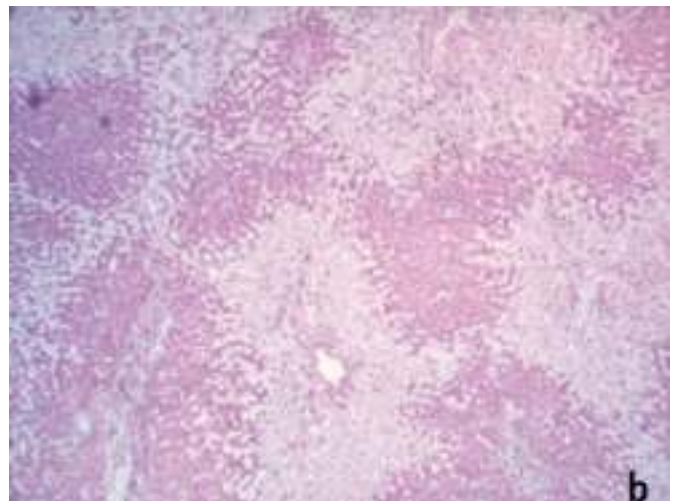
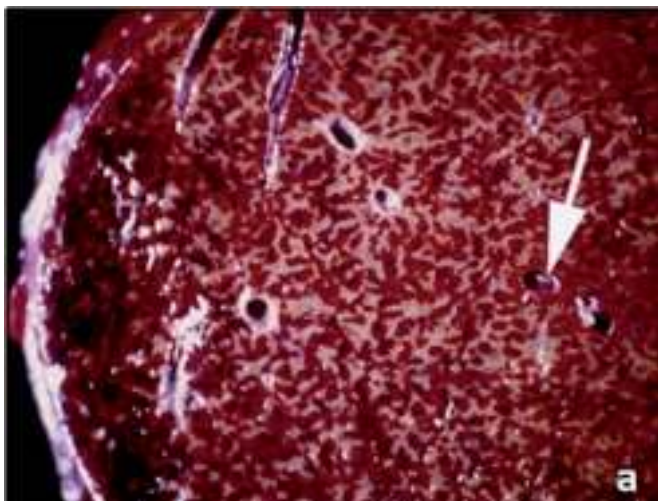
A. CONGESTION PASSIVE LOCALISÉE OU RÉGIONALE :

Liée à un obstacle mécanique sur la circulation de retour : compression par une tumeur, par un utérus gravide ; obstruction veineuse par une thrombose ; altération des parois veineuses : insuffisance valvulaire des varices.

B. CONGESTION PASSIVE SYSTÉMIQUE : Liée à une cardiopathie (tableau 3).

Tableau 3 : Congestion passive d'origine cardiaque : aspects anatomopathologiques

Congestion passive liée à une insuffisance cardiaque gauche	Congestion passive liée à une insuffisance cardiaque droite ou globale
Incapacité du cœur gauche à évacuer le sang veineux pulmonaire. Elle entraîne une élévation des pressions dans la circulation veineuse pulmonaire et des conséquences pathologiques prédominant au niveau du poumon : « poumon cardiaque ».	Elle entraîne une élévation des pressions dans l'oreillette droite, les veines caves et sus-hépatiques, et des conséquences pathologiques prédominant au niveau du foie : « foie cardiaque ».
<p>Si la stase est aiguë : elle entraîne un œdème aigu pulmonaire réversible.</p> <p>→Macroscopie : les poumons sont lourds, crépitants, laissant échapper à la coupe un liquide spumeux (ressemblant à de l'écume), parfois hémorragique, avec ou sans épanchement pleural.</p> <p>→Microscopie : les alvéoles sont inondées par de l'œdème et parfois par des hématies, les capillaires des cloisons alvéolaires sont gorgés d'hématies.</p>	<p>Si la stase est aiguë :</p> <p>→Macroscopie le foie est gros, lisse, ferme, rouge sombre, laissant s'écouler à la coupe du sang noirâtre par les veines sus-hépatiques dilatées. Les tranches de section montrent une surface de coupe bigarrée (« foie muscade ») : un réseau rougeâtre se détache sur un fond jaune.</p> <p>→Microscopie : ce réseau correspond à une dilatation des veines centrolobulaires et des capillaires. Si la stase est importante, l'hypoxie altère les hépatocytes centrolobulaires, entraînant une stéatose puis une nécrose des hépatocytes. Ces lésions hépatocytaires peuvent confluer d'une zone centrolobulaire à une autre, mais respectent les zones périportales mieux oxygénées (car recevant le sang de l'artère hépatique).</p>
<p>Si la stase devient chronique : elle aboutit à une « induration brune des poumons », irréversible.</p> <p>→Macroscopie : les poumons sont fermes et de couleur brique, brunâtre.</p> <p>→Microscopie : des sidérophages s'accumulent dans les alvéoles. Puis apparaît progressivement une fibrose des cloisons alvéolaires, ralentissant les échanges gazeux, et une fibrose des parois vasculaires qui accroît l'hypertension dans la circulation pulmonaire.</p>	<p>Si la stase devient chronique, apparaît une fibrose systématique de la paroi des veines et capillaires centrolobulaires, puis la fibrose devient mutilante, remplaçant les zones de nécrose hépatocytaire et englobant des dépôts d'hémosidérine. Au maximum, les zones de fibrose sont confluentes et entourent les territoires périportaux résiduels : c'est la « cirrhose cardiaque », rare aujourd'hui du fait d'un traitement plus précoce et efficace des insuffisances cardiaques.</p>



<http://anapath-paris7.aphp.fr/>

Figure 3 : Foie de stase aiguë : (a) Foie vu en coupe : dilatation des veines, alternance de zones rouge sombre et plus claires (foie muscade) (b) nécrose parenchymateuse avec respect des zones péri portales

1.3.1. LES CIRCONSTANCES ÉTIOLOGIQUES SONT MULTIPLES :

a. Rupture des vaisseaux ou du cœur : traumatisme externe, rupture d'une paroi fragilisée par une pathologie antérieure (anévrisme artériel), rupture du myocarde par nécrose ischémique (infarctus), destruction d'une paroi artérielle par un processus pathologique extrinsèque (ulcère gastrique, tumeur).

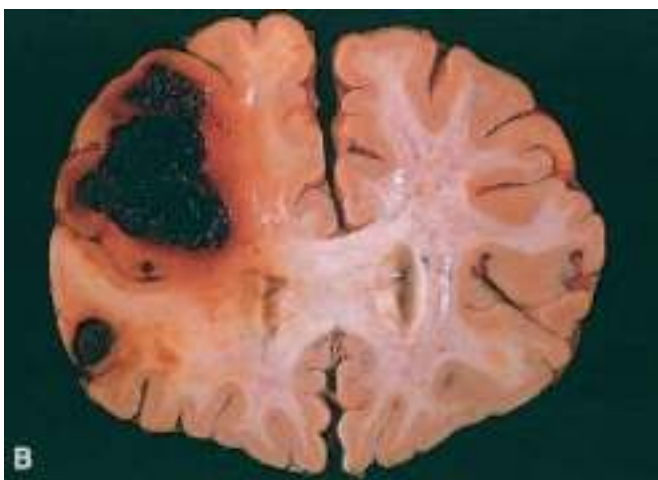
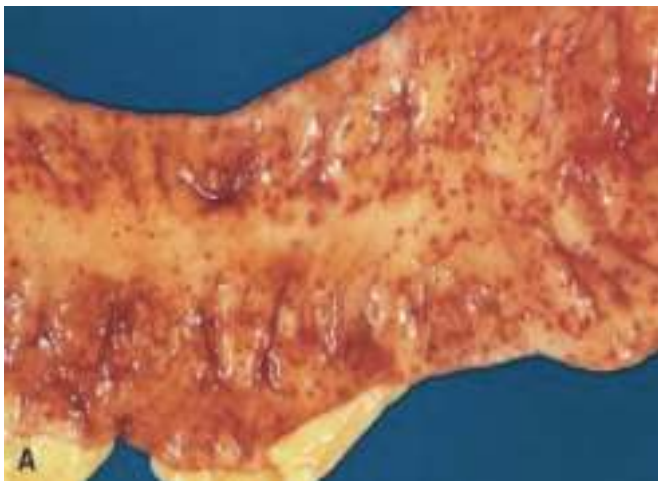
b. Érythrodiapédèse au travers de parois capillaires altérées : lésions de l'endothélium par des toxines bactériennes (au cours de septicémies) ou à l'occasion de coagulopathies de consommation (lors de divers états de choc) ou au cours de certaines inflammations localisées (dites « hémorragiques »).

1.3.2. TYPES ANATOMIQUES DES HÉMORRAGIES

a. Hémorragies extériorisées (externes) : hématomèse, méléna, rectorragie, épistaxis, hémoptysie, plaie cutanée.

b. Hémorragies collectées dans une cavité naturelle (hémothorax, hémopéricarde, hémopéritoine, hémossalpinx).

c. Hémorragies intratissulaires : hématomes (collection sanguine assez importante et bien limitée), hémorragie interstitielle (ecchymose, purpura, pétéchiés).



Robbins : Anatomie Pathologique Générale (Tome I), Cotran, Kumar, Collins.

Figure 4 : (A) Hémorragie pétéchiiale punctiforme de la muqueuse colique. (B) Hémorragie cérébrale

1.3.3. ÉVOLUTION DES HÉMORRAGIES LOCALISÉES

- Les hémorragies tissulaires peu étendues évoluent progressivement vers la résorption et la guérison, avec réaction inflammatoire et dégradation locale de l'hémoglobine.
- Si l'hémorragie, abondante, s'est accompagnée d'une nécrose tissulaire : développement d'une réaction inflammatoire, aboutissant à un tissu fibreux cicatriciel tatoué d'hemosidérine, parfois calcifié.
- En cas d'hématome volumineux, la détersion est souvent incomplète : il se produit alors un enkystement, on parle d'hématome enkysté. Cet hématome est une coque fibreuse entourant du sang dégradé.
- Dans une cavité séreuse, des dépôts de fibrine vont s'organiser en un tissu fibreux, épaississant les séreuses et ayant tendance à donner des adhérences ou des symphyses (accolement des feuillets viscéraux et pariétaux de la séreuse).

1.3.4. CONSÉQUENCES DES HÉMORRAGIES

Elles varient en fonction de leur importance et de leur siège.

- Choc hypovolémique** en cas d'hémorragie abondante et rapide.
- Anémie ferriprive**, si les hémorragies sont espacées dans le temps et lentes.
- Destruction d'un tissu** fonctionnellement vital pour l'organisme, dilacéré par l'hémorragie (hémorragie intracérébrale ou surrénalienne).
- Compression gênant la fonction d'un viscère** : hémopéricarde provoquant une insuffisance cardiaque aiguë (tamponnade), hématome extradural comprimant le cerveau.

1.4. ÉTAT DE CHOC

Le choc (ou collapsus cardio-vasculaire) est une défaillance circulatoire aiguë avec hypo perfusion généralisée des tissus. Il entraîne rapidement des lésions tissulaires par anoxie, initialement réversibles, mais dont la persistance aboutira à l'apparition de lésions tissulaires irréversibles et au décès.

1.4.1. MÉCANISMES DES ÉTATS DE CHOC

Selon les mécanismes mis en jeu, les états de choc sont classés en :

- choc hypovolémique**, par diminution du volume sanguin : hémorragie, pertes plasmatiques des grands brûlés, pertes hydrosodées par vomissements ou diarrhée ;
- choc cardiogénique**, par diminution du débit cardiaque : insuffisance cardiaque ; arrêt de la circulation cardiaque par embolie pulmonaire ;
- choc par vasodilatation généralisée** : choc septique, choc neurogène (accident anesthésique, traumatisme médullaire), choc anaphylactique, choc toxique.

1.4.2. MORPHOLOGIE DES LÉSIONS DU CHOC SELON LA TOPOGRAPHIE

Il s'agit essentiellement de lésions hypoxiques, d'abord réversibles, puis irréversibles, entraînant la mort cellulaire si l'état de choc se prolonge. Certains organes sont préférentiellement touchés.

- a. Système nerveux central** : encéphalopathie ischémique, généralisée ou plurifocale, puis ramollissement cérébral.
- b. Myocarde** : ischémie puis nécrose localisée ou généralisée.
- c. Muqueuse intestinale** : lésions ischémiques multifocales coexistant avec des territoires sains, ulcérations de stress.
- d. Reins** : nécrose tubulaire aiguë : les cellules épithéliales tubulaires sont très sensibles à l'anoxie et aux toxines. Morphologiquement : nécrose des cellules des tubes, œdème interstitiel et congestion.
- e. Poumons** : atteinte surtout sévère dans les états de choc septiques : dommage alvéolaire diffus, responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë.
- f. Foie** : dans les régions centrolobulaires, nécrose ischémique en nappe des hépatocytes, stéatose (signe d'hypoxie).

2. THROMBOSE ET MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE

2.1 THROMBOSE

La thrombose correspond à la coagulation du sang dans une cavité vasculaire (cœur, artère, veine, capillaire) **au cours de la vie**.

2.1.1. PATHOGÉNIE DE LA FORMATION DU THROMBUS

Trois facteurs principaux interviennent dans la formation d'un thrombus. C'est la triade de Virchow.

a. Facteur pariétal :

Il s'agit d'une lésion de la paroi vasculaire aboutissant à une interruption de l'endothélium. Ce facteur est le seul qui soit nécessaire à la constitution d'une thrombose et qui soit suffisant à lui seul pour déclencher le processus thrombotique.

Les causes de cette lésion pariétale sont multiples :

- **Traumatismes** : compression ou contusion vasculaire ;
- **Turbulences circulatoires** : au niveau des valvules ou des carrefours vasculaires (rôle surtout dans la constitution des thromboses artérielles et intracardiaques) ;
- **Inflammation** : artérites, phlébites, phénomènes septiques de voisinage ;
- **Athérosclérose**.

b. Facteur hémodynamique :

La stase (ralentissement de la circulation sanguine) est un facteur prédominant de la formation des thromboses veineuses.

c. Facteur sanguin :

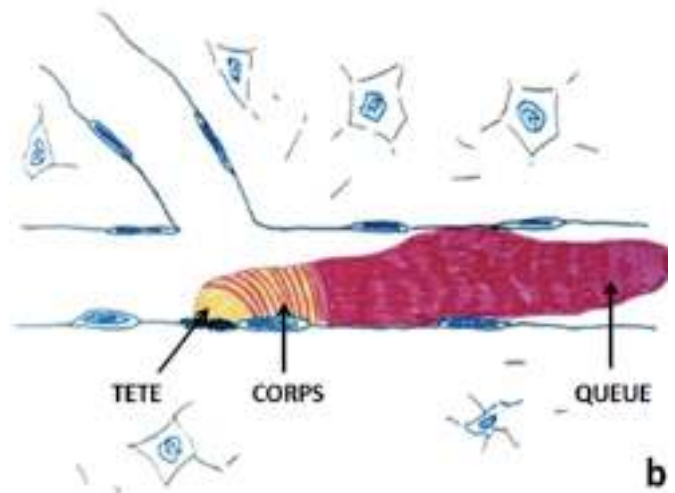
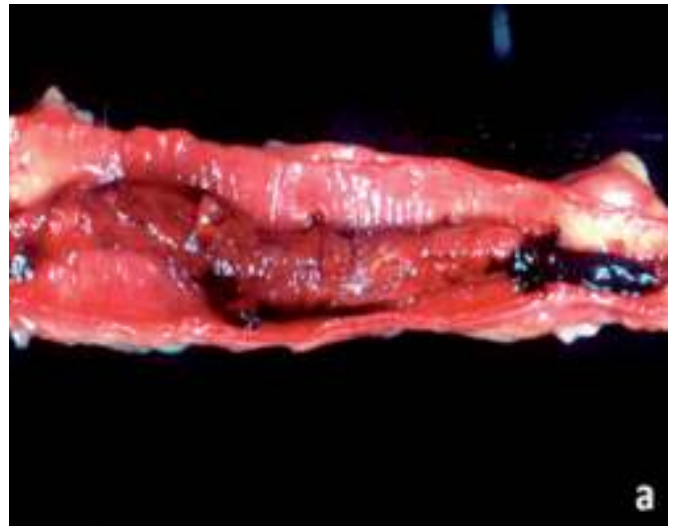
Le terme d'hypercoagulabilité regroupe l'ensemble des altérations des voies de la coagulation favorisant la thrombose. L'hypercoagulabilité est plus inconstamment impliquée dans la constitution des thromboses que les deux facteurs précédents, mais constitue un facteur de risque indéniable pour les patients qui en sont atteints.

2.1.2. MORPHOLOGIE DU THROMBUS

a. Le thrombus récent

Dans sa forme typique, le thrombus veineux, constitué après plusieurs heures, comporte trois parties, caractérisant le thrombus fibrino-cruorique :

- **une tête** : le thrombus blanc constitué de plaquettes et de fibrine adhérant à la paroi ;
- **un corps** : le thrombus mixte constitué en alternance d'éléments figurés du sang (leucocytes, hématies, plaquettes) et de fibrine : aspect hétérogène et strié (stries de Zahn).
- **une queue** : le thrombus rouge, formé de sang plus ou moins bien coagulé avec peu de fibrine, flottant vers l'aval du vaisseau, parfois sur plusieurs centimètres de long.



<http://anapath-paris7.aphp.fr/>

Figure 5 : (a) thrombus récent obstruant la lumière d'une grosse artère (b) Thrombus mixte : tête faite d'un thrombus blanc de coagulation ; corps stratifié ; queue formée d'un caillot de coagulation

b. Le degré d'oblitération du conduit vasculaire est variable

b.1. Thrombus totalement oblitérant : il s'agit le plus souvent d'un thrombus veineux ou capillaire, mais aussi des thrombus des artères de petit ou moyen calibre.

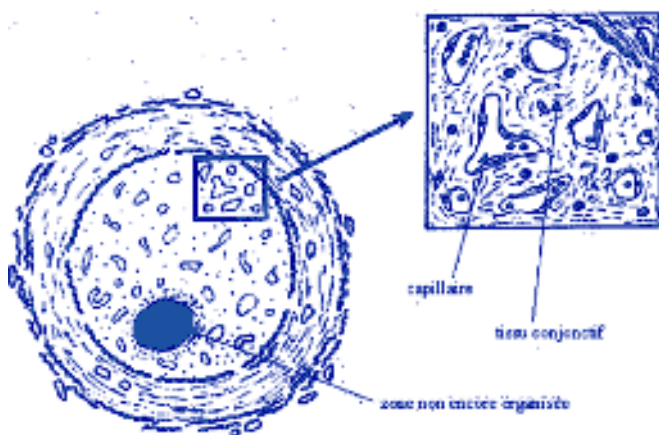
b.2. Thrombus partiellement oblitérant ou mural : artères de gros et moyen calibre, cœur.

c. Évolution anatomique du thrombus

Si le thrombus n'est pas responsable du décès immédiat, les différentes évolutions suivantes peuvent être observées :

c.1. Organisation du thrombus :

C'est l'éventualité la plus fréquente. Il s'agit d'une organisation fibreuse qui débute à la 48^e heure. Le thrombus est progressivement recouvert et pénétré par des cellules endothéliales, par des monocytes-macrophages et par des cellules musculaires lisses, provenant de la paroi vasculaire à laquelle il adhère. Progressivement le thrombus est remplacé par un tissu conjonctif néoformé qui apparaît à la zone d'insertion du thrombus et qui contient des fibres collagènes, des néo-capillaires sanguins et des macrophages chargés d'hémosidérine.



<http://anapath-paris7.aphp.fr/>

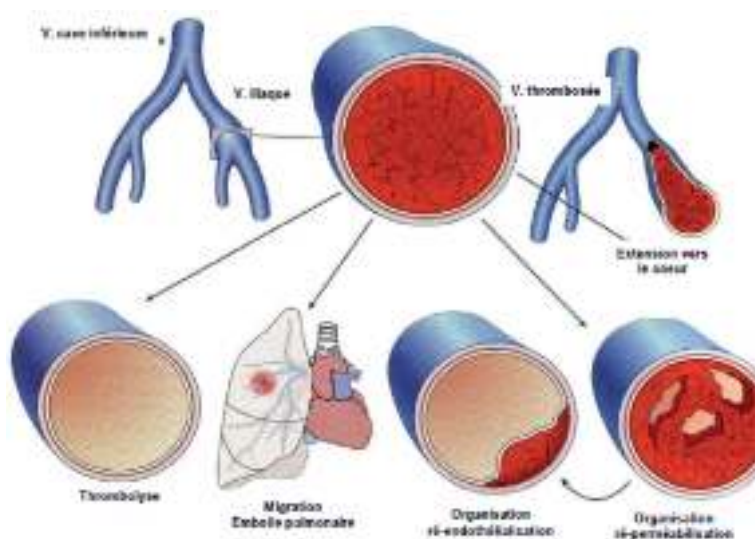
Figure 6 : Thrombose ancienne organisée sous forme d'un tissu conjonctif vascularisé obstruant une artère

c.2. Thrombolyse :

C'est la destruction du thrombus par les enzymes fibrinolytiques du plasma, avec restauration de la perméabilité vasculaire.

c.3. Migration du thrombus (embolie) :

Il s'agit de la rupture de tout ou partie du thrombus (surtout de la queue, non adhérente) avec migration dans le courant sanguin constituant un embolie. Ce phénomène constitue le risque évolutif principal des thromboses.



Robbins : Anatomie Pathologique Générale (Tome I), Cotran, Kumar, Collins.

Figure 7 : Modalités évolutives des thromboses

c.4. Ramollissement du thrombus :

Il s'agit d'une évolution rare, qui résulte de l'action des enzymes des polynucléaires présents dans le thrombus. Le ramollissement peut survenir sur un thrombus récent aseptique, et favoriser sa migration. Le ramollissement purulent (suppuration) est rare.

2. 1. 3 FORMES TOPOGRAPHIQUES DES THROMBOSES

a. Thromboses veineuses

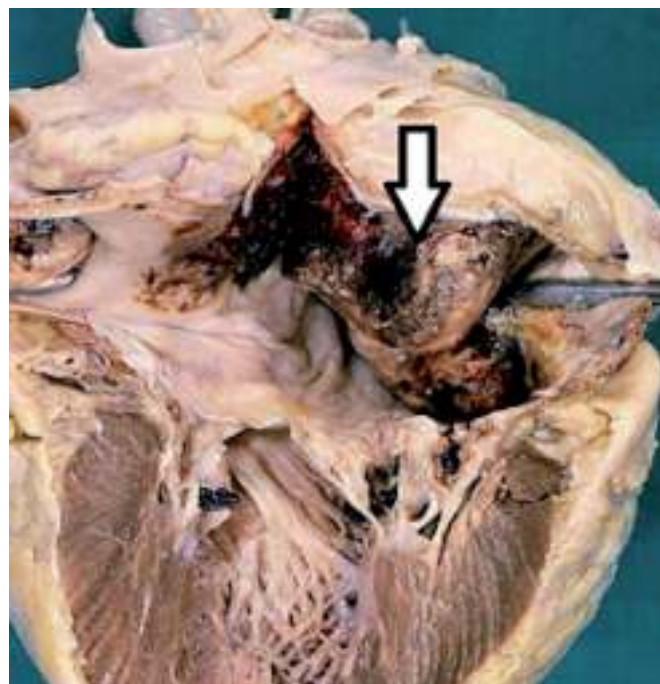
Les localisations les plus fréquentes sont les veines du mollet et les branches profondes de la veine fémorale. Les principales conséquences sont la stase locale (œdème et troubles trophiques tissulaires) et le risque d'embolie pulmonaire pour les thromboses des veines profondes.

b. Thromboses intracardiaques

Elles peuvent être déclenchées par une stase : thrombus dans l'oreillette gauche en amont d'un rétrécissement mitral, thrombose auriculaire dans les fibrillations auriculaires. Le principal risque évolutif est l'embolie.

On retrouve souvent un facteur pariétal causal :

- thrombus mural développé sur une zone d'infarctus du myocarde ;
- thrombus sur les valvules cardiaques altérées par une infection bactérienne ; on appelle ces thrombus des « végétations »
- thrombose sur prothèse valvulaire.



Robbins : Anatomie Pathologique Générale (Tome I), Cotran, Kumar, Collins.

Figure 8 : thrombose auriculaire gauche (flèche)

c. Thromboses artérielles

Elles sont essentiellement déclenchées par le facteur pariétal, c'est-à-dire l'altération de la paroi artérielle (au minimum l'altération du seul endothélium). La cause principale est l'athérosclérose.

d. Thromboses capillaires

Elles sont favorisées par la stase et par les lésions endothéliales (anoxie, état de choc ou effet de toxines). Elles

sont généralement multiples, à l'occasion du syndrome de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

2. 2 EMBOLIE

L'embolie est la circulation d'un corps étranger (exogène ou endogène) dans le courant circulatoire et son arrêt dans un vaisseau trop petit pour lui livrer passage. Le corps étranger prend le nom d'embolie.

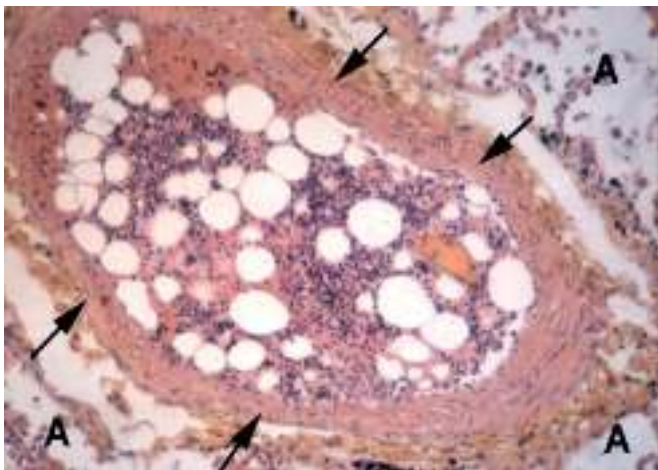
2.2.1. CLASSIFICATION DES EMBOLIES SELON LA NATURE DE L'EMBOLE

a. Embolie crurorique (thrombus sanguin)

Il correspond à la majorité des cas (95 %). Il s'agit d'un fragment de thrombus qui migre dans le courant circulatoire.

b. Autres embolies, beaucoup plus rares :

- b.1. Gazeux** : blessure vasculaire avec introduction d'air, accident de décompression.
- b.2. Graisseux** : il s'agit en fait souvent d'un embolie de moelle osseuse à partir d'un foyer de fracture ou éventuellement de l'injection intraveineuse inappropriée d'une substance huileuse.
- b.3. Athéromateux (dit « de cholestérol »)** : par migration d'un fragment de plaque athéroscléreuse ulcérée.
- b.4. Tumoral (néoplasique)** : agrégat de cellules cancéreuses circulant dans le système lymphatique ou vasculaire sanguin, qui constitue le mode de dissémination à distance des tumeurs malignes.
- b.5. Corps étranger** (matériel médical, cathéter, etc.).
- b.6. Parasitaire, microbien** (ex. : embolie septique à partir d'une endocardite), amniotique.



<http://anapath-paris7.aphp.fr/>

Figure 9 : Embolie de moelle osseuse (poumon).
Moelle osseuse dans la lumière d'une artère pulmonaire (flèches). Alvéoles (A).

2.2.2. TRAJET DES EMBOLIES

a. Trajet normal

L'embolie s'arrête en aval de son point de départ dans un vaisseau de diamètre insuffisant pour le laisser passer.

- a.1. À partir de thromboses des veines de la grande circulation** (veines des membres inférieurs, plexus pelviens, veine cave inférieure) : l'embolie remonte vers le cœur droit, et se bloque dans une branche de

l'artère pulmonaire. Si l'embolie est volumineux, il se bloque dans le tronc de l'artère pulmonaire ou dans l'artère pulmonaire droite ou gauche. Les embolies plus petits, souvent multiples, se bloquent dans des petites artères pulmonaires distales intraparenchymateuses.

- a.2. À partir de thromboses des cavités cardiaques gauches (oreillette, ventricule) et des artères** (aorte, iliaque, carotide), les embolies cheminent dans la grande circulation. L'embolie s'arrête dans une artère des membres inférieurs, des reins, de la rate, du cerveau, du foie, etc.

b. Trajet anormal

Exceptionnellement, l'embolie suit un trajet anormal : c'est l'embolie paradoxale. L'embolie court-circuite le système artériel pulmonaire et passe du système veineux (cœur droit) vers le système artériel (cœur gauche) en empruntant une communication anormale entre les cavités cardiaques (communication interauriculaire), souvent à l'occasion d'une inversion du flux au travers de la communication par augmentation de pression dans l'oreillette droite, lors d'une embolie pulmonaire.

Trajet rétrograde, par inversion du flux sanguin normal (cas de petits embolies néoplasiques).

2.2.3. CONSÉQUENCES DES EMBOLIES

a. Embolie pulmonaire

- **Mort subite** : par embolie massive dans le tronc de l'artère pulmonaire (l'interruption de la circulation entraîne l'arrêt cardiaque).
- **Insuffisance cardiaque droite aiguë** si une seule artère pulmonaire ou grosse branche artérielle est occluse.
- **Insuffisance cardiaque chronique** (appelée « cœur pulmonaire chronique ») à la suite de multiples petites embolies pulmonaires distales souvent passées inaperçues (la réduction du lit vasculaire entraîne une augmentation des résistances pulmonaires et une hypertension artérielle pulmonaire).



http://umvf.univ-nantes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_4/site/html/images/figure11.jpg

Figure 10 : Embolie pulmonaire : volumineux embolie provenant d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs, bloqué au niveau d'une bifurcation artérielle pulmonaire

b. Embolie artérielle

Elle entraîne en règle générale l'apparition, en aval du point d'arrêt de l'embolie, de phénomènes ischémiques aigus aboutissant à un infarctus (voir plus loin).

Selon la nature de l'embolie, certaines conséquences particulières sont observées plus fréquemment :

- **embolie graisseuse multiple** (après une fracture du fémur, par exemple) : détresse respiratoire aiguë, lésions ischémiques cérébrales ;

- **embolie gazeuse** : lésions d'ischémie cérébrale ;
- **embolie amniotique sévère** : risque de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ;
- **embolies tumorales** : développement d'une métastase au point d'arrêt des embolies ;
- **embolie septique** : formation d'un foyer infectieux suppuré au point d'arrêt de l'embolie.

TESTS D'ÉVALUATION

1) Un thrombus est :

- A. Un caillot post-mortem
- B. Un caillot in vitro
- C. Un caillot agonique
- D. Un embolie sanguin migrant dans la circulation
- E. Le résultat de la coagulation sanguine in vivo dans les cavités vasculaires

2) Le thrombus évolue habituellement vers l'organisation fibreuse. Parmi les évolutions suivantes, laquelle (ou lesquelles) est (sont) aussi possible ?

- A. Fonte purulente septique
- B. Ramollissement puriforme aseptique
- C. Calcification
- D. Fibrinolyse
- E. Fragmentation et migration

3) Citer trois circonstances dans lesquelles on peut observer une thrombose cardiaque.

4) Un embolie peut être constitué par :

- A) une bouillie athéromateuse
- B) des débris alimentaires
- C) un caillot sanguin
- D) du liquide amniotique
- E) de cellules néoplasiques

Question n° 1 : E
Questions n° 2 : A, B, C, D, E
Question n° 3 :
Thrombus mural au contact d'un infarctus du myocarde
Thrombose de l'oreillette gauche au cours du rétrécissement mitral
Thrombose valvulaire des endocardites.
Question n° 4 : A, C, D, E

RÉPONSES

ATHÉROSCLÉROSE

Prérequis

Structure histologique des vaisseaux
Trajets anatomiques des principaux vaisseaux de l'organisme
Physiologie du processus inflammatoire
Métabolisme des lipoprotéines

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir l'athérosclérose selon l'OMS.
- 2- Connaître le profil épidémiologique de l'athérosclérose et ses facteurs de risque
- 3- Préciser la topographie vasculaire prédominante de l'athérosclérose
- 4- Décrire les aspects anatomopathologiques des lésions initiales, de la lésion constituée et des lésions compliquées de l'athérosclérose.
- 5- Décrire les complications de la maladie athéroscléreuse.
- 6- Décrire les différentes étapes de l'athérogénèse.

Activités d'apprentissage

- 1- Pathologie générale. Rousselet MC, Vignaud JM. Chapitre 4 : Pathologie vasculaire et troubles circulatoires. L'athérosclérose. p 77- 82. Elsevier Masson SAS 2007.
- 2- site web : <http://umvf.univ-nantes.fr/anatomie-pathologique/poly-anatomie-pathologique.pdf>

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

- 1) Yuan Y, Li P, Ye J . Lipid homeostasis and the formation of macrophage-derived foam cells in atherosclerosis. Protein Cell. 2012 Mar 23.
- 2) Manduteanu I, Simionescu M. Inflammation in atherosclerosis: a cause or a result of vascular disorders ? J Cell Mol Med ; 2012 : 1582-4934.
- 3) Robbins : Anatomie Pathologique Générale (Tome I), Cotran, Kumar, Collins. Troisième édition Française traduite de la Sixième langue anglaise. 2000.
- 4) Glorian M, Limon I. Athérosclérose, une maladie inflammatoire. Revue francophone des laboratoires 2007 ; 389 : 43-48.

INTRODUCTION

L'athérosclérose est une pathologie artérielle chronique très fréquente, caractérisée par un remodelage de la paroi artérielle en réponse à des agents d'agression endo-luminaux, ou extra-artériels. Il s'agit de la première cause de mortalité et de morbidité notamment dans les pays industrialisés de part ses complications cardio-vasculaires dominées par l'infarctus du myocarde.

1. DÉFINITION - GÉNÉRALITÉS :

L'athérosclérose est définie par **l'OMS (1957)** comme une association variable de remaniements de l'**intima** des **artères de gros et moyen calibre**, consistant en une accumulation segmentaire de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires, le tout s'accompagnant de modifications de la **média**.

L'analyse actuelle intègre des notions physiopathologiques relativement récentes. En effet, on considère que l'athérosclérose est une **maladie inflammatoire chronique** des artères de gros et de moyen calibre correspondant à une lente métamorphose de l'intima. Comme toutes les maladies inflammatoires, l'athérosclérose a pour origine une réponse de l'organisme face à un événement identifié comme agressant, en l'occurrence l'accumulation de **LDL oxydées** dans l'espace sous-endothélial.

Le développement de l'athérosclérose se fait de façon chronique, débute **dès l'enfance** et progresse de **façon silencieuse**. Il est marqué par des **poussées évolutives** qui correspondent aux tableaux cliniques des **maladies cardio-vasculaires** et qui font toute la gravité de cette affection.

2. ÉPIDÉMIOLOGIE :

L'incidence de l'athérosclérose est plus élevée en Amérique du Nord et dans le nord de l'Europe. Elle est beaucoup plus faible en zone méditerranéenne, dans les pays asiatiques, et d'une manière générale dans le tiers monde. Ainsi la prévalence de l'athérosclérose est bien corrélée au stade d'industrialisation d'une contrée. Elle apparaît en nette progression dans les pays en voie de développement.

2.1 FACTEURS DE RISQUE :

L'athérosclérose est une pathologie multifactorielle et on distingue :

A. LES FACTEURS DE RISQUE CONSTITUTIONNELS NON MODIFIABLES

L'âge : l'incidence de la maladie croît avec l'âge.

Le sexe : l'incidence de l'athérosclérose est plus élevée chez l'homme que la femme jusqu'à la ménopause où cette différence diminue voire disparaît

Les facteurs génétiques : certaines familles ont un risque élevé indépendant des autres facteurs de risque.

B. LES FACTEURS DE RISQUE MAJEURS : pouvant être évités ou traités

Les dyslipoprotéïnémies congénitales ou acquises, l'hypertension artérielle, le tabagisme et le diabète.

C. LES FACTEURS DE RISQUE MINEURS : La sédentarité, l'obésité, le mode de vie stressant.

3. FORMES TOPOGRAPHIQUES :

Les lésions d'athérosclérose prédominent plus particulièrement dans les zones de **turbulence** : **bifurcations, courbures**, naissance des collatérales (**ostia**), segments d'artère fixés au squelette (ex. : l'aorte sous-diaphragmatique) et au niveau des artères soumises à une contrainte mécanique externe, comme les artères coronaires épicardiques soumises aux mouvements de la systole ventriculaire. Par ordre de fréquence décroissante, l'athérosclérose se développe plus souvent au niveau

- De l'aorte abdominale
- Des artères coronaires
- Des artères des membres inférieurs
- De l'aorte thoracique descendante
- Des artères cervicales à destinée encéphalique, carotide, sous-clavière et vertébrale

4. ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES DES LÉSIONS ATHÉROSCLÉREUSES :

4.1. LÉSIONS INITIALES :

A. PLAQUE GÉLATINEUSE :

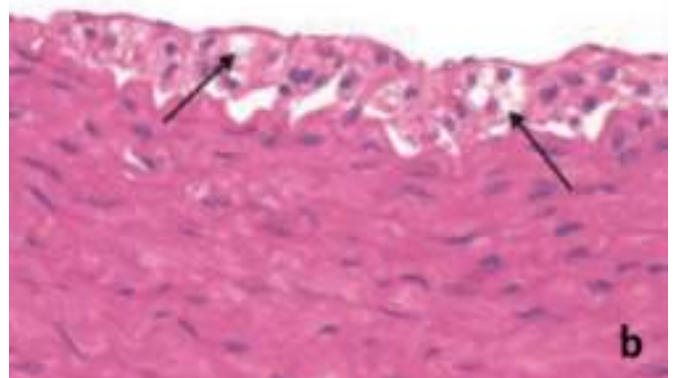
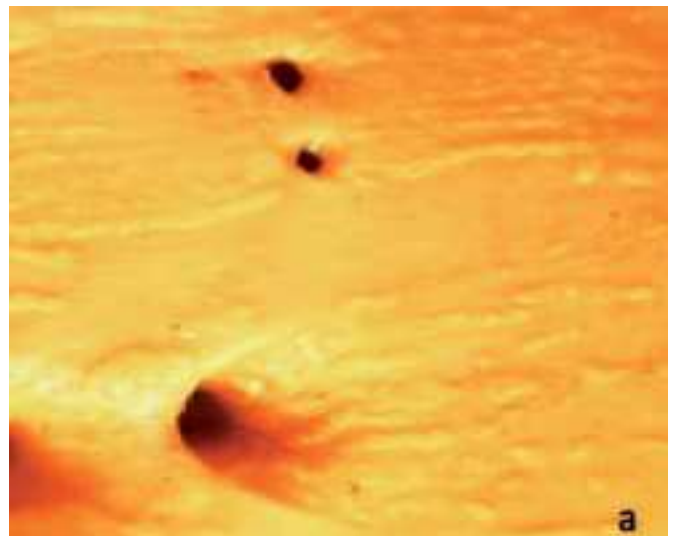
Macroscopie : plaque grisâtre et translucide sur l'intima, de 0,5 à 1 cm de diamètre.

Microscopie : œdème sous-endothélial (riche en chondroïtine et héparane sulfate, mais dépourvu de lipides). Ces lésions sont dues à un « insudat », c'est-à-dire au passage de plasma sous l'endothélium par augmentation de la perméabilité endothéliale. Ces lésions peuvent régresser, se transformer en plaque fibreuse ou bien se charger en lipides et se transformer en plaque d'athérosclérose.

B. POINT ET STRIE LIPIDIQUES :

Macroscopie : le point lipidique est une élevure jaunâtre inférieure à 1 mm ; la strie lipidique est une fine traînée jaunâtre à peine saillante, allongée dans le sens du courant sanguin, mesurant quelques millimètres. Ces stries peuvent s'anastomoser, prenant un aspect « réticulé ».

Microscopie : le point et la strie sont formés par des amas de cellules lipophagiques, situées dans l'intima. Ces lipophages correspondent à des cellules spumeuses, à cytoplasme clair, surchargé de cholestérol. Ces lésions peuvent s'observer avant l'âge d'un an et culminent en extension et incidence à l'adolescence. Elles peuvent soit régresser et disparaître, soit évoluer progressivement vers les autres lésions de l'athérosclérose. Elles n'entraînent aucune manifestation clinique.



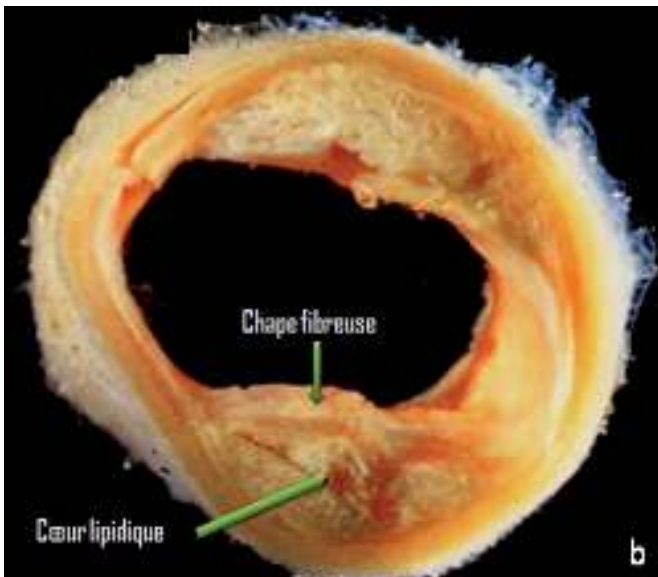
http://umvf.univ-nantes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_4/site/html/images/figure19.jpg

Figure 1 : La strie lipidique : (a) Macroscopie : protrusion linéaire allongée dans le sens du courant sanguin (b) Microscopie : amas de cellules spumeuses dans l'intima (flèches).

4.2. LA LÉSION CONSTITUÉE DE LA MALADIE :

A. LA PLAQUE D'ATHÉROSCLÉROSE :

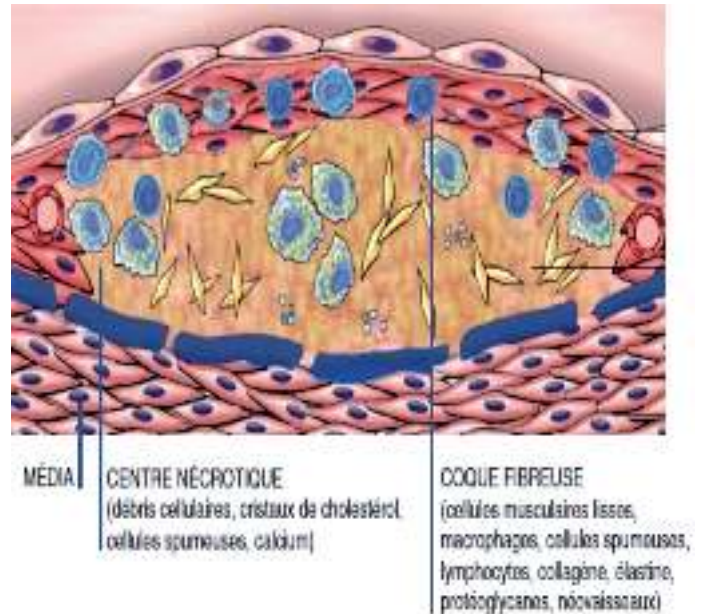
Macroscopie : Elle mesure de 1 à 3 cm de diamètre, de 2 à 4 mm d'épaisseur. Elle est opaque, de consistance dure. A la section, il existe une nécrose centrale, la bouillie athéromateuse.



<http://anapath-paris7.aphp.fr/>

Figure 2 : plaque d'athérosclérose non compliquée : (a) coupe longitudinale d'une artère montrant des plaques blanchâtres opaques. (b) coupe transversale d'une artère montrant une plaque d'athérome munie d'un centre nécrotique jaunâtre surmonté d'une chape fibreuse.

Microscopie : la lésion est formée d'un centre constitué de cellules « spumeuses » et de nécrose riche en cristaux de cholestérol situés en position extracellulaire (« bouillie lipidique » = athérome) et d'un territoire périphérique entourant cette zone, formé d'une fibrose. Cette fibrose se densifie progressivement en séparant la nécrose centrale de l'endothélium et en dissociant la média dans les zones profondes. Les lésions d'athérosclérose constituées vont évoluer avec le temps et s'étendre progressivement : les plaques peuvent confluer et réaliser au niveau de l'aorte un aspect « d'aorte pavée ».



http://umvf.univ-nantes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_4/site/html/images/figure21.jpg

Figure 3 : principaux constituants d'une plaque d'athéroscléreuse constituée.

4.3. LÉSIONS COMPLIQUÉES DE LA MALADIE :

a. Ulcération de la plaque

L'ulcération correspond à une destruction partielle du revêtement de la plaque, qui met en contact le sang et le milieu interstitiel. Elle est plus ou moins profonde, depuis une érosion jusqu'à une ulcération creusante (rupture de plaque).



http://umvf.univ-nantes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_4/site/html/images/figure23.jpg

Figure 4 : plaques athéroscléreuses ulcérées (aorte)

B. HÉMORRAGIE ET HÉMATOME INTRAPLAQUE

Du sang sous pression peut s'engouffrer dans la brèche créée par l'ulcération entraînant ainsi un élargissement de la brèche et la formation d'un hématome dans la plaque d'athérome. Un autre mécanisme physiopathologique est représenté par la rupture de néo-vasseaux intraplaque, réalisant un hématome.

C. THROMBOSE SUR PLAQUE

Il existe les thromboses murales et les thromboses oblitérantes. Un thrombus se forme au contact d'une ulcération de la plaque. Cette thrombose peut être :

- murale en raison du calibre du vaisseau et de la rapidité du courant sanguin (ex. : au niveau de l'aorte thoracique). Une thrombose murale peut être responsable de phénomènes ischémiques chroniques (hypotrophie de l'organe, fibrose) ou d'un infarctus si elle est brutale et importante.
- ou bien elle peut être oblitérante lorsque le calibre est plus réduit (ex. : certaines thromboses coronariennes). Une thrombose oblitérante est responsable de phénomènes ischémiques aigus et d'une nécrose (infarctus).

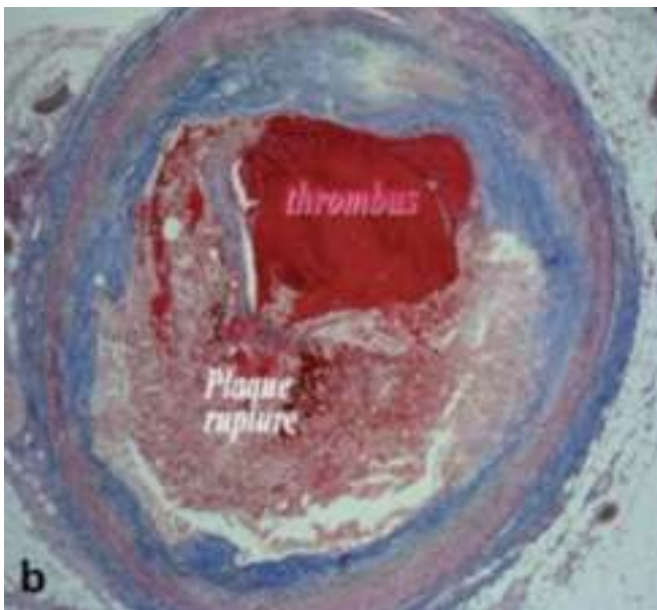
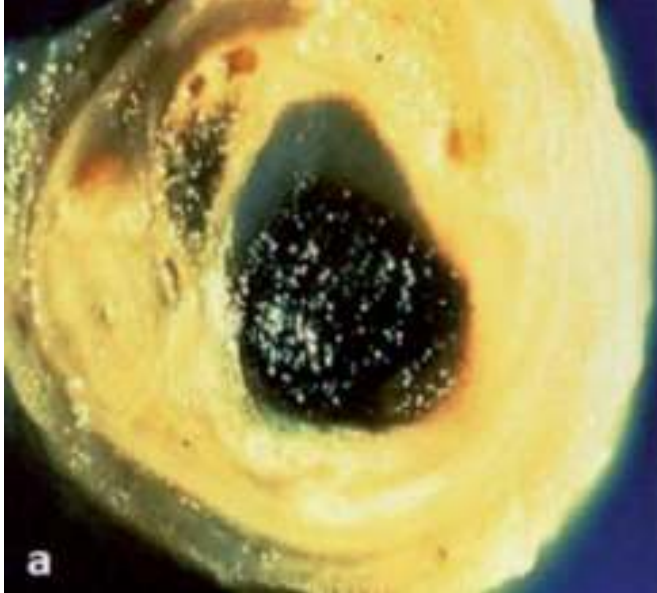


Figure 5 : thrombose sur plaque d'athérome (a) aspect macroscopique (b) aspect histologique

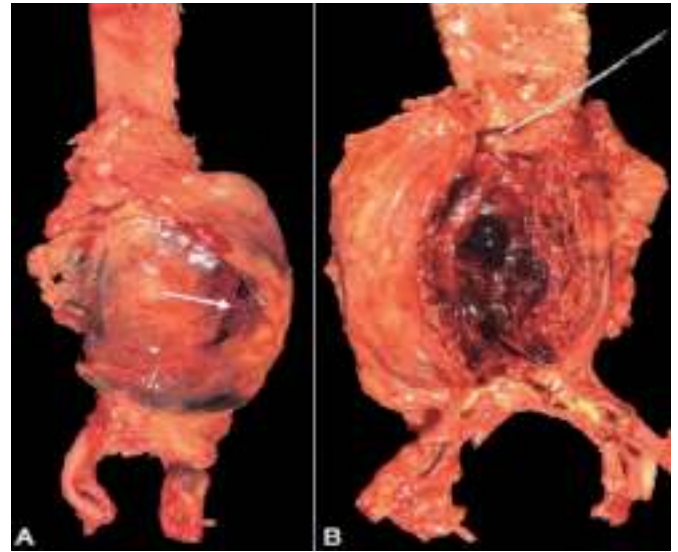
D. EMBOLIES ET LEURS CONSÉQUENCES

Il peut s'agir soit d'embolies de type « athéromateux » à partir d'une plaque ulcérée, soit d'embolies fibrino-cruoriques à partir d'un thrombus. Ces embolies ont des conséquences ischémiques sur les tissus et organes situés en aval (peau, rein, cerveau, extrémités).

E. ANÉVRISME

Il s'agit d'une dilatation d'un vaisseau, avec une perte de parallélisme de ses parois. Cet anévrisme est dû à

l'amincissement pariétal avec destruction des lames élastiques et des cellules musculaires lisses de l'artère. Les anévrismes athéromateux prédominent sur l'aorte abdominale et sont fréquemment le siège de thrombose, avec création d'embolie, de fissure et risque de rupture



http://umvf.univ-nantes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_4/site/html/images/figure25.jpg

Figure 6 : A. vue externe d'un volumineux anévrisme aortique rompu (flèche). B. Vue après ouverture : le trajet de la rupture est indiqué par une sonde. La paroi de l'anévrisme est très mince et la lumière est comblée par un volumineux thrombus feuilleté, non organisé.

5. FORMES ANATOMOCLINIQUES :

5.1. ATHÉROSCLÉROSE AORTIQUE

L'atteinte principale se situe au niveau de l'aorte sous-diaphragmatique (ou aorte abdominale). Cette atteinte peut être associée à un syndrome du carrefour aortique associant une insuffisance circulatoire des membres inférieurs (responsable d'une claudication intermittente et d'une cyanose des téguments avec abolition des pouls fémoraux) et d'une impuissance sexuelle d'installation progressive.

5.2. ATHÉROSCLÉROSE PÉRIPHÉRIQUE

C'est l'athérosclérose des artères viscérales, des collatérales de l'aorte et des artères des membres inférieurs. Les conséquences sont en relation directe avec la topographie de l'atteinte artérielle :

- Coronaires** : angine de poitrine et infarctus du myocarde ;
- Carotides et polygone de Willis** : accident vasculaire cérébral ;
- Artères rénales** : hypertension artérielle secondaire ;
- Artères des membres (membres inférieurs surtout)** : claudication intermittente et gangrène sèche ;
- Artères mésentériques** : syndrome d'angor intestinal

6. ATHÉROGÉNÈSE

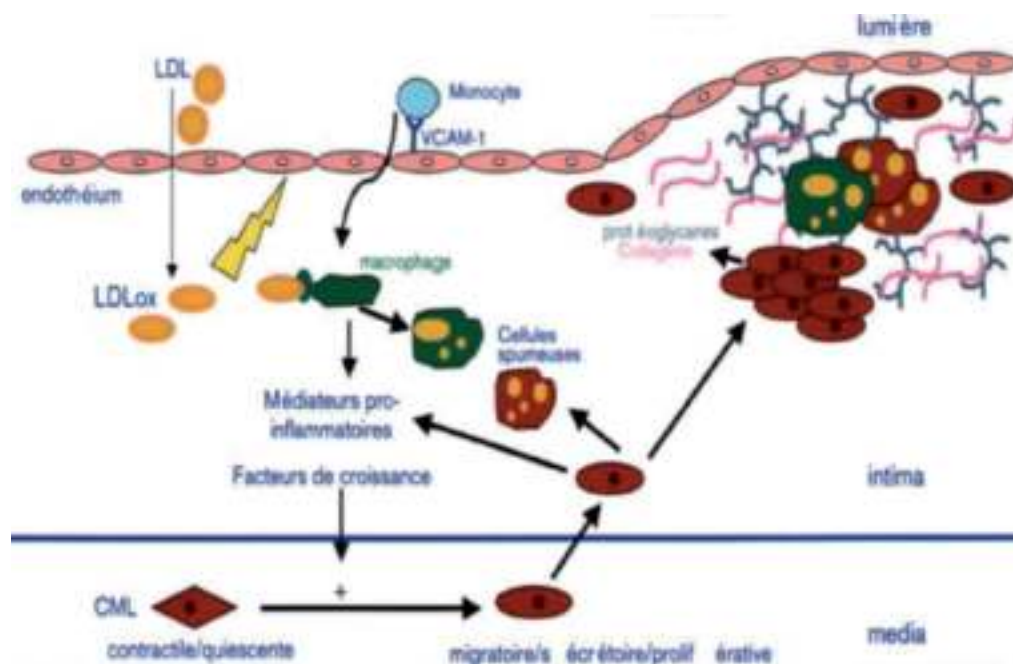
Plusieurs théories physiopathologiques ont été avancées : métabolique, infectieuse et enfin, plus récemment,

inflammatoire. La théorie **inflammatoire** est la plus satisfaisante et représente un canevas pathogénique unificateur des théories métaboliques et infectieuses. En effet, on considère actuellement que l'athérosclérose est une réponse inflammatoire chronique de la paroi artérielle à une agression endothéliale initiale dont la progression serait entretenue par des interactions entre les lipoprotéines plasmatiques, les monocytes-macrophages, les lymphocytes T et les constituants de la paroi artérielle. En effet, la présence de cellules inflammatoires au sein des lésions souligne le rôle du processus inflammatoire dans le développement lésionnel. De plus, des phénomènes inflammatoires sont également mis en cause dans la survenue des complications.

7. CONCLUSION :

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique des artères de gros et de moyen calibre, à localisation intimale qui résulte de l'exposition des parois artérielles à divers facteurs de risque. Les LDL modifiées, notamment par oxydation, constituent l'agent d'agression principal qui déclenche la réaction inflammatoire. Cette inflammation chronique conduit à un processus réactionnel cicatriciel de la paroi artérielle impliquant les cellules musculaires lisses et la production de la matrice extracellulaire. Les présentations cliniques de la maladie athéroscléreuse sont multiples et dépendent de l'artère touchée. L'infarctus du myocarde secondaire

à une atteinte des artères coronaires domine de part sa fréquence et sa sévérité. Bien que de grands progrès aient été réalisés ces vingt dernières années pour prévenir l'athérosclérose, celle-ci reste toujours la principale cause de morbidité et de mortalité à l'échelle mondiale.



Revue francophone des laboratoires 2007 ; 389 : 43-48

Figure 7 : Succession hypothétique des interactions cellulaires dans l'athérosclérose

- (1) **Dysfonction endothéliale** dont les facteurs sont l'augmentation des LDL oxydées, la perte du flux laminaire, le diabète, la présence de radicaux libres (induits par le tabagisme) ou des facteurs infectieux.
- (2) **Pénétration des LDL dans l'espace sous endothélial.**
- (3) **Oxydation des lipoprotéines dans l'intima.**
- (4) **Activation des cellules endothéliales** : les LDL oxydés déclenchent une réponse inflammatoire de l'endothélium.
- (5) **Adhésion des monocytes à l'endothélium et migration au travers de l'intima.**
- (6) **Formation de cellules spumeuses** : grâce à leurs récepteurs éboueurs, les macrophages captent les LDL oxydées pour les phagocyter et se transforment en cellules spumeuses.
- (7) **Migration des cellules musculaires lisses de la média vers l'intima et prolifération.**
- (8) **Synthèse par les cellules musculaires lisses des protéines de la matrice extracellulaire et de médiateurs pro-inflammatoires** : il se forme alors une chape fibreuse qui progressivement entoure les cellules spumeuses en cours de nécrose.

TESTS D'ÉVALUATION

1) Parmi les propositions suivantes concernant l'athérosclérose, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

- A) Elle lèse les artères de gros et de petit calibre
- B) Elle rétrécit progressivement la lumière artérielle
- C) Elle peut se compliquer d'une thrombose artérielle
- D) Elle fragilise la paroi artérielle et donne alors naissance à un anévrisme
- E) Elle débute tôt dans la vie dès l'enfance et se révèle tardivement par ses complications

2) Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) fait (font) partie des complications de l'athérosclérose :

- A) Le rétrécissement progressif du calibre des vaisseaux
- B) La thrombose
- C) Les anévrismes
- D) La surinfection par des germes anaérobies
- E) L'ulcération de la plaque

3) Quelle est la complication anatomique nécessaire à l'apparition ultérieure d'une embolie athéromateuse ?

Question n° 1 : B, C, D, E
Question n° 2 : A, B, C, E
Question n° 3 : L'ulcération de la plaque d'athérome

RÉPONSES

ISCHÉMIE ET INFARCTUS

Prérequis

Lésions élémentaires cellulaires
Physiologie du processus inflammatoire

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir le terme d'ischémie.
- 2- Définir le terme d'infarctus.
- 3- Énumérer les causes d'ischémie.
- 4- Décrire les modifications biochimiques de la cellule au cours de l'ischémie.
- 5- Décrire les lésions morphologiques de la cellule au cours de l'ischémie.
- 6- Décrire le foyer d'infarctus selon les différentes phases évolutives.

Activités d'apprentissage

- 1- Pathologie générale. Emile JF, Leteuvre E, Guyétant S. Chapitre 4 : Pathologie vasculaire et troubles circulatoires. Elsevier Masson SAS 2007.
- 2- Site web :
<http://umvf.univ-nantes.fr/anatomie-pathologique/poly-anatomie-pathologique.pdf>
- 3- Robbins : Anatomie Pathologique Générale (Tome I), Cotran, Kumar, Collins. Troisième édition Française traduite de la Sixième langue anglaise. 2000.

INTRODUCTION

Le bon fonctionnement et le bon état des cellules et des tissus ne dépendent pas seulement de l'apport d'oxygène par une circulation sanguine normale, mais aussi d'une homéostasie normale des fluides.

Ce cours passe en revue les deux principales anomalies affectant la circulation sanguine : l'ischémie et l'infarctus

Ces deux affections peuvent être provoquées par des anomalies dans l'apport sanguin et peuvent avoir des conséquences pathologiques graves et même mortelles.

A- ISCHÉMIE

1-DÉFINITION

L'ischémie correspond à la diminution (ischémie relative) ou à l'arrêt (ischémie complète) de l'apport sanguin artériel dans un territoire donné de l'organisme.

Elle est à l'origine de **l'hypoxie** (insuffisance d'oxygénation des tissus) qui peut évoluer vers une **anoxie** (arrêt total de l'oxygénation), d'où une souffrance cellulaire.

2- CAUSES DE L'ISCHÉMIE

Souvent intriquées, il existe des causes locales artérielles et des causes générales.

2.1. CAUSES LOCALES :

- Obstacle sur la circulation artérielle : athérosclérose, thrombose artérielle, embolie, artériopathies non athéromateuses.
- Compression d'une artère : garrot, hématome, plus rarement tumeur ou spasme.

2.2. CAUSES GÉNÉRALES : état de choc, collapsus vasculaire, bas débit cardiaque, hypercoagulabilité.

3- FACTEURS DÉTERMINANTS POUR LES CONSÉQUENCES DE L'ISCHÉMIE

3.1. INTENSITÉ ET DURÉE DE L'ISCHÉMIE.

3.2. NATURE DU TISSU :

- Les tissus épithéliaux sont d'une façon générale plus sensibles à l'hypoxie que les tissus conjonctifs.

- Le seuil critique au-delà duquel la prolongation de l'hypoxie entraîne des lésions irréversibles varie d'un organe à l'autre. Le cerveau est l'organe le plus sensible : au-delà de 5 à 10 mn d'hypoxie, des lésions irréversibles se constituent au niveau des neurones. Ce délai est de 20 à 40 mn pour le myocarde, de 30 mn pour le néphron, de 1 à 2 heures pour le foie.

3.3. ÉTAT FONCTIONNEL DU TISSU :

Un tissu actif est plus sensible à l'anoxie du fait de l'augmentation des besoins métaboliques (tissu glandulaire, épithélium à renouvellement rapide).

3.4. ARCHITECTURE VASCULAIRE :

- Le type de la distribution artérielle normale du tissu joue un rôle essentiel. Les circulations de **type terminal** (rate, rein, myocarde, cerveau) exposent à un risque ischémique plus important que les circulations de **type en arcade** (intestin) où existent d'importantes **possibilités de suppléance** immédiate.
- L'existence d'une **double circulation**, fonctionnelle et nourricière (foie, poumon) modifie les conséquences d'une ischémie par obstruction. En cas d'occlusion de l'artère fonctionnelle, la circulation peut être compensée par l'artère nourricière.

3.5. RAPIDITE D'INSTALLATION DE L'ISCHÉMIE :

- L'ischémie aiguë : ne laisse pas le temps à une circulation de suppléance de se développer. Elle est génératrice de nécrose tissulaire plus ou moins étendue : c'est l'infarctus.
- Une ischémie partielle ou chronique : permet la mise en place progressive d'une circulation de suppléance. Elle est responsable d'atrophie et de fibrose.

4- LÉSIONS ÉLÉMENTAIRES

Elles regroupent les lésions précoces, biochimiques qui sont réversibles auxquelles succèdent des lésions définitives des différents constituants cellulaires, aboutissant irréversiblement à la mort cellulaire.

4.1. LES MODIFICATIONS BIOCHIMIQUES.

- Dans un milieu privé en O₂, le métabolisme respiratoire mitochondrial est le premier atteint. Il y a blocage de la phosphorylation oxydative. L'énergie produite est insuffisante pour assurer la synthèse de l'A.T.P. La diminution de l'A.T.P. provoque une altération de fonctionnement des systèmes de transport membranaire (fuite de K⁺, entrée de Na⁺). La déplétion du glycogène cellulaire stimule la glycolyse anaérobie entraînant une accumulation de lactate et d'ions H⁺.
- Ces lésions, les plus précoces, intéressent les organites intra cytoplasmiques, ne sont observables qu'en microscopie électronique : il y a gonflement des mitochondries, qui perdent leurs crêtes. Bientôt il s'y associe une vacuolisation de l'ergastoplasme.

4.2. LÉSIONS CELLULAIRES :

- **6 heures environ après le début de l'hypoxie.**

Les premières lésions visibles en microscopie optique apparaissent : On observe au début une perte de la transparence du cytoplasme parfois associée à une stéatose microvacuolaire et à une déplétion glycogénique (Figure ci-après).

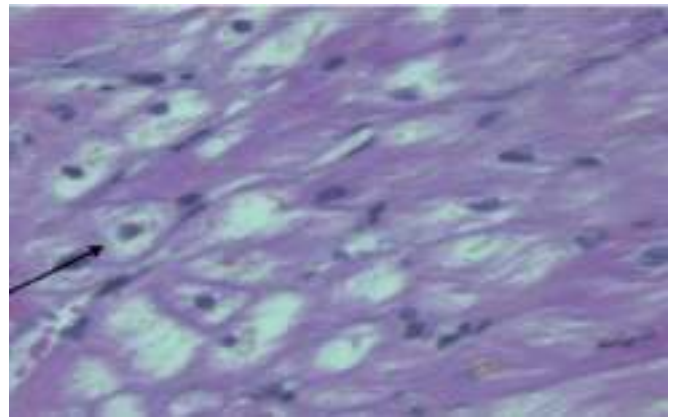


Figure montrant les premières lésions visibles en microscopie optique : Gonflement et clarification du cytoplasme, noyaux conservés

- **Après 5 à 8 heures d'ischémie** apparaissent les territoires de la nécrose tissulaire : c'est la nécrose de coagulation (suivie de la lyse, détersion et cicatrisation) qui ne peut survenir qu'après lésion du noyau.

5- CONSÉQUENCES DE L'ISCHÉMIE

- une **ischémie aiguë et complète** sera responsable d'une nécrose tissulaire, c'est l'infarctus.
- une **ischémie incomplète et transitoire** se traduira sur le plan clinique des douleurs intenses, mais transitoires (ex. : claudication intermittente d'un membre inférieur, angor d'effort)
- une **ischémie incomplète et chronique** est responsable de foyers limités de souffrance aboutissant à une atrophie des éléments parenchymateux et à une fibrose interstitielle (ex. : sténose de l'artère rénale responsable d'une atrophie et d'une fibrose du rein).

B- INFARCTUS

1- DÉFINITION

L'infarctus est défini par un foyer circonscrit de nécrose ischémique dans un viscère, consécutif à une obstruction artérielle complète et brutale.

L'infarctus dans un territoire donné est en général provoqué par l'occlusion de l'artère irriguant ce territoire. Cette obstruction peut être due à une thrombose le plus souvent associée à des lésions d'athérosclérose (ex. : infarctus du myocarde) ou à une embolie fibrinocruorique (ex. : infarctus du poumon).

2- VARIÉTÉS MORPHOLOGIQUES

On distingue deux types anatomiques :

- **Les infarctus blancs** s'observent surtout dans les organes de circulation terminale comme le myocarde, les reins, la rate, le cerveau.
- **Les infarctus rouges** des organes creux (intestin) à circulation anastomotique ou des organes avec double circulation artérielle (poumons).

3- ASPECTS MACROSCOPIQUES ET HISTOLOGIQUES

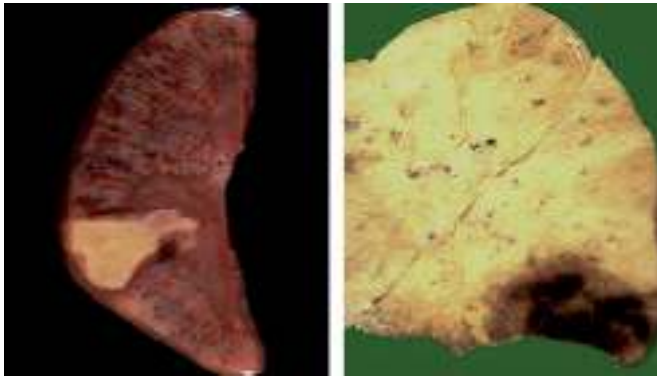
3.1. PREMIÈRE PHASE (0 - 6 HEURES) :

La lésion est inapparente macroscopiquement et histologiquement. Cette phase correspond aux altérations métaboliques, susdécrites dans le chapitre ischémie.

3.2. DEUXIÈME PHASE (6 - 48 HEURES) :

- **Macroscopiquement** : c'est une zone bien circonscrite dont la base est généralement tournée vers la périphérie de l'organe.

Les infarctus blancs se présentent comme une masse nécrotique triangulaire, blanc jaunâtre, souvent soulignée par fin liseré congestif. Les infarctus rouges sont hémorragiques et le territoire infarcté apparaît rouge brunâtre à bord net (Photo ci-dessous).



Infarctus rénal

Infarctus pulmonaire

- **Histologie** : c'est la constitution de la **nécrose de coagulation** conservant les contours cellulaires, associée à des phénomènes inflammatoires aigus (œdème, congestion, diapédèse leucocytaire) à sa périphérie (Figure 1).

Les infarctus rouges sont caractérisés par la présence d'une nécrose de coagulation laissant persister l'architecture, mais avec une infiltration hémorragique massive du tissu.

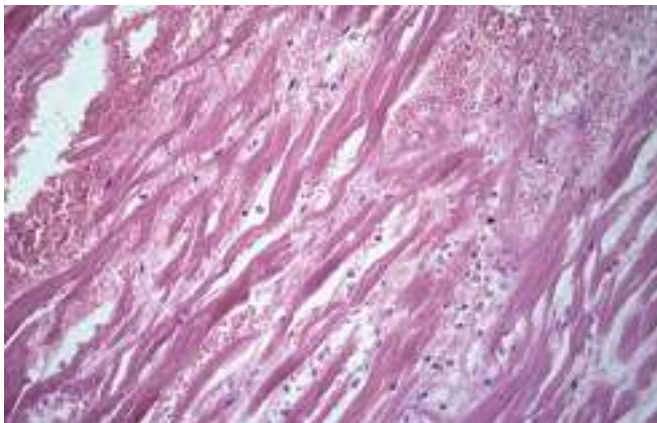


Figure 1 : Nécrose de coagulation : disparition des noyaux, mais conservation de la silhouette et des contours cellulaires (cardiomyocytes au cours d'un infarctus du myocarde)

3.3. TROISIÈME PHASE (48 HEURES - 7 JOURS) :

Le foyer d'infarctus tend à s'isoler du tissu sain et à former un véritable séquestre nécrotique. La détersion des éléments nécrotiques s'effectue par les macrophages (Figure 2).

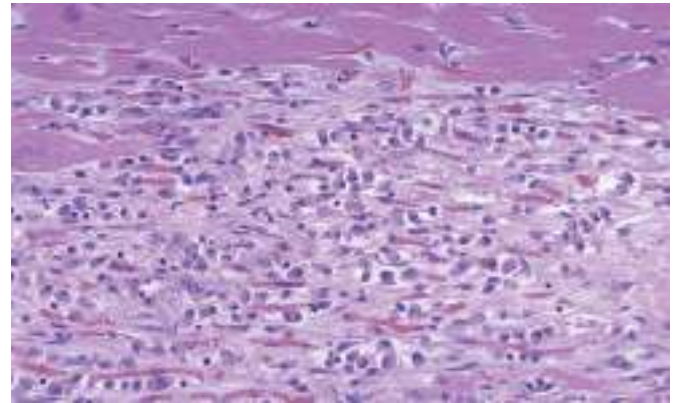


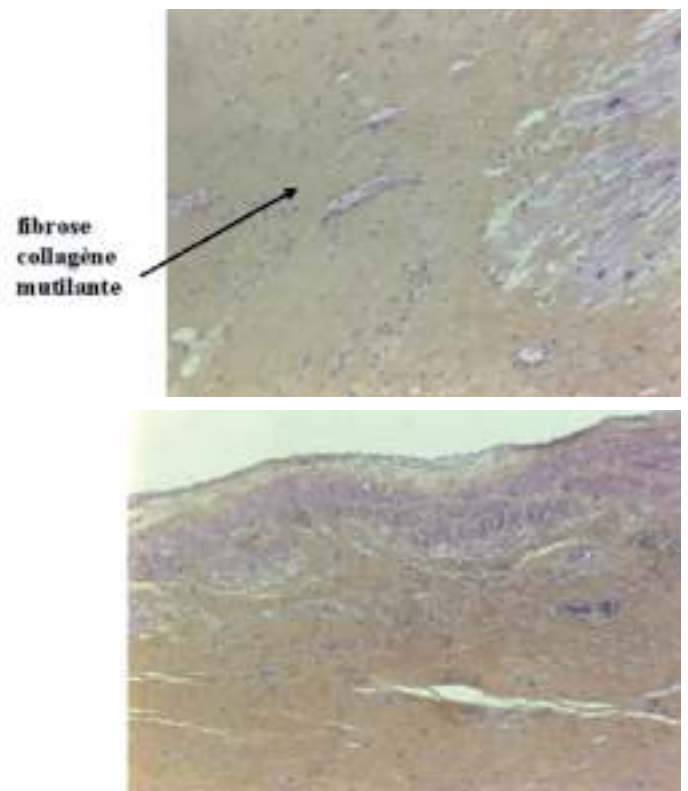
Figure 2 : Foyer de nécrose avec phénomènes inflammatoires aigus (œdème, congestion, diapédèse leucocytaire)

3.4. QUATRIÈME PHASE (2E, 3ES SEMAINES) :

- **Macroscopie** : c'est la rétraction cicatricielle de l'infarctus, d'abord molle puis dure rétractile définitive.

- **Histologie** : Cette phase est celle de l'organisation conjonctive qui suit la détersion comme dans tout processus inflammatoire. Elle aboutit à la constitution d'une fibrose collagène cicatricielle de remplacement (Figure 3).

Figure 3 : Plaque de fibrose collagène remplaçant le foyer nécrosé



TESTS D'ÉVALUATION

1) Parmi les propositions suivantes concernant les facteurs favorisant l'ischémie, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

A- la nature épithéliale d'un tissu
C- l'absence de circulation collatérale
E- le renouvellement cellulaire lent

B- l'architecture vasculaire de type en arcade
D- la malnutrition

2- Citer les critères morphologiques distinctifs entre un infarctus blanc et un infarctus rouge.

3- Décrire l'aspect macroscopique d'un infarctus blanc et citer 2 organes atteints.

GÉNÉRALITÉS SUR LES TUMEURS

Prérequis

- Robbins' pathologic basis of disease. 2002 : Saunders company
- Pathologie générale. 2010. Elsevier

Les objectifs éducationnels

Au terme de cet enseignement, l'étudiant doit être capable de :

- 1- Définir le terme tumeur
- 2- Décrire les 4 principaux caractères d'une tumeur.
- 2- Classer les tumeurs selon la nomenclature tumorale
- 3- Décrire les caractères macroscopiques, microscopiques et évolutifs des tumeurs bénignes.
- 4- Décrire les caractères macroscopiques, microscopiques et évolutifs des tumeurs malignes.
- 5-Différencier une tumeur bénigne d'une tumeur maligne à partir des critères macroscopiques, microscopiques et évolutifs
- 6-Relever les critères pronostiques d'une tumeur à partir d'un compte rendu d'anatomie pathologique

INTRODUCTION

La classification des tumeurs est fondée sur leur tissu d'origine, leur type histologique et leur degré de malignité. Le diagnostic est fondé sur l'histologie mais fait de plus en plus souvent appel à des techniques complémentaires telles que l'immunohistochimie, et la pathologie moléculaire.

La connaissance de la carcinogenèse des tumeurs a considérablement avancé ces deux dernières décades ouvrant la voie aux thérapies ciblées. Ainsi, le pathologiste s'est trouvé au centre de la démarche préventive, diagnostique et thérapeutique par l'évaluation de facteurs pronostiques et/ou prédictifs de la réponse thérapeutique.

1. DÉFINITION :

Le terme de tumeur (synonyme : néoplasme ou néoplasie) désigne actuellement une prolifération cellulaire excessive aboutissant à une masse tissulaire ressemblant plus ou moins au tissu normal homologue (adulte ou embryonnaire), ayant tendance à persister ou à croître, témoignant de son autonomie biologique.

2. GÉNÉRALITÉS SUR LES TUMEURS

2.1 CARACTÈRES D'UNE TUMEUR

Une tumeur est caractérisée par

- **Une prolifération cellulaire excessive** liée à la multiplication des descendants d'une ou plusieurs cellules anormales
- **Une masse tissulaire ressemblant plus ou moins à un tissu normal** : Cette ressemblance définit une notion fondamentale : la différenciation tumorale. Plus la fonction et la structure tumorales se rapprochent de la fonction et de la structure du tissu normal, plus la tumeur est dite différenciée

- **Tendance à persister et à croître** : La prolifération tumorale se poursuit après la disparition du « stimulus » qui lui a donné naissance. Elle est biologiquement autonome.

- **Succession d'événements génétiques** : Ces anomalies génétiques s'accumulent généralement en plusieurs années. Au cours de ce processus en plusieurs étapes, le génome des cellules tumorales acquiert des allèles mutants de proto-oncogènes, de gènes suppresseurs de tumeur et de gènes contrôlant directement ou indirectement l'intégrité de l'ADN. La conséquence de ces anomalies génétiques est l'acquisition de nouvelles propriétés :

Capacité de générer leurs propres signaux mitogènes

Résistance aux signaux externes d'inhibition de la croissance

Prolifération sans limite (immortalisation)

Infiltration des tissus adjacents

Constitution d'une néo-vascularisation (angiogénèse)

2.2 COMPOSITION D'UNE TUMEUR

Le tissu tumoral est constitué :

- de cellules tumorales
- d'un tissu de soutien (= stroma tumoral) fait de cellules et de substance extra-cellulaire dans laquelle est située la vascularisation tumorale.

3. CLASSIFICATION DES TUMEURS

3.1- TYPES MICROSCOPIQUES DES TUMEURS

Les différentes composantes de chaque tumeur (cellules tumorales et stroma) peuvent présenter des aspects morphologiques particuliers qui peuvent être regroupés par types histologiques. Les tumeurs sont ainsi classées en fonction de critères histologiques communs, définis par les classifications internationales, éditées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et remises à jour régulièrement. La reconnaissance de ces critères et le

classement de la tumeur dans le type adéquat sont la base du diagnostic anatomopathologique de toute tumeur.

En pratique, les tumeurs sont classées en fonction de l'organe dont elles dérivent (ex : sein, foie, rein, os), puis en fonction de leur type histologique. Le type histologique correspond à la cellule normale dont la tumeur semble dériver. Au sein d'un même organe, les différents types histologiques de tumeur peuvent avoir une évolutivité particulière, un mode d'extension préférentiel et une réponse variable aux traitements.

3.2 DIFFÉRENCIATION TUMORALE

La différenciation d'une tumeur est sa tendance à ressembler à un tissu normal ou embryonnaire. La tumeur est dite :

- bien différenciée, lorsqu'elle ressemble nettement et de façon homogène au tissu normal
- peu différenciée lorsque la ressemblance est lointaine ou focale ;
- indifférenciée, ou anaplasique (ex : carcinome indifférencié défini comme une tumeur à différenciation épithéliale dont il est impossible de préciser la différenciation glandulaire ou malpighienne)

4. TUMEURS BÉNIGNES ET MALIGNES

La distinction la plus importante entre les tumeurs bénignes et malignes repose principalement sur leur évolution. Les tumeurs malignes non traitées évoluent inéluctablement vers la mort du patient.

4.1 TUMEURS BÉNIGNES

4.1.1. CARACTÈRES ÉVOLUTIFS

Les tumeurs bénignes se développent localement et restent cantonnées au tissu dans lequel elles ont pris naissance. Leur croissance est lente. Toutefois, elles peuvent atteindre un volume et un poids importants. Elles ne récidivent pas après ablation chirurgicale, à condition que l'exérèse soit complète. Ces tumeurs ne métastasent jamais. Leur évolution est généralement favorable. Toutefois, dans certains cas, elles peuvent être la cause de complications graves voire mortelles en raison de leur siège ou de désordres métaboliques.

Exemples :

- un méningiome du trou occipital, situé dans un orifice non expansible, peut avoir une évolution mortelle en provoquant un engagement du tronc cérébral à travers l'orifice occipital
- un adénome parathyroïdien est responsable d'une hyperparathyroïdie et par conséquent d'une hypercalcémie parfois dangereuse.

4.1.2 CARACTÈRES MACROSCOPIQUES

Il s'agit de tumeurs circonscrites, bien limitées, nettement séparées des tissus avoisinants, parfois même entourées par une capsule (coque faite de tissu conjonctif). Cette limitation explique la facilité de l'exérèse chirurgicale et la possibilité d'une exérèse limitée à la seule tumeur (ex : adénofibrome du sein, léiomyome de l'utérus).

4.1.3 CARACTÈRES MICROSCOPIQUES

Le tissu tumoral reproduit de très près la structure du tissu initial (tumeur différenciée). Les cellules ont une morphologie normale et ne présentent aucun caractère

de malignité. Il n'y a pas d'envahissement des tissus voisins. Les tumeurs bénignes refoulent sans les détruire les tissus sains de voisinage : elles sont expansives (ex : adénome du foie).

4.2 TUMEURS MALIGNES

4.2.1 CARACTÈRES ÉVOLUTIFS

Les tumeurs malignes ont habituellement une croissance rapide. Elles donnent naissance à une dissémination tumorale à distance (surtout par voie lymphatique et sanguine) avec éclosion et développement de tumeurs secondaires dans d'autres viscères : les métastases. Les tumeurs malignes ont tendance à récidiver après éradication locale. L'évolution, en l'absence de traitement, se fait spontanément vers la mort.

4.2.2 CARACTÈRES MACROSCOPIQUES

Les tumeurs malignes sont mal limitées, non encapsulées. Elles détruisent et envahissent l'organe dans lequel elles ont pris naissance ainsi que les organes de voisinage. Leurs contours sont irréguliers. Les foyers de nécrose et d'hémorragie sont habituels.

4.2.3 CARACTÈRES MICROSCOPIQUES

Les cellules tumorales malignes présentent habituellement des caractères anormaux (caractères cytologiques de malignité). Le tissu tumoral est plus ou moins différencié.

De par leurs divers caractères, les tumeurs malignes s'opposent point par point aux tumeurs bénignes (Tableau1).

Tableau 1 : Principaux caractères distinctifs entre les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes

Tableau récapitulatif tumeurs bénignes / malignes	
Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes
Bien limitée	Mal limitée
Encapsulée	Non encapsulée
Histologiquement semblable au tissu d'origine (bien différenciée)	Plus ou moins semblable au tissu d'origine
Cellules régulières	Cellules irrégulières (cellules cancéreuses)
Croissance lente	Croissance rapide
Refoulement sans destruction des tissus voisins	Envahissement des tissus voisins
Pas de récurrence locale après exérèse complète	Exérèse complète difficile. Récurrence possible après exérèse supposée complète
Pas de métastases	Métastases

4.3 LIMITES DE LA DISTINCTION BÉNIN VERSUS MALIN

Les caractères opposant les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes constituent un schéma valable dans la plupart des cas. Toutefois, il y'a des cas où les critères morphologiques ne correspondent pas à l'évolution.

- Continuum entre certaines tumeurs bénignes et tumeurs malignes

Adénomes coliques et adénocarcinomes coliques, tumeurs urothéliales papillaires, astrocytomes, tumeurs

papillaires du rein. Ce continuum appelé « progression tumorale » correspond à l'acquisition progressive par la tumeur d'un phénotype de malignité, d'anomalies chromosomiques et géniques en nombre croissant.

- Tumeurs d'agressivité locale

Caractères histologiques bénins contrastant avec une infiltration des tissus avoisinants et une tendance à la récurrence en raison des difficultés de l'exérèse (ex : les fibromatoses).

-Tumeurs à malignité locale

Tumeur dont les caractères histologiques et macroscopiques sont malins mais dont l'agressivité est locale. Le pronostic est plus favorable que ne le laisserait supposer le caractère infiltrant de la tumeur (ex : carcinome basocellulaire de la peau).

Les critères macroscopiques et microscopiques d'une tumeur ne permettent parfois pas d'en affirmer la nature bénigne ou maligne (ex : tumeurs endocrines bien différenciées). Dans certains cas, cette nature maligne ne peut être affirmée que par la survenue de métastases (ex: phéochromocytome).

5. NOMENCLATURE DES TUMEURS

L'examen anatomopathologique d'une tumeur a pour objectif d'établir le type, le grade histologique et le stade (c'est-à-dire l'extension) et d'évaluer le pronostic ; ce qui contribue à déterminer le traitement le plus approprié pour le patient. La nomenclature des tumeurs suit une terminologie précise (tableau 2).

Un nom de tumeur se compose généralement d'une racine et d'un suffixe, et peut être associé à un adjectif. La racine définit la différenciation (**adéno** désigne une tumeur glandulaire, **rhabdomyo** une tumeur musculaire striée, **leiomyo** une tumeur musculaire lisse).

Le suffixe :

ome est utilisé pour nommer les tumeurs bénignes (adénome, rhabdomyome, leiomyome). Il existe cependant des exceptions (ex : les lymphomes et les mélanomes sont des tumeurs malignes) ; **matose** désigne la présence de tumeurs multiples ou diffuses

(angiomatose, leiomyomatose, adénomatose) ;

carcinome désigne une tumeur maligne épithéliale (ex : adénocarcinome) ;

sarcome désigne une tumeur maligne conjonctive (ex : rhabdomyosarcome) ;

blastome désigne une tumeur embryonnaire (ex : néphroblastome ou neuroblastome).

Tableau 2 : Exemples de terminologies de quelques tumeurs

Classification de quelques tumeurs épithéliales		
Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Épithélium malpighien	Papillome malpighien	Carcinome épidermoïde
Épithélium urothélial	Papillome urothélial	Carcinome urothélial
Épithélium glandulaire	Adénome	Adénocarcinome
Classification de quelques tumeurs conjonctives		
Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Fibroblastes	Fibrome	Fibrosarcome
Cellules musculaires lisses	Leiomyome	Léiomyosarcome
Cellules musculaires striées	Rhabdomyome	Rhabdomyosarcome
Adipocytes	Lipome	Liposarcome
Cellules endothéliales	Angiome	Angiosarcome
Cellules cartilagineuses	Chondrome	Chondrosarcome
Cellules osseuses	Ostéome	Ostéosarcome
Classification de quelques tumeurs des tissus hématopoïétiques		
Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Lymphocytes		Syndromes lymphoprolifératifs Lymphomes non Hodgkiniens
Myéloïdes		Syndromes myéloprolifératifs
Classification des tumeurs du tissu germinale et des annexes embryonnaires		
Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Gonies		Séminome
Sac vitellin		Mésothéliome malin
Placenta	Môle hydatiforme	Choriocarcinome
Disque embryonnaire		Carcinome embryonnaire
Complexes (pluritissulaire)	Tératome mature	Tératome immature (malin)
Classification de quelques tumeurs du blastème embryonnaire		
Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Nerveux		Neuroblastome
Rénal		Néphroblastome
Hépatique		Hépatoblastome
Classification de quelques tumeurs du blastème embryonnaire		
Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Mélanocyte	Nævus naevo-cellulaire	Mélanome
Mésothélium	Mésothéliome bénin	Mésothéliome malin
Tissu méningé	Méningiome	
Nerf périphérique	Schwannome	Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques
Cellules gliales	Astrocytome	

6. ÉVALUATION DU PRONOSTIC DES CANCERS

La classification des tumeurs en fonction de l'organe d'origine et de leur type histologique fournit des informations importantes pour évaluer leur pronostic. Toutefois, d'autres paramètres permettent de préciser le potentiel évolutif. Il s'agit du degré de différenciation (grade) et du degré d'extension (stade) de la tumeur, ainsi que dans certains cas de marqueurs moléculaires.

6.1 GRADE

Le grade d'un cancer se fonde sur des critères histologiques tels le degré de différenciation tumorale, l'activité mitotique, le degré d'atypies cyto-nucléaires ou l'extension de la nécrose. Il est défini différemment pour chaque type de tumeur.

Exemple : le score de Scarff-Bloom-Richardson des adénocarcinomes mammaires prend en compte 3 variables : la différenciation glandulaire, les atypies cyto-nucléaires et le nombre de mitoses (comptées sur 10 champs au fort grossissement).

6.2 STADE

Le stade (ou degré d'extension) des cancers se fonde sur la taille de la tumeur primitive et/ou son extension aux tissus et organes de voisinage (T), l'importance de la dissémination aux ganglions lymphatiques régionaux (N) et la présence ou l'absence de métastases (M).

Le système de stadification TNM est actuellement le plus communément utilisé dans le monde. Chacune de ces trois lettres est suivie d'un chiffre variant de 0 (absent) à 4 au maximum, ou d'un X en cas d'impossibilité d'évaluation. Ces chiffres peuvent être suivis d'une lettre qui apporte une précision supplémentaire. Le score est précédé de la lettre c si l'évaluation du stade est **clinique** ou de la lettre p si elle est **pathologique**.

Exemple : adénocarcinome colique stade pT4aN1bMX, le pathologiste a détecté une infiltration tumorale de la séreuse et de 2 ou 3 ganglions, mais ignore s'il existe des métastases à distance. Le score TNM permet ensuite de déterminer le stade (ex : adénocarcinome colique T3N0M0 = stade IIA, ou T3N1aM0 = stade IIIB).

Après une résection chirurgicale, le stade d'une tumeur doit être complété par une évaluation de la qualité de la résection, qui est exprimée par la lettre R, suivie des chiffres 0 (exérèse complète), 1 (envahissement microscopique des limites) ou 2 (envahissement macroscopique des limites).

Si l'évaluation du stade est faite après un traitement (ex : radio- ou chimiothérapie), le score TNM est précédé de la lettre y. Par exemple, un adénocarcinome pulmonaire réséqué après chimiothérapie aura un score ypT0N1 s'il ne persiste plus de tumeur primitive identifiable et qu'un seul ganglion régional pédiculaire est envahi.

Les classifications du stade TNM sont actualisées régulièrement (la 8^e édition date de 2017). Aussi, il est important d'indiquer le référentiel utilisé lorsque l'on indique le stade TNM d'une tumeur. Par exemple, un adénocarcinome pulmonaire se présentant sous la forme de 2 nodules au niveau du même lobe pulmonaire était classé « T4 » selon la 6^e édition, alors qu'il est maintenant classé « T3 » selon la 7^e édition.

6.3 MARQUEURS PRONOSTIQUES

Le développement de nouvelles techniques, telles l'immunohistochimie, la cytométrie en flux, l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), la biologie moléculaire, a permis de découvrir la valeur pronostique de certaines molécules, dont l'anomalie d'expression ou les altérations sont détectables au sein des tumeurs. Les exemples sont chaque jour plus nombreux. Ces marqueurs permettent soit de préciser le pronostic spontané, soit de prévoir une réponse à un traitement.

7. COLLABORATION AU SEIN DE L'EQUIPE MEDICALE (REUNIONS DE CONCERTATION MULTI-DISCIPLINAIRE)

Le médecin qui prescrit ou effectue un prélèvement en vue d'un examen anatomopathologique doit toujours garder à l'esprit que celui-ci doit permettre de faire un diagnostic. Ce prélèvement doit donc être :

- aussi représentatif que possible de la tumeur ;
 - acheminé dans les conditions appropriées, c'est-à-dire soit dans du fixateur si ce médecin est certain qu'un fragment tumoral frais ne sera pas nécessaire, soit à l'état frais (transport en moins de 30 min et en atmosphère humide)
 - associé à des informations cliniques qui permettront au pathologiste de le redistribuer pour des techniques appropriées (ex : biologie moléculaire, caryotype).
- En cas de doute, il est souvent utile de discuter avec le pathologiste concerné avant d'effectuer le prélèvement. Après avoir fait une synthèse des lésions macro- et microscopiques et le cas échéant, des altérations moléculaires, le pathologiste confronte ses conclusions avec les données cliniques, radiologiques et biologiques afin d'établir un diagnostic définitif.

8. CONCLUSION

L'étude anatomopathologique est primordiale et a pour but de préciser la nature histologique de la tumeur, son agressivité potentielle, son pronostic et sa capacité à répondre à des traitements de plus en plus spécifiques

TESTS D'ÉVALUATION

1- Cas clinique:

Une patiente âgée de 50 ans, G6P6, sans antécédent particulier est opérée pour une tumeur utérine avec métastase ovarienne. A la macroscopie, la tumeur mesure 7 cm de grand axe. Elle est largement infiltrante. A la microscopie, la tumeur est faite de cellules fusiformes atypiques et variables. La masse ovarienne mesure 2 cm et présente les mêmes caractéristiques que celles décrites au niveau de l'utérus

A- Quelle est la nature de cette tumeur

B- Quels sont les critères de malignité ou de bénignité ?

2- Quelles sont les 3 principales méthodes diagnostiques des tumeurs

3- Quels sont les 2 critères pronostiques des cancers

1 : A/Tumeur maligne, B/ Critères de malignité : tumeur infiltrante, cellules atypiques, métastase ovarienne.
2 : Diagnostic morphologique, immunohistochimie, pathologie moléculaire.
3 : Stade et grade

RÉPONSES

LA CELLULE CANCÉREUSE ET LE TISSU CANCÉREUX

Prérequis

Cours de biologie cellulaire et d'histologie

Les objectifs éducationnels

Au terme de cet enseignement, l'étudiant doit être capable de :

1. Identifier les critères morphologiques de malignité des cellules cancéreuses
2. Distinguer les anomalies génétiques des cellules cancéreuses
3. Décrire les propriétés fonctionnelles des cellules cancéreuses
4. Préciser le rôle joué par les différents constituants du stroma tumoral

INTRODUCTION

Le tissu cancéreux est constitué par les cellules cancéreuses et le stroma. Ce tissu présente des aspects variables selon ces deux composantes et le degré de différenciation tumorale.

1. CELLULE CANCÉREUSE :

Les cellules cancéreuses présentent des modifications morphologiques caractéristiques : ce sont les caractères cytologiques de malignité que l'on recherche pour faire le diagnostic de cancer sur des préparations histologiques et cytologiques. Ces modifications portent aussi bien sur la cellule, et particulièrement le noyau (ce sont les « anomalies cytonucléaires ») que sur les mitoses. Ces modifications sont en rapport avec des anomalies cytogénétiques et s'accompagnent de modifications fonctionnelles.

1.1 ANOMALIES MORPHOLOGIQUES :

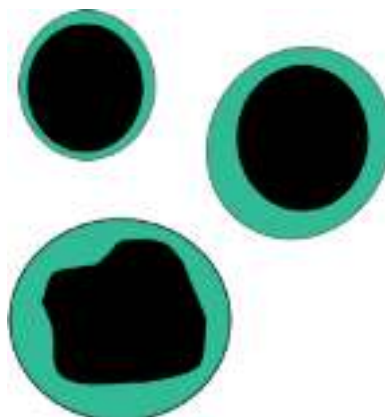
En général, les cellules cancéreuses sont identifiables par les anomalies suivantes (figure 1) :

- Augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique (N/C) liée à une augmentation du volume du noyau plus importante que celle du cytoplasme.
 - Inégalité de taille des noyaux d'une cellule à une autre : c'est l'**anisocaryose**.
 - Inégalité de la taille des cellules tumorales entre elles (qui sont en général plus volumineuses que normalement) : c'est l'**anisocytose**.
 - Irrégularité de la forme des noyaux avec au maximum des noyaux monstrueux.
 - **Hyperchromatisme** : aspect dense et sombre du noyau lié à une condensation ou à une augmentation du nombre des chromosomes (aneuploïdie).
 - Répartition irrégulière de la chromatine avec une membrane nucléaire épaissie et irrégulière.
 - Nucléoles volumineux, irréguliers, parfois multiples.
- L'activité mitotique est variable, mais on note fréquemment les anomalies suivantes :
- les mitoses sont plus nombreuses que dans un tissu normal homologue.
 - Mitoses anormales caractérisées par une répartition inégale du matériel chromosomique et une multipolarité

Cellules normales



Cellules malignes



Atypies cytonucléaires



Mitoses nombreuses et anormales

Figure 1 : Schéma comparatif des cellules normales et des cellules malignes

Il faut souligner que ces anomalies morphologiques ne sont pas toujours toutes réunies. Elles peuvent même totalement manquer dans quelques types de tumeurs (exemple : cellules de la leucémie lymphoïde chronique qui ressemblent à des lymphocytes normaux, les cellules du carcinome vésiculaire thyroïdien qui ressemble à des thyrocytes normaux).

À l'inverse une cellule peut présenter, dans certaines conditions (radiations ionisantes, chimiothérapie, infection virale), des anomalies impressionnantes sans être cancéreuse. Dans ces situations, ce sont les critères architecturaux (l'infiltration, la destruction locale et l'invasion vasculaire) et évolutifs (métastases) qui permettront d'affirmer la malignité.

1.2. ANOMALIES GÉNÉTIQUES :

Les cellules tumorales présentent une instabilité génétique et accumulent des anomalies géniques, portant sur une multitude de gènes (figure 2).

1.2.1 ANOMALIES CHROMOSOMIQUES :

Elles portent sur des fragments de chromosome ou sur des chromosomes entiers. Ce sont des anomalies numériques ou de structure. Elles sont détectées par la cytogénétique et la biologie moléculaire.

Certaines anomalies sont spécifiques d'un type tumoral particulier : elles ont alors une valeur diagnostique.

D'autres, les plus nombreuses, acquises au cours de l'évolution de la tumeur, n'ont aucun caractère spécifique.

On peut distinguer des :

- Anomalies quantitatives :

- Aneuploidie : nombre de chromosomes différent de 46
- Polyploidie : nombre de chromosomes multiple de 46

- Anomalies qualitatives :

- Délétion (perte d'une partie d'un chromosome)
- Addition (gain d'une partie d'un chromosome)
- Translocation (transfert d'un fragment de chromosome sur un autre chromosome)
- Inversion (péri ou paracentrique)

Exemples :

- * Chromosome Philadelphie (Ph1) de la leucémie myéloïde chronique (LMC) qui correspond à la translocation du segment distal du bras long du chromosome 22 sur un autre chromosome (9 le plus souvent) : il constitue l'argument le plus fiable pour le diagnostic de LMC.
- * Translocation (11;22) observée dans le sarcome d'Ewing : sa mise en évidence peut être exigée pour instaurer le traitement de ce type de tumeur

1.2.2 GÈNES IMPLIQUÉS DANS L'ONCOGÈNESE :

Dans la cellule cancéreuse, il y a rupture permanente de l'équilibre entre les signaux intracellulaires :

- activation de voies stimulatrices;
- suppression de voies inhibitrices.

La coexistence de plusieurs événements est nécessaire à la transformation cancéreuse.

L'activation de nouveaux oncogènes se poursuit tout au long de la progression tumorale : processus multiétapes.

a. Oncogènes :

Les oncogènes cellulaires (C-onc) sont des gènes normaux codant pour des protéines qui jouent un rôle im-

portant dans le contrôle de l'**activation**, la **croissance** et la **prolifération** cellulaire particulièrement lors de l'embryogenèse. Après la naissance, les oncogènes existent à l'état inactif, car réprimés.

Parmi ces protéines, certaines sont des facteurs de croissance et d'autres des récepteurs de facteurs de croissance.

Le nombre d'oncogènes n'est pas encore défini, mais près d'une centaine sont actuellement bien caractérisés. Pour intervenir dans la cancérogenèse, ils doivent être activés et/ou modifiés :

- Il peut s'agir d'une modification quantitative dans l'expression d'un C-onc. Il est normal, mais il fonctionne de façon excessive, induisant la production d'une quantité anormale de protéines actives dont l'accumulation serait responsable de la cancérogenèse. Ce fonctionnement excessif peut être secondaire à une sur **activation** du C-onc soit par un **promoteur viral**, soit par un **promoteur cellulaire** (à l'occasion d'une translocation chromosomique ou d'une délétion, soit encore à la suite d'une altération du gène régulateur). De même l'apparition de **multiples copies** d'un même C-onc dans un génome cellulaire pourrait avoir le même effet amplificateur.

Exemple : Dans les proliférations lymphoïdes, des translocations mettent en contact, de part et d'autre du point de cassure, un oncogène et un promoteur soit du gène des immunoglobulines (Ig) (lymphomes B), soit du gène du récepteur T (TCR) (lymphome T). Soumise à la « stimulation » du promoteur du gène d'Ig, l'expression de l'oncogène est fortement augmentée et entraîne la transformation de la cellule siège du remaniement et l'apparition d'un clone tumoral à la croissance dérégulée.

- Plus rarement il peut s'agir d'une modification qualitative des C-onc avec changement de leur structure : c'est-à-dire une mutation ponctuelle. En effet une mutation ponctuelle du C-onc pourrait modifier la fonction de son produit d'expression ou de sa régulation.

Exemple : l'oncogène KRAS dans les carcinomes coliques sous forme de mutation activatrice.

b. Anti-oncogènes (gènes suppresseurs de tumeurs) :

Ce sont des gènes dont la **suppression** est à l'origine de l'apparition de certains cancers : (gènes suppresseurs).

Les antioncogènes coderaient pour des **protéines inhibitrices** de la croissance cellulaire qui se lieraient électivement aux produits de certains C-onc. Leur disparition laisserait libres les produits des C-onc et prive la cellule d'une substance régulatrice de la croissance.

Parmi les antioncogènes connus, le gène RB du rétinoblastome est le premier qui a été identifié.

Les gènes suppresseurs de tumeurs sont également à l'origine de syndromes de prédisposition aux tumeurs lorsqu'ils sont mutés de façon constitutionnelle (polyadénomatoose colique familiale et gène APC, neurofibromatose de von Recklinghausen et gène NF1).

c. Gènes régulant l'apoptose :

La dérégulation de ces gènes lève le contrôle exercé par l'apoptose. Le 1er gène identifié de ce groupe est **bcl-2**. Il s'agit d'un gène **anti-apoptose** impliqué dans de nombreux cancers et en particulier les proliférations lymphoïdes B. Dans le lymphome folliculaire, la translo-

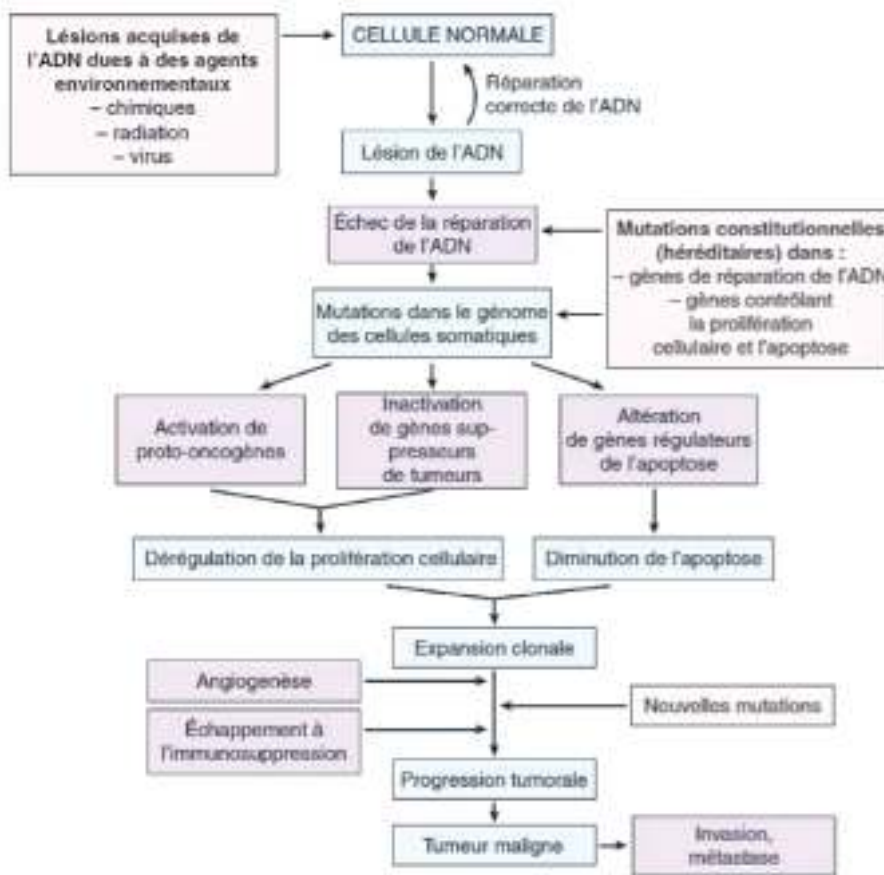
cation t [14 ; 18] aboutit à la juxtaposition du gène bcl-2 avec le locus de la chaîne lourde des immunoglobulines et entraîne la surexpression de la protéine bcl-2. Ceci augmente la survie des lymphocytes B, ce qui accroît le risque d'acquisition de nouvelles anomalies génétiques conduisant au développement du lymphome folliculaire. Des gènes **pro-apoptotiques** sont également impliqués ; exemple : P53, MYC. La p53 joue le rôle de « gardien du génome » en bloquant le cycle cellulaire permettant la réparation des lésions de l'ADN et en induisant la mort cellulaire si les lésions n'ont pu être réparées.

d. Gènes de réparation de l'ADN :

Ce sont des gènes responsables de la réparation de l'ADN endommagée par les ultraviolets, radiations ionisantes, etc. Leur absence ou altération est à l'origine de syndromes comportant un risque accru de cancers héréditaires par instabilité génétique (accumulation de mutations conduisant à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation d'antioncogènes).

Exemple : cancers cutanés et xéroderma pigmentosum.

Figure n° 2 : Bases moléculaires de la cancérogenèse



1.3. PROPRIÉTÉS FONCTIONNELLES :

Les cellules tumorales acquièrent des propriétés qui leur permettent une motilité et une **agressivité** vis-à-vis du tissu dans lequel elle se développe, par modifications du cytosquelette cellulaire et des signaux membranaires. De plus, une cellule cancéreuse peut conserver les fonctions des cellules homologues normales, les perdre ou en acquérir de nouvelles :

- **Conservation des fonctions normales** : il s'agit de fonctions diverses caractérisant des tumeurs variées telles que la sécrétion de mucus dans les adénocar-

cinomes, l'élaboration de kératine dans les carcinomes épidermoïdes, l'élaboration de mélanine dans les mélanomes malins et la synthèse d'immunoglobulines dans les proliférations lymphoïdes B. Parfois, pour mettre en évidence ces substances, on doit recourir à des techniques spéciales comme les techniques histo-chimiques, l'immunohistochimie...

- **Perte de fonctions normales**

- **Acquisition de fonctions nouvelles** : Certaines cellules cancéreuses acquièrent des propriétés nouvelles par rapport aux cellules normales. Il s'agit de la synthèse de certaines substances découvertes dans les cellules cancéreuses elles-mêmes par immunohistochimie ou excrétées dans le sérum permettant alors leur détection par les méthodes biologiques. Ces substances, associées au développement de certains cancers, sont appelées **marqueurs tumoraux**. Leur synthèse est liée à la dérégulation de gènes silencieux, présents dans toutes les cellules normales.

Parmi ces marqueurs tumoraux, on peut citer :

- **L'antigène carcino-embryonnaire (ACE)** qui est détecté dans certains cancers : cancer du colon, cancer du poulmon, cancer du sein...

- **L'alpha fœto-protéine (AFP)** : assez caractéristique des carcinomes hépatocellulaires, mais détectée aussi dans les tumeurs germinales du testicule et de l'ovaire.

- **L'antigène tumoral 125 (CA 125)** : Le taux sanguin de CA 125 peut être plus élevé en cas de cancer de l'ovaire et d'autres cancers (cancer de l'utérus, du pancréas, du sein...).

- **L'antigène tumoral 15-3 (CA 15-3)** : son taux est classiquement élevé dans le cancer du sein. Il peut néanmoins être augmenté en présence d'autres cancers : cancers de l'ovaire, du foie.

- **L'antigène prostatique spécifique (PSA)** : il s'agit d'une protéine naturellement fabriquée par les cellules de la prostate. L'augmentation de ce marqueur est assez spécifique des lésions prostatiques (bénignes ou malignes).

- **Les hormones protéiques et polypeptidiques** : Toutes les hormones (ACTH, parathormone, calcitonine, prolactine...) peuvent être sécrétées de façon ectopique par des tumeurs malignes.

Ces hormones, quand elles sont sécrétées de façon ectopique, peuvent être à

l'origine de syndromes cliniques et/ou biologiques variés appelés syndromes paranéoplasiques. Les syndromes paranéoplasiques précèdent parfois l'émergence clinique du cancer. Tous les cancers peuvent être à l'origine d'un syndrome paranéoplasique, mais les plus fréquents sont les cancers broncho-pulmonaires.

L'intérêt de ces marqueurs est :

- Le dépistage d'un risque de transformation maligne chez des sujets exposés exemple : dépistage du cancer de la prostate en présence de facteurs de risques (âge, antécédents) ou de symptômes évocateurs par le dosage du taux de PSA.

- L'approche d'une classification fonctionnelle des tumeurs exemple : les tumeurs neuroendocrines du pancréas sont classées en tumeurs fonctionnelles (responsables de symptômes liés à une production tumorale de peptides ou d'amines) des tumeurs non fonctionnelles (sans symptômes)
- La surveillance des malades traités exemple : suivi des cancers de l'ovaire par le dosage de CA 125 afin de vérifier la réponse au traitement et dépister une récurrence après le traitement

Mais la découverte et l'application à des fins diagnostiques de ces marqueurs doivent être prudentes en raison de l'absence de spécificité absolue d'organe, l'absence de spécificité tumorale (un même antigène peut se voir dans plusieurs tumeurs) et l'existence de certains de ces antigènes dans des tumeurs bénignes et dans des affections non tumorales (ulcère gastrique, hépatite, cirrhose).

2. STROMA

Le stroma est un tissu conjonctivo-vasculaire provenant de l'hôte qui sert de charpente à la tumeur et assure ses apports nutritifs, mais il comporte aussi une composante inflammatoire qui s'oppose au développement tumoral de façon plus ou moins efficace. Le stroma accompagne la tumeur et il est sous la dépendance des cellules tumorales qui élaborent des substances diverses qui favorisent son développement.

Le stroma est surtout développé dans les tumeurs ma-

lignes épithéliales. Dans les sarcomes, il est réduit à sa composante vasculaire.

2.1 MATRICE STROMALE

La matrice stromale est la substance conjonctive constituant le stroma. Elle est quantitativement et qualitativement variable selon la tumeur.

C'est elle qui peut déterminer l'aspect macroscopique de la tumeur.

Lorsque le stroma est abondant et riche en fibres de collagène, la tumeur est dure et rétractée réalisant au maximum l'aspect de « squirrhe ». (figure 3c,d)

Dans certaines tumeurs, la matrice est riche en substance colloïde, donnant à la tumeur un aspect luisant et une consistance molle (figure 3a,b).

2.2 VASCULARISATION DU STROMA

Elle joue un rôle majeur dans le développement de la tumeur. Elle consiste en une prolifération de néovaisseaux (« angiogenèse »). Celle-ci est anarchique et non hiérarchisée, caractérisée par un effet « shunt » constant. Cet effet shunt entraîne une mauvaise irrigation tissulaire à l'origine de la nécrose tumorale ischémique et influence l'efficacité des chimiothérapies locales par perfusion intra-artérielle.

Les néovaisseaux assurent deux effets :

- l'apport en nutriments et oxygène
- une stimulation de la croissance cellulaire tumorale par les substances que secrètent les cellules endothéliales (facteur de croissance insuline-like, PDGF, GM-CSF, interleukine). Sur le plan thérapeutique, des

Aspects macroscopiques

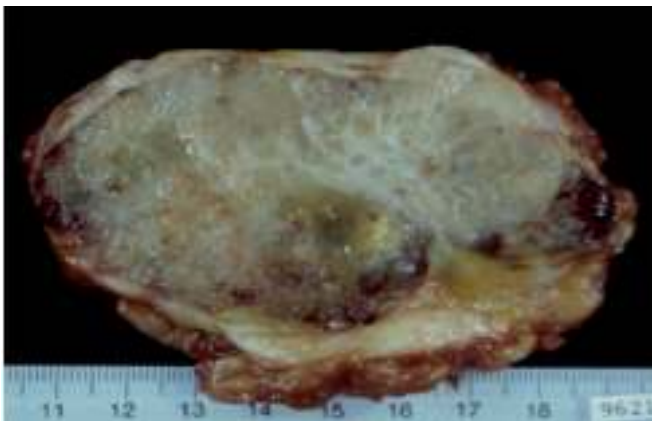


Figure 3a: Tumeur d'aspect luisant

Aspects microscopiques

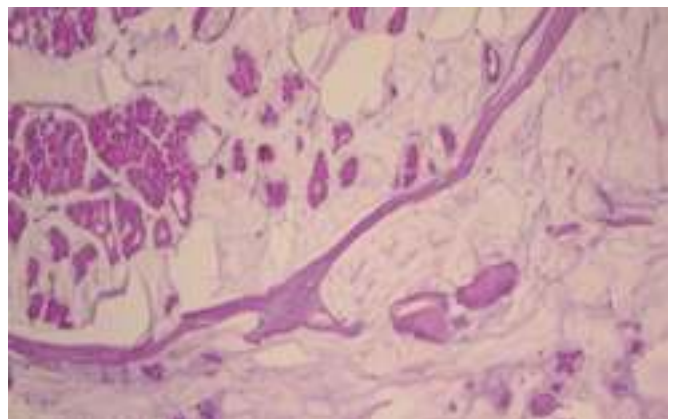


Figure 3b: Stroma colloïde



Figure 3c : Tumeur rétractée d'aspect squirrheux

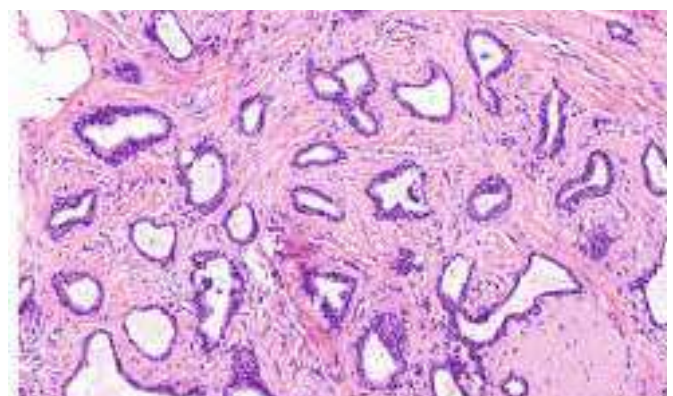


Figure 3d : Carcinome bien différencié à stroma fibreux

Figure 3 : Aspects macroscopiques et microscopiques du stroma

inhibiteurs d'angiogenèse ont été proposés comme drogues contre la croissance tumorale.

2.3 INFILTRAT INFLAMMATOIRE

Il présente aussi des variations qualitatives et quantitatives. Il constitue un moyen de réponse à l'agression des cellules tumorales et joue un rôle dans la détersion nécessaire suite aux phénomènes de nécrose et d'hémorragie, fréquente dans les tumeurs.

La présence de lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL) est reconnue comme un facteur pronostique pour plusieurs tumeurs solides comme le cancer de l'ovaire, du sein, du colon... Elle permettra également de définir de futures stratégies thérapeutiques.

3. DIFFÉRENCIATION DES TISSUS CANCÉREUX :

La différenciation d'une tumeur est appréciée sur son degré de ressemblance avec un tissu normal ou d'une façon plus générale, la présence de caractères morphologiques qui permettent d'indiquer la nature de la tumeur. Ces caractères distinctifs peuvent être liés à l'**agencement** des cellules tumorales, ou à leurs **propriétés fonctionnelles** manifestées par exemple par des sécrétions visibles à l'histologie.

Exemple : un cancer du côlon, qui naît à partir des glandes de Lieberkühn (adénocarcinome), sera identifié sur l'un ou l'autre de ces 2 critères : (figures 4a et 4 b)

- L'agencement des cellules tumorales qui tendent à reproduire des glandes
- La sécrétion de mucus

En pratique, on utilise les termes suivants :

- Un **cancer bien différencié** est celui qui a un aspect microscopique proche de celui d'un tissu normal. Ces tumeurs conservant aussi certaines propriétés fonctionnelles des cellules normales, elles élaborent des substances en quantités suffisantes pour les identifier facilement. Mais la bonne différenciation fait que parfois il est difficile de reconnaître le caractère malin

Exemples :

*Carcinome vésiculaire thyroïdien qui ressemble beaucoup au tissu normal

* Carcinome épidermoïde qui élabore de la kératine comme les cellules épidermiques (figures 5a et 5 b)

- Un **cancer peu différencié** ou **moyennement différencié** a une image plus ou moins éloignée de celle d'un tissu normal, mais présente toutefois quelques signes qui permettent d'indiquer sa nature. Par exemple, la présence de quelques formations glandulaires qui permettra de retenir le caractère adénocarcinomateux.

- un **cancer indifférencié** ne présente aucun signe pour en déterminer la nature, seul le caractère malin est certain

La notion de différenciation dépend étroitement de la technique d'exploration utilisée. Ainsi, une tumeur peu différenciée ou indifférenciée en microscopie optique (coloration standard) peut présenter des caractères de différenciation avec des techniques d'immunohistochimie, ou parfois d'hybridation in situ. Ces techniques permettent de déceler des substances protéiques élaborées par les cellules tumorales permettant de les caractériser. Un grand nombre de tumeurs qui étaient auparavant inclassées le sont actuellement grâce à l'immunohistochimie.

Il est important de préciser la différenciation tumorale pour 2 raisons :

- la différenciation est un élément pronostique, plus la tumeur est différenciée, meilleur est le pronostic en général.
- les traitements sont de plus en plus adaptés au type tumoral.

En conclusion, l'étude anatomopathologique du tissu cancéreux, avec ses deux constituants, cellules tumorales et stroma, permet :

- Le diagnostic du cancer
- La classification du type de tumeur
- La saisie d'informations de valeur pronostique.

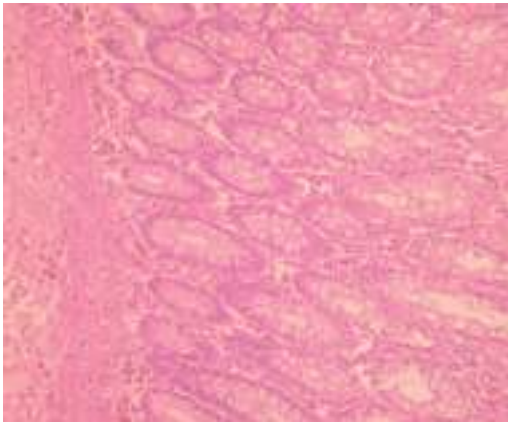


Figure 4a : muqueuse colique normale

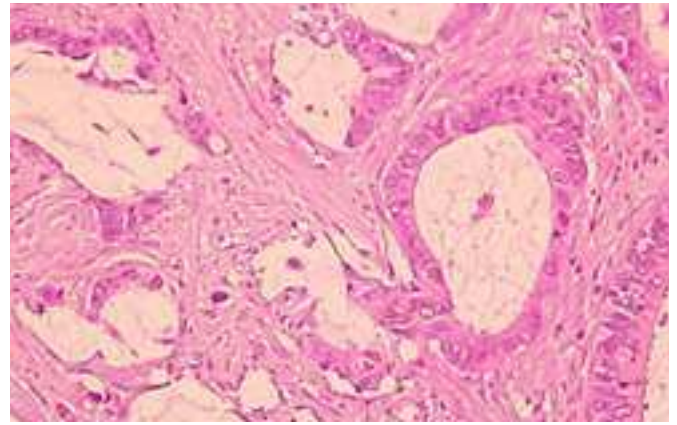


Figure 4 b : Adénocarcinome bien différencié

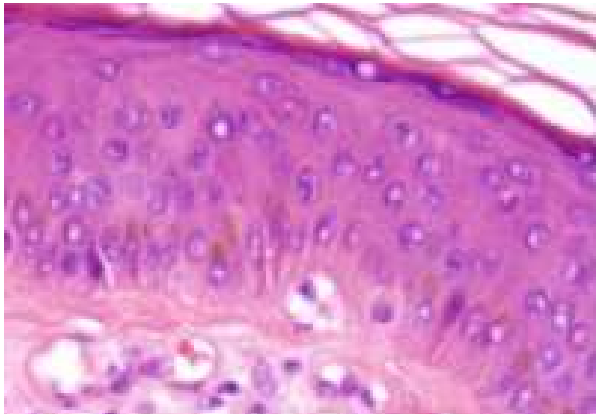


Figure 5a : Epithélium malpighien normal

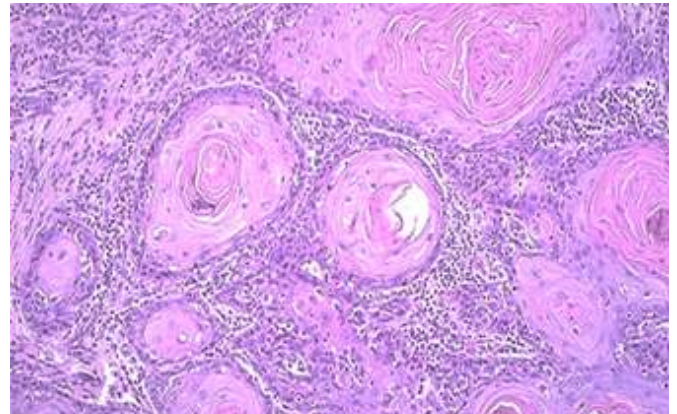


Figure 5 b : Carcinome épidermoïde bien différencié kératinisant

TESTS D'ÉVALUATION

1- La différenciation d'un carcinome :

- A- Est un élément pronostique
- B- Dépend de l'aspect du stroma
- C- Est appréciée morphologiquement
- D- Peut être appréciée par immunohistochimie
- E- Varie selon la taille tumorale

2- Le stroma des cancers a les caractères suivants :

- A. Il est dépourvu de vascularisation
- B. Il est de nature conjonctive
- C. Il est de composition variable selon la tumeur
- D. Il assure la nutrition du cancer
- E. Il peut déterminer l'aspect macroscopique de la tumeur

Question 1 : ACD
Question 2 : BCDE

RÉPONSES

HISTOIRE NATURELLE DU CANCER

Prérequis

- Robbins' pathologic basis of disease. 2002 : Saunders company
- Pathologie générale. 2007. Elsevier

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Déterminer les principaux facteurs de risque génétiques et environnementaux des cancers
- 2- Décrire les principales phases de l'histoire naturelle du cancer : phase précancéreuse, phase locale, phase générale
- 3- Identifier les voies de dissémination métastatique.
- 4- Définir le grade histologique d'un cancer et illustrer par des exemples.
- 5- Définir le stade histologique d'un cancer.

INTRODUCTION

La maladie cancéreuse se caractérise par l'envahissement progressif de l'organe d'origine, puis de l'organisme entier, par des cellules devenues peu sensibles ou insensibles aux mécanismes d'homéostasie tissulaire et ayant acquis une capacité de prolifération indéfinie (immortalisation). L'évolution des tumeurs malignes se déroule schématiquement en 2 étapes successives :

- la **CROISSANCE TUMORALE LOCALE** au cours de laquelle le ou les clones de cellules anormales apparaissent. Leur développement aboutit à la constitution d'une tumeur.
- la **DISSÉMINATION CANCÉREUSE** qui est caractérisée par la propagation des cellules tumorales à distance du foyer initial avec développement de foyers tumoraux secondaires ou métastases. Cette dissémination est d'abord régionale, puis générale.

1. LA CANCÉROGÈSE

La cancérogenèse ou carcinogénèse se définit par tous les mécanismes et les facteurs impliqués dans la transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse. Plusieurs types d'inducteurs et de nombreuses étapes sont en cause dans la cancérisation d'une cellule saine. Tous les agents cancérogènes induisent des altérations au niveau de l'ADN (Mutation = modification de la séquence d'ADN). Le cancer résulte d'altérations de l'ADN dans les cellules somatiques (90 % des cas). Le cancer est toujours génétique (rarement héréditaire +++). Les lésions de l'ADN de la cellule tumorale sont transmissibles aux cellules filles au cours des divisions cellulaires

1.1 UN PROCESSUS MULTI-ETAPES

La cancérogenèse se fait en 3 phases successives :

A. INITIATION : PREMIÈRE PHASE

Elle est due à des facteurs initiateurs : chimique, physique, ou génétique
Elle ne concerne qu'une seule cellule. La cellule initiée présente des mutations génétiques irréversibles.

B. PROMOTION ET CONVERSION : DEUXIÈME PHASE

La promotion est l'expansion clonale des cellules initiées. Cette étape contribue à l'augmentation du nombre de mutations génétiques de la cellule. Elle est modulée par des facteurs promoteurs (facteurs hormonaux, facteurs immunitaires, alcool...)

La conversion est la transformation des cellules prénéoplasiques en cellules malignes, due à l'accumulation de nouvelles mutations.

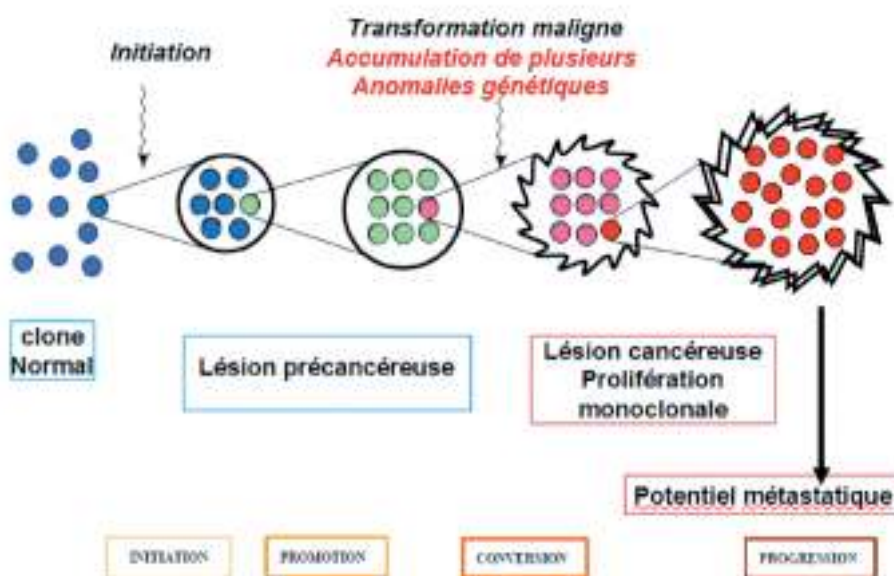


Figure 1 : Schéma illustrant les différentes étapes de la carcinogénèse

C. PROGRESSION : TROISIÈME PHASE

C'est la phase où une cellule maligne sous l'influence de nouvelles mutations génétiques, va être capable d'invasion et de métastases.

1.2 LES PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE DES CANCERS

A. LES AGENTS INITIATEURS : ils induisent une lésion définitive de l'ADN (mutation, cassure...).

- Agents physiques : Radiations ionisantes (Hiroshima, Tchernobyl Cancers de la thyroïde), 1ers manipulateurs des appareils de radiologie (Cancer de la peau), Rx UV (soleil), Radiothérapie
- Substances chimiques : Tabac (cancer du poumon), Amiante (cancer de la plèvre), Amines aromatiques (cancer de la vessie)
- Virus oncogènes : Virus pouvant induire la formation de tumeurs chez l'homme ou l'animal. Exemples : virus d'Epstein Barr ou EBV (carcinome nasopharyngé, lymphome de Burkitt), virus de l'hépatite B (carcinome hépatocellulaire), Human Papilloma virus ou HPV (cancer du col utérin).

B. LES AGENTS PROMOTEURS : COFACTEURS

Les promoteurs induisent une prolifération de la cellule initiée (sans induire une lésion de l'ADN). Le temps écoulé entre l'initiation et l'apparition des tumeurs est réduit en présence d'agents promoteurs.

Exemples : Hormones (œstrogènes cancer du sein), nutrition (alcool cancers ORL, graisses alimentaires cancers coliques), parasites (Schistosomiase ou bilharziose cancer de la vessie)

C. LES FACTEURS GÉNÉTIQUES :

Il existe des cas de cancers familiaux. Exemple : rétinoblastomes familiaux (tumeurs oculaires).

Il existe des maladies héréditaires prédisposant aux cancers et une prédisposition familiale pour certains cancers (des familles à risque). Exemples : cancers du sein ou cancers du côlon (il faut rechercher des antécédents familiaux de cancers).

2. ÉTATS PRÉCANCÉREUX ET PHASE INITIALE DU CANCER

2.1. CONDITIONS ET LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES, NOTION DE DYSPLASIE :

Les conditions précancéreuses sont des états cliniques associés à un risque significativement élevé de survenue de cancer. Elles permettent de déterminer des populations à risque pour un cancer donné. Exemple : la polyposose colique familiale

Les lésions précancéreuses sont des anomalies histopathologiques détectables avant l'apparition d'un cancer. Certaines lésions précancéreuses sont appelées dysplasie. Elle est définie comme une lésion précancéreuse plus précoce que le carcinome in situ. La dysplasie désigne un « **trouble acquis de renouvellement tissulaire avec multiplication cellulaire associant des altérations morphologiques cytonucléaires et une désorganisation architecturale tissulaire** »

Les dysplasies sont bien décrites dans les épithéliums

surtout au niveau du col de l'utérus, vagin, vulve, tube digestif, bronches...

Les dysplasies sont considérées comme de véritables états précancéreux, car, dans un nombre variable de cas et suivant l'épithélium considéré, elles peuvent évoluer dans un délai très variable vers un carcinome in situ puis un carcinome invasif, d'où l'intérêt d'un dépistage précoce de telles lésions. Exemple : le frottis cervico-utérin est un moyen de dépistage des lésions précancéreuses du cancer du col utérin.

Sur le **plan morphologique**, les dysplasies sont définies par les caractères suivants :

- Troubles de la maturation avec diminution de la différenciation cellulaire.
- Anomalies cytonucléaires d'importance variable en fonction du degré de dysplasie.
- Mitoses normales, mais en nombre augmenté.

Actuellement, le terme dysplasie est remplacé par le terme de lésion intra épithéliale où on reconnaît des lésions de bas grade qui correspondent schématiquement à l'ancienne appellation de dysplasie légère et aux lésions intra épithéliales de haut grade qui correspondent à l'ancienne appellation de dysplasie modérée et sévère et au carcinome in situ.

Ce « grading » présente un intérêt pronostique puisque le risque d'évolution vers un cancer va en croissant en allant de la lésion intra épithéliale de bas grade à la lésion intra épithéliale de haut grade.

Exemple : au niveau des épithéliums malpighiens, comme ceux tapissant le col de l'utérus, la lésion intra épithéliale est dite de bas grade quand les anomalies cytologiques touchent les couchants du tiers inférieur de cet épithélium et de haut grade quand ces anomalies touchent plus que le tiers inférieur de l'épithélium.

2.2. CARCINOME IN SITU :

Un cancer in situ est une tumeur maligne strictement localisée dans le tissu où elle a pris naissance, c'est à dire sans extension locorégionale ni métastase.

De telles lésions ne peuvent être observées que dans un revêtement épithélial, car seul ce tissu présente des limites précises (membrane basale). Il est probable que les autres tissus présentent des lésions analogues, mais elles ne peuvent être reconnues du fait de l'absence de limitation précise du tissu normal.

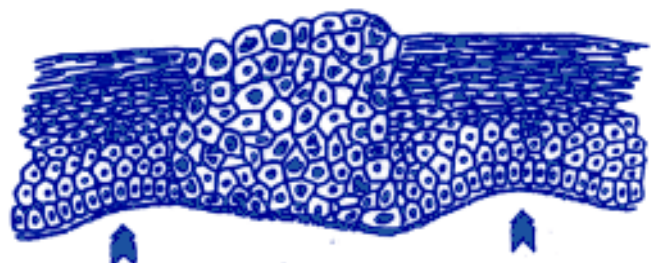


Figure 2 : Carcinome in situ : la prolifération est intra épithéliale.

La reconnaissance d'un cancer in situ est fondamentale, car elle permet l'application d'un traitement précoce, efficace à un moment favorable de l'évolution du processus cancéreux ; puisque le risque métastatique est nul à ce stade.

L'évolution spontanée d'un carcinome in situ se fait habi-

tuellement vers le carcinome invasif.

Les caractères cytologiques du carcinome in situ sont analogues à ceux décrits pour le carcinome invasif. Mais il s'en distingue par 2 caractères architecturaux fondamentaux :

- intégrité de la membrane basale
- limitation nette par rapport à l'épithélium sain de voisinage.

A ce stade de carcinome in situ (ou carcinome non invasif), la tumeur n'a pas encore de stroma.

2.3 LA CINÉTIQUE DE CROISSANCE TUMORALE :

Il a été calculé que la cellule tumorale d'origine doit être incluse dans une trentaine de cycles de doublement cellulaire pour produire 109 cellules (pesant approximativement 1g), qui est la plus petite masse tumorale détectable cliniquement.

Cette approche est approximative et ne tient pas compte des pertes cellulaires au cours des cycles qui sont en rapport avec plusieurs événements : la mort cellulaire, le retour à la phase G0, le manque de nutriments, la différenciation cellulaire...

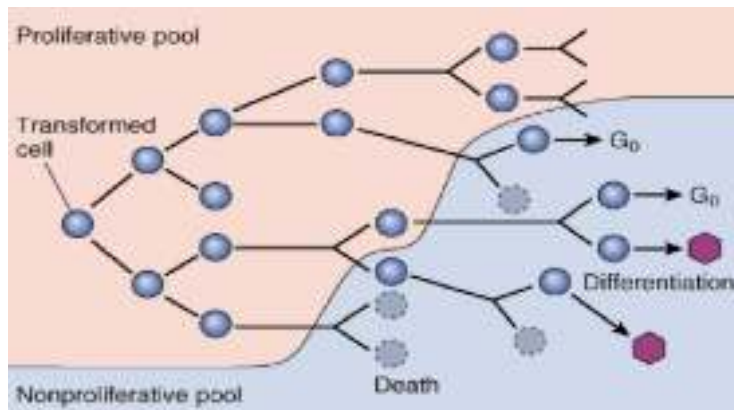


Figure 3 : Représentation schématique de la croissance tumorale

Exemples : les lymphomes et les leucémies ont une fraction de croissance élevée : leur progression clinique est rapide, alors que les cancers du côlon ou du sein par exemple, ont une fraction de croissance faible et donc une progression plus lente.

Cette notion a une incidence thérapeutique : les tumeurs avec fraction de croissance élevée sont sensibles aux drogues de chimiothérapie alors que celles qui ont une fraction de croissance faible sont moins sensibles, car la plupart des drogues disponibles agissent sur les cellules en cycle. Pour ces dernières tumeurs, une radiothérapie permet de sélectionner les cellules qui sont en cycle, les rendant sensibles aux drogues de chimiothérapie.

Dans ce cadre le pathologiste dispose d'un outil immunohistochimique, l'index de prolifération Ki67 marquant les cellules qui sont en cycle. Cet index donne une idée fiable sur la cinétique de croissance tumorale. Il a un intérêt pronostique (exemple : grading des tumeurs neuroendocrines), mais aussi thérapeutique (exemple : dans le cancer du sein, les tumeurs à index ki67 élevé répondent mieux à la chimiothérapie).

2.4. INVASION LOCALE :

L'invasion locale est un événement essentiel dans l'histoire naturelle du cancer. Elle est le résultat de la prolifération de cellules cancéreuses, de leur mobilité et de la sécrétion d'enzymes protéolytiques.

L'invasion se développe de façon centrifuge.

L'invasion se traduit dans les épithéliums par une effraction de la membrane basale et l'envahissement du tissu conjonctif. C'est lors de cette extension dans le tissu conjonctif que les cellules cancéreuses vont arriver au contact des vaisseaux sanguins et lymphatiques. L'effraction des vaisseaux va permettre le départ de cellules malignes dans la circulation et favoriser ainsi la dissémination. Les cellules pénètrent aisément dans les capillaires lymphatiques et sanguins, plus difficilement dans les veines. L'effraction d'une paroi artérielle est exceptionnelle en raison de la résistance des limitantes élastiques. La destruction des basales, le caractère invasif du cancer et l'existence d'embolies vasculaires néoplasiques représentent des arguments morphologiques fondamentaux et formels qui permettent d'affirmer la malignité d'une tumeur.

3. DISSÉMINATION CANCÉREUSE :

3.1 DÉFINITION :

La dissémination cancéreuse succède à la phase locale. Au cours de cette dissémination, les cellules cancéreuses arrivent au contact des vaisseaux, les détruisent et circulent alors dans le sang ou la lymphe. Cette circulation est à l'origine des métastases.

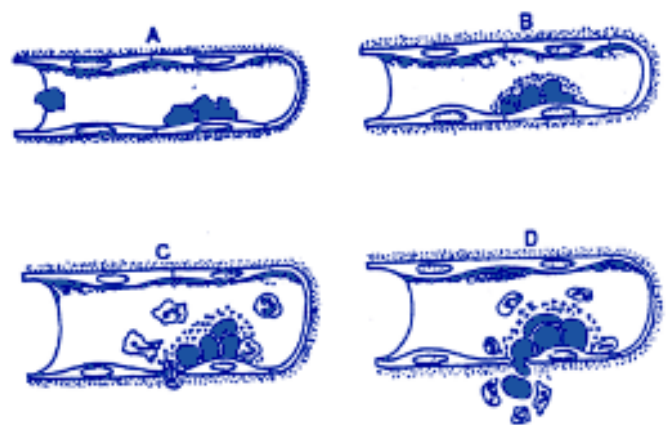


Figure 4 : Coupe sagittale d'un vaisseau montrant le cheminement des cellules cancéreuses

Une **métastase cancéreuse** représente le développement en d'autres points de l'organisme, à distance du foyer initial, d'autres tumeurs (appelés tumeurs secondaires). Elle change radicalement le pronostic de la maladie cancéreuse.

Tous les cancers peuvent donner des métastases à l'exception des cancers du système nerveux central qui ne disséminent pas au reste de l'organisme, sauf exception. Il existe deux principales voies de dissémination : la voie **lymphatique** et la voie **sanguine** ou **hématogène**.

Le type histologique et le siège de la tumeur interviennent dans le type de dissémination métastatique. Une règle générale est valable dans la majorité des cas :

- Les **sarcomes** donnent des métastases **hématogènes** et rarement des métastases par voie lymphatique.
- Les **carcinomes** donnent des métastases par voie **lymphatique**, plus rarement par voie hématogène. Les métastases hématogènes sont généralement tardives. Mais, des exceptions existent : Exemple : l'adénocarcinome du rein donne rarement des métastases ganglionnaires et à l'opposé le synoviosarcome donne fréquemment des métastases ganglionnaires.

3.2. PHYSIOPATHOLOGIE DES MÉTASTASES :

La dissémination métastatique des cellules tumorales implique que celles-ci ont acquis plusieurs propriétés : **motilité, pouvoir d'invasion et capacité de survie** avec **multiplication** dans le site métastatique. Elle se déroule schématiquement en trois étapes :

A. L'INVASION DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE :

Les tissus sont organisés en multiples compartiments séparés par deux types de matrices extracellulaires : des membranes basales et du tissu conjonctif interstitiel qui sont composés par du collagène, des glycoprotéines et des protéoglycans.

Une cellule carcinomateuse pour atteindre la circulation doit franchir la membrane basale, traverser le tissu conjonctif interstitiel et gagner la lumière vasculaire en pénétrant la membrane basale vasculaire.

Ce processus invasif est un phénomène actif qui se déroule selon les étapes suivantes :

- perte de la cohésion cellulaire qui permet aux cellules tumorales de se détacher les unes des autres.
- attachement aux composants de la matrice extracellulaire
- dégradation de la matrice extracellulaire par des enzymes protéolytiques (collagénase, cathepsine D)
- migration des cellules tumorales

B. LA DISSÉMINATION VASCULAIRE :

Une fois dans la circulation, les cellules tumorales sont vulnérables, car confrontées aux mécanismes de défense immune. C'est pourquoi les cellules ont tendance à s'agglutiner les unes aux autres par l'effet de leur reconnaissance d'homologie et l'action des éléments figurés du sang, particulièrement les plaquettes. Les cellules tumorales doivent adhérer aux cellules endothéliales et franchir cette barrière endothéliale. Ce tropisme se fait sous l'effet de substances chimiotactiques.

C. LE HOMING TUMORAL

C'est la capacité des cellules tumorales de s'établir dans le site secondaire. En effet, une fois le compartiment extra vasculaire atteint, les cellules tumorales doivent survivre dans ce nouveau milieu et se multiplier. Certaines cellules continuent d'être en cycle cellulaire, ce qui va favoriser le développement de la métastase. Certaines entrent en phase G0, pour une durée variable, ce qui explique l'apparition de métastases tardives. D'autres cellules sont exclues du cycle cellulaire par apoptose, par l'action de leur propre génome, ou par mort cellulaire sous l'effet de facteurs extrinsèques.

3.3. HISTOPATHOLOGIE DES MÉTASTASES :

En général, l'image histologique d'une métastase est proche de celle de la tumeur primitive. Cette règle comporte des exceptions et la métastase peut être **plus différenciée** que la tumeur primitive ou encore **moins différenciée**. C'est la ressemblance entre la métastase et la tumeur primitive à la fois morphologique et immunohistochimique qui permet parfois à l'anatomopathologiste d'indiquer le siège primitif d'un cancer révélé par une métastase.

3.4 TOPOGRAPHIE DES MÉTASTASES :

- MÉTASTASES GANGLIONNAIRES :

Les cellules néoplasiques qui s'échappent à partir d'une tumeur vont généralement respecter l'anatomie des voies lymphatiques. Ainsi, elles colonisent les ganglions qui drainent la lymphe du territoire où se trouve la tumeur, puis le relais ganglionnaire suivant sera atteint, et éventuellement le canal thoracique qui déversera les cellules tumorales dans la circulation cave.

Il peut arriver que les cellules néoplasiques passent à travers un ganglion sans s'y arrêter et colonisent un ganglion situé plus loin.

Lorsque l'extension de la tumeur se limite à une extension ganglionnaire régionale, le cancer est encore curable par une **thérapeutique locorégionale** (chirurgie et/ou radiothérapie).

Macroscopiquement, les ganglions métastatiques sont typiquement augmentés de volume, durs et éventuellement fixés. Cette règle comporte de nombreuses exceptions :

- Un ganglion volumineux dans le territoire de drainage d'un cancer peut ne pas être métastatique. L'augmentation de volume est alors due à une réaction inflammatoire liée à une tumeur surinfectée.
- A l'inverse, un ganglion très petit, non palpable peut être métastatique. C'est pour cette raison qu'il faut faire l'examen histologique systématique des ganglions sur les pièces opératoires de chirurgie carcinologique.

Un curage ganglionnaire (prélèvement des ganglions) est un acte chirurgical fréquent et obligatoire pour les carcinomes étant donné leur lymphotropisme.

La technique dite du « ganglion sentinelle » a pour but d'éviter au patient un curage complet, et consiste en un prélèvement limité au premier ou aux tous premiers ganglions situés sur le relais ganglionnaire, à condition que celui-ci ou ceux-ci ne soient pas envahis, selon le postulat que les suivants ne le seront pas.

- MÉTASTASES LYMPHATIQUES EXTRAGANGLIONNAIRES :

Des cellules cancéreuses peuvent s'arrêter dans les vaisseaux lymphatiques à distance des ganglions et proliférer sur place jusqu'à injecter le réseau lymphatique : c'est la lymphangite néoplasique ou carcinomateuse qui s'observe au niveau de la plèvre, du péritoine, du poumon et du foie. Lorsqu'elle survient au niveau de la plèvre ou du péritoine, elle s'accompagne d'épanchements (pleurésie et ascite) dans lesquels on peut retrouver les cellules tumorales.

Macroscopiquement, la lymphangite néoplasique réalise un fin réseau blanchâtre anastomosé.

- MÉTASTASES PAR DISSÉMINATION SANGUINE OU HÉMATOGÈNE :

La dissémination hématogène se rencontre avant tout dans les sarcomes, mais se voit également dans les carcinomes (40 % des carcinomes colorectaux, 70 % des carcinomes broncho-pulmonaires, 80 % des cancers gastriques).

Les métastases hématogènes sont dues à la prolifération de cellules néoplasiques bloquées dans le filtre capillaire qui fait suite au point de départ de ces cellules. Certains organes filtres paraissent impropres à la colonisation néoplasique (exemple : le rein et la rate); alors que d'autres sont fréquemment le siège de métastases (exemple : le poumon et le foie).

Les métastases spléniques sont rares, probablement en raison de l'intense activité des macrophages spléniques qui seraient capables de détruire les cellules tumorales. Les métastases apparaissent à des moments très variables au cours de l'évolution d'un cancer. Elles peuvent :

- être **révélatrices** du cancer primitif
- être **contemporaines** du cancer primitif et découvertes au cours du bilan d'extension initial
- survenir **au cours de l'évolution** de la maladie

Les voies de migration sanguine des cellules néoplasiques sont multiples :

- **Migration par voie portale** : Les cancers digestifs coliques par exemple, envoient surtout des cellules dans les veines de la paroi digestive. Ces cellules colonisent le foie pour donner des métastases hépatiques. Celles-ci peuvent à leur tour envoyer des cellules vers le poumon.
- **Migration par voie cave** : Le carcinome du rein, dont les métastases sont presque exclusivement hématogènes, peut donner dans la veine rénale un véritable bourgeon tumoral (thrombus néoplasique) dont la fragmentation va libérer des cellules qui s'arrêteront dans le poumon.
- **Migration par les veines pulmonaires** : Les cellules néoplasiques qui migrent par cette voie traversent le cœur et repartent par l'aorte pour se disperser dans tout l'organisme. Les cancers bronchiques peuvent donner ainsi des métastases disséminées hépatiques, osseuses, cérébrales, cutanées.

4. GRADES ET STADES EN CANCÉROLOGIE

4.1. GRADE HISOLOGIQUE D'UN CANCER :

Le grade d'un cancer est basé sur la différenciation des cellules tumorales, l'importance des anomalies cytonucléaires, le nombre et la qualité des mitoses et la nécrose tumorale.

L'établissement d'un grade est fait dans un but pronostique, mais ne constitue pas le seul paramètre influençant l'évolution d'une tumeur maligne.

Exemples : Le grade SBR de Scarff-Bloom et Richardson pour le cancer du sein et le grade de Gleason pour le cancer de la prostate.

D'une façon générale, les tumeurs de faible grade ont un meilleur pronostic.

4.2. STADE CLINIQUE D'U CANCER :

L'appréciation du stade d'un cancer est basée sur la taille de la tumeur primitive et son extension à distance jugée

sur la présence ou non d'adénopathies et la présence ou non de métastases.

Le système le plus utilisé est le code TNM.

Trois éléments définissent le code TNM :

T = définit les caractères cliniques de la **tumeur** (volume, fixation au plan de voisinage lorsque la tumeur est palpable, extension locale).

Le codage va de T1 à T4 depuis les plus petites tumeurs au plus volumineuses, aux plus adhérentes et aux plus étendues.

T0 veut dire que la tumeur primitive n'a pas été décelée, Tx qu'elle est connue, mais ne peut être classée et Tis que c'est un carcinome in situ.

N = définit l'extension **ganglionnaire** décelable cliniquement : La présence de ganglion est codée de N1 à N4.

N0 indique l'absence de ganglion palpable, Nx qu'il est difficile de préciser l'état des ganglions.

M = définit l'existence de **métastases** découvertes à l'examen clinique et radiologique : M0 signifie qu'il n'y a pas de métastase, M1 leur présence.

Lorsque la stratégie thérapeutique inclut une intervention chirurgicale, on peut établir un nouveau stade pTNM (TNM post chirurgical ou anatomopathologique , p pour pathology).

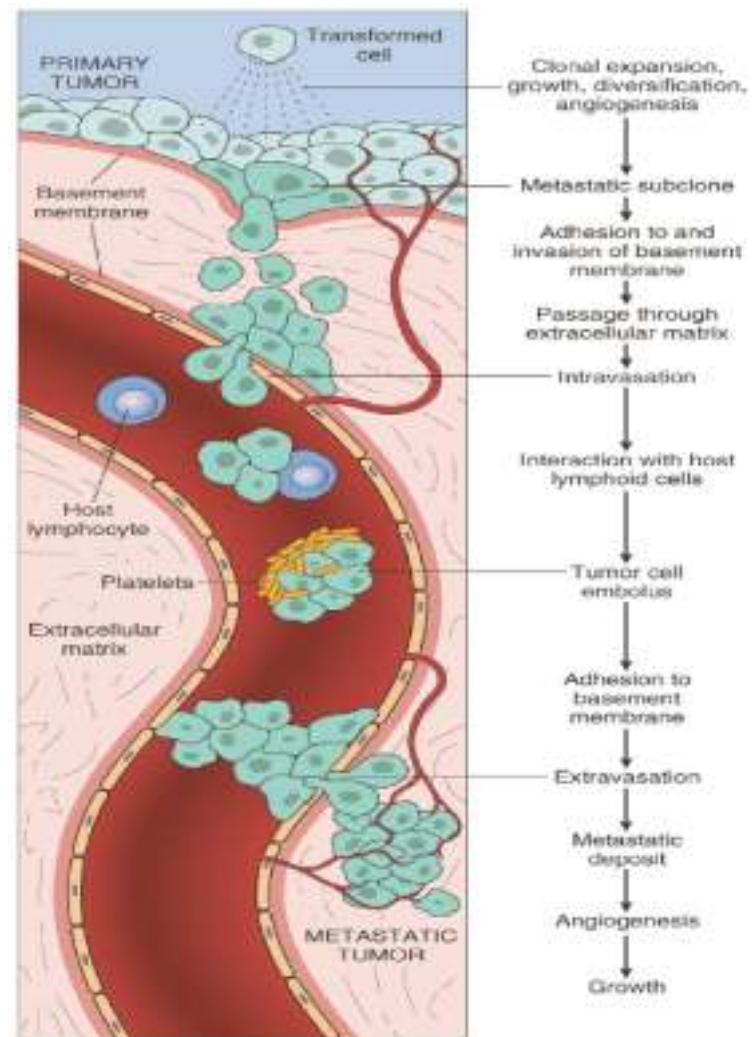


Figure 6 : diagramme récapitulatif de la croissance tumorale

TESTS D'ÉVALUATION

Question 1 On peut employer comme synonyme de carcinome in situ :

- | | |
|---------------------------|-------------------------------|
| 1 - Carcinome métastaté | 2 - Carcinome intraépithélial |
| 3 - Carcinome superficiel | 4 - Carcinome stade 0 |
- Compléments corrects :
- | | |
|--------------|---------|
| A - 1,2, 3 | B - 1,3 |
| C - 2,4 | D - 4 |
| E - 1,2, 3,4 | |

Question 2

Parmi les caractères histologiques suivants, indiquez celui ou ceux qui est ou sont incompatibles avec le diagnostic de carcinome intraépithélial :

- | | |
|-----------------------|---------------------------------|
| 1 - Mitoses atypiques | 2 - Métastase ganglionnaire |
| 3 - Anisocaryose | 4 - Franchissement de la basale |
- Compléments corrects :
- | | |
|--------------|---------|
| A - 1,2, 3 | B - 1,3 |
| C - 2,4 | D - 4 |
| E - 1,2, 3,4 | |

Question 3 Quelle est la lésion qui définit le caractère envahissant d'un carcinome d'un revêtement malpighien ?

- | | |
|--|-----------------------------|
| A - Anomalies cytonucléaires | B - Foyers de nécrose |
| C - Rupture de la membrane basale | D - Nombre élevé de mitoses |
| E - Présence de cellules indifférenciées | |

Question 4 Dans la dissémination des carcinomes épidermoïdes, quelle est la voie la plus fréquemment utilisée par les cellules néoplasiques ?

- | | |
|-----------------------------------|-----------------|
| A - Veineuse | B - Artérielle |
| C - Lymphatique | D - Périnerveux |
| E - Tissu conjonctif interstitiel | |

Question 5 On décèle, sur une ponction biopsie hépatique, la métastase d'un carcinome épidermoïde ; parmi les organes suivants, lequel est le siège le plus probable de la tumeur primitive ?

- | | |
|-------------|--------------|
| A - Estomac | B - Pancréas |
| C - Poumon | E - Thyroïde |
| D - Colon | |

Question 6 La dysplasie modérée d'un épithélium de revêtement :

- | | |
|--|---------------------------------------|
| A- Peut s'observer sur une biopsie gastrique | B- Peut être une lésion précancéreuse |
| C- Se traduit par des anomalies cytologiques | D- Est une malformation congénitale |

Question 6 : RÉPONSE A, B, C
Question 5 : RÉPONSE C
Question 4 : RÉPONSE C

Question 3 : RÉPONSE C
Question 2 : RÉPONSE C
Question 1 : RÉPONSE C

RÉPONSES

PCEM2

THÈME XVI

TOME 2

HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE

LE SYSTÈME LYMPHOÏDE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Citer les différents organes lymphoïdes centraux et périphériques
- 2- Décrire la structure histologique de la moelle osseuse
- 3- Préciser la différence entre « moelle rouge » et « moelle jaune »
- 4- Définir le terme « thymus » et préciser sa localisation
- 5- Décrire la structure histologique du thymus
- 6- Décrire la barrière hémato-thymique et en déduire la signification biologique.
- 7- Décrire le cycle de maturation des lymphocytes médullaires en lymphocytes T à travers la corticale et la médullaire thymiques
- 8- Préciser l'évolution du thymus à travers l'âge de l'individu
- 9- Définir le terme « ganglions lymphatiques » et préciser leurs sièges
- 10- Décrire la structure histologique du ganglion lymphatique
- 11- Préciser les rôles d'un ganglion lymphatique
- 12- Définir le terme « rate » et préciser son siège
- 13- Décrire la structure histologique de la rate
- 14- Décrire l'architecture vasculaire de la rate
- 15- Préciser les fonctions de la rate

PLAN

1. INTRODUCTION.

2. LA MOELLE OSSEUSE

- 2.1 Localisation
- 2.2 Développement
- 2.3 Structure
- 2.4 Vascularisation
- 2.5 Histophysiologie

3. LE THYMUS.

- 3.1. Embryogenèse
- 3.2. Anatomie
- 3.3. Organisation histologique
- 3.4. Constituants cellulaires
- 3.5. Histophysiologie thymique
- 3.6. Vascularisation
- 3.7. Évolution du thymus

4. LES GANGLIONS

- 4.1. Microanatomie
- 4.2. Trame conjonctive
- 4.3. Centres germinatifs
- 4.4. Cortex profond
- 4.5. Sinus du ganglion

4.6. Vascularisation

4.7. Fonction des ganglions

- 4.7.1. Filtration
- 4.7.2. Ganglion et réponse immunitaire

5. LA RATE

5.1. Anatomie

5.2. Microanatomie

- 5.2.1. Pulpes
- 5.2.2. Capsule et septa
- 5.2.3. Pulpe blanche
- 5.2.4. Pulpe rouge

5.3. Vascularisation

- 5.3.1. Réseau artériel
 - 5.3.1.1. Artères septales
 - 5.3.1.2. Artères centrales
 - 5.3.1.3. Artères pénicillées
- 5.3.2. Sinusoides de la rate

5.4. Fonctions de la rate

- 5.4.1. Filtration
- 5.4.2. Destruction des globules rouges âgés
- 5.4.3. Fonction immunitaire

6. LE TISSU LYMPHOÏDE ANNEXÉ AUX MUQUEUSES

1. INTRODUCTION

Le **système lymphoïde** est l'ensemble des cellules capables d'identifier une molécule ou un organisme vivant comme « **étranger** » (antigène) et de mettre en œuvre différents mécanismes capables de **le détruire** ou **d'inhiber son action**.

Les cellules fondamentales du système lymphoïde sont les **lymphocytes**, ils sont répartis dans l'organisme de différentes façons. Ils peuvent être dispersés, groupés dans des nodules lymphoïdes ou encore rassemblés dans des organes individualisés.

Les lymphocytes comprennent deux groupes différents, les lymphocytes B et les lymphocytes T auxquels correspondent respectivement l'immunité humorale et l'immunité cellulaire.

D'autres types cellulaires coopèrent avec les lymphocytes dans l'identification ou la destruction des antigènes : les mastocytes, polynucléaires, macrophages.....

Les organes lymphoïdes sont classés

- en **organes lymphoïdes centraux**, qui assurent la multiplication et la différenciation des cellules souches lymphoïdes et ce, indépendamment de tout contact antigénique : ce sont **la moelle osseuse** et **le thymus** ;

- et en organes lymphoïdes périphériques qui reçoivent des précédents par voie sanguine des cellules lymphoïdes différenciées. Ils sont généralement le siège de la réponse immune antigène dépendante. On peut les classer en trois catégories :

- o les ganglions lymphatiques
- o la rate
- o les structures lymphoïdes annexées aux muqueuses.

Ces organes sont partagés en zones thymo-dépendantes rassemblent les cellules responsables de l'immunité cellulaire ou **cellules T**. Les zones occupées par les **cellules B** interviennent dans l'immunité humorale.

2. LA MOELLE OSSEUSE

2.1 LOCALISATION

La moelle osseuse est un tissu hématopoïétique plus ou moins infiltré d'adipocytes qui est situé dans le canal médullaire des os longs et entre les travées osseuses de l'os spongieux des épiphyses des os courts et des os plats. Elle représente 4,6% du poids du corps. Dans les conditions normales, la moelle peut être rouge à cause de l'abondance de ses hématies ou jaune quand les adipocytes y sont devenus nombreux.

2.2 DÉVELOPPEMENT

La moelle osseuse se développe dans les ébauches osseuses à partir du 3^{ème} mois fœtal. Elle est d'abord entièrement rouge et le restera jusqu'à la naissance puis l'infiltration adipeuse apparaîtra progressivement dès la première enfance. Chez l'adulte, la **moelle rouge** se localise essentiellement dans les lacunes des os spongieux. Les autres compartiments sont occupés par la **moelle jaune** qui pourra se transformer en moelle rouge en cas de régénération sanguine.

2.3 STRUCTURE

La moelle osseuse comprend un stroma fibrocellulaire

et des cellules de l'hématopoïèse :

Le stroma fibrocellulaire est constitué d'un fin réseau de **fibres de réticuline** qui s'étendent de la paroi des vaisseaux jusqu'aux travées osseuses, de **cellules réticulaires fibroblastiques** de forme étoilée qui synthétisent le réseau réticulinique, d'**adipocytes** d'abondance variable selon les territoires et de **macrophages** (figure 1).

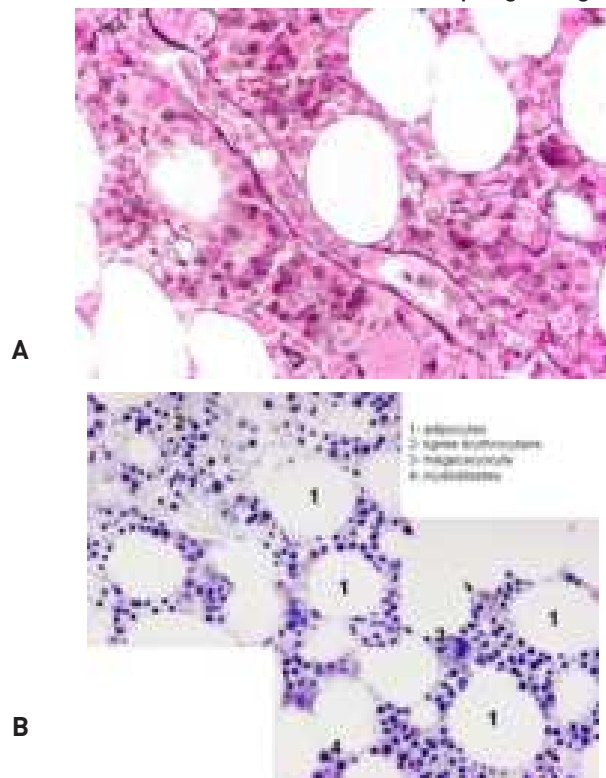


Figure 1 : A) coupe histologique de la moelle osseuse : mise en évidence du réseau réticulinique.

B) coupe histologique de la moelle osseuse : noter la présence des différentes lignées de l'hématopoïèse et de nombreux adipocytes.

2.4 VASCULARISATION

Les vaisseaux de la moelle osseuse sont en étroite connexion avec ceux de l'os qui l'abrite. La vascularisation artérielle est assurée par les **artères nourricières de l'os**.

Le réseau capillaire comprend des capillaires de type continu suivis de capillaires sinusoides discontinus sans lame basale. En raison de l'importance du réseau des capillaires sinusoides, la circulation sanguine dans la moelle osseuse est lente et s'effectue à faible pression. La moelle osseuse est dépourvue de vaisseaux lymphatiques.

2.5 HISTOPHYSIOLOGIE

Dès le 3^{ème} mois de la vie fœtale, la moelle osseuse participe à la formation des cellules sanguines en association avec le foie et la rate.

Après la naissance, elle assure seule l'hématopoïèse avec une collaboration du thymus pour la maturation des lymphocytes T.

La moelle osseuse assure aussi en synergie avec la rate la destruction des globules rouges vieillissants. Elle représente une réserve lipidique.

3. LE THYMUS

3.1. EMBRYOGENÈSE (Figure 1)

Le thymus se développe à partir de 2 ébauches : les 3^{èmes} poches branchiales endodermiques droite et gauche. Ces 2 ébauches migrent en direction caudale et médiane (entraînant avec eux les parathyroïdes inférieures) et se réunissent pour former un organe unique bilobé de situation médiastinale vers la 8^{ème} semaine.

Jusqu'à la fin du 2^{ème} mois de la vie intra-utérine, le thymus est formé par des cellules épithéliales d'origine endodermique; au cours des quelques semaines qui suivent, des structures mésenchymateuses et des cellules lymphoïdes le colonisent. A la fin du 3^{ème} mois, le thymus est relativement bien constitué.

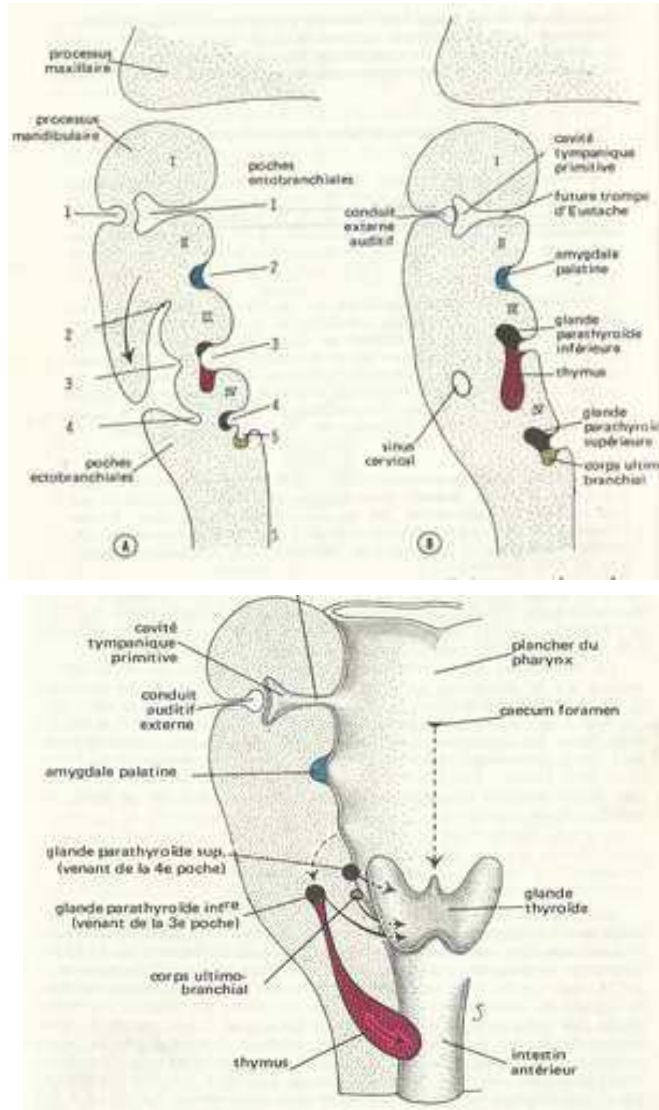


Figure 2 : embryogenèse thymique

3.2 ANATOMIE

Le thymus est un organe lymphoïde **central** responsable de l'immunité cellulaire. Le thymus est situé dans la partie antéro-supérieure du médiastin. Il est composé de deux lobes pyramidaux réunis par leur face interne, la base repose sur le péricarde et le sommet se prolonge dans la partie inférieure du cou. Sa consistance est molle et sa couleur grisâtre chez l'enfant, devient jaunâtre chez l'adulte parce que l'organe est progressivement infiltré de tissu adipeux.

3.3 ORGANISATION HISTOLOGIQUE

(Figures 2 et 3).

Chaque lobe est entouré d'une **capsule conjonctive vascularisée**. De la face interne de cette capsule partent des **septa conjonctifs** qui s'enfoncent plus ou moins profondément dans le parenchyme et le divisent en nombreux lobules parfois incomplètement délimités. Chaque lobule comprend une zone périphérique sombre, le **cortex (ou corticale)**, et une région centrale claire, la **médullaire** dans laquelle on distingue de petites formations : les **corpuscules de Hassal**.

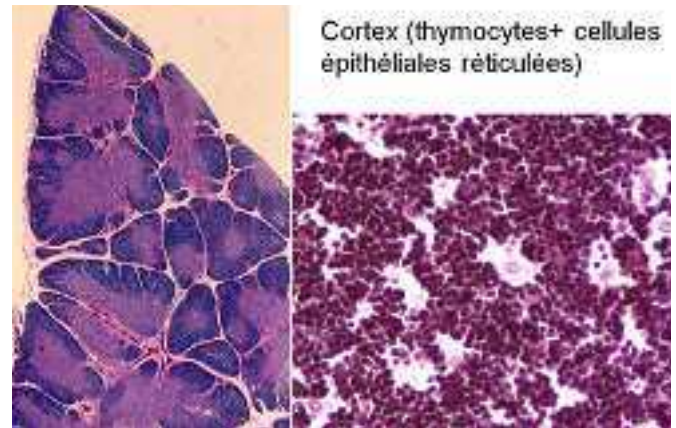


Figure 3 : Coupe histologique du thymus d'un nouveau né (faible grossissement). Élément encerclé à gauche : Lobule thymique. A droite : la corticale au fort grossissement. Élément encerclé à droite : cellule épithéliale réticulée.

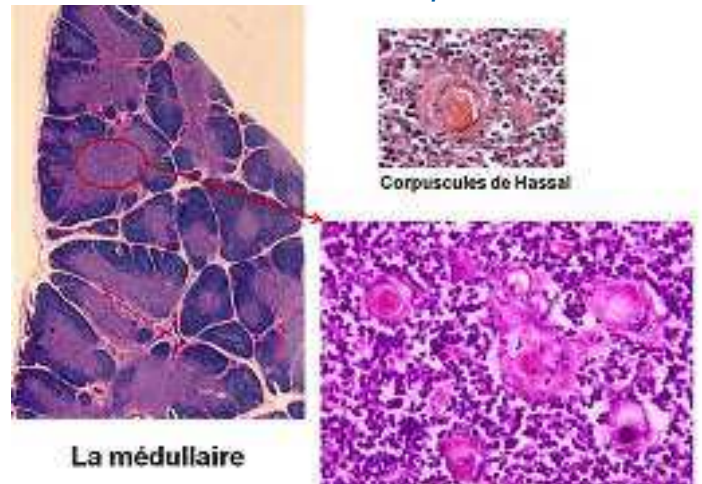


Figure 4 : Partie d'un lobule thymique montrant la médullaire et un corpuscule de Hassal.

LA CORTICALE :

Elle est constituée essentiellement de cellules lymphoïdes thymiques appelées thymocytes. La majorité de ces cellules présente l'aspect de petits lymphocytes, la forte densité en cellules est à l'origine de l'aspect très coloré (sombre) du cortex. On peut observer des mitoses. La corticale comprend aussi **des cellules épithéliales réticulées** disposées en réseau de texture lâche. Ces cellules sont de grande taille, pourvues d'un volumineux noyau nucléolé et d'un cytoplasme abondant faiblement coloré et aux limites imprécises.

La limite entre la corticale et la médullaire est assez nette mais n'est pas marquée par une structure particulière.

LA MÉDULLAIRE :

Elle est constituée par les mêmes éléments lymphocytaires et épithéliaux que ceux de la corticale ; cependant la proportion des cellules épithéliales est nettement plus importante et les thymocytes y sont moins nombreux, c'est ce qui confère à la médullaire un aspect plus clair que la corticale.

3.4. LES CONSTITUANTS CELLULAIRES

La trame du lobule est un réseau de **cellules réticulo épithéliales étoilées**, attachées les unes aux autres au niveau de leurs prolongements par des desmosomes. Les mailles de ce réseau sont larges dans le cortex et plus étroites dans la médullaire (Figures 5 et 6). En périphérie, une assise continue de cellules aplaties doublée par une lame basale, sépare le tissu conjonctif (de la capsule, des **septa** et des espaces périvasculaires) des lobules thymiques. Autour des capillaires, cet « épithélium périvasculaire » forme avec l'endothélium continu une **barrière hémato thymique** isolant les thymocytes corticaux en maturation de tout contact antigénique. Les cellules réticulo épithéliales se reconnaissent grâce à leur **noyau volumineux et pâle** qui contraste avec les petits noyaux denses des thymocytes. L'organisation en réseau n'est pas visible en microscopie optique.

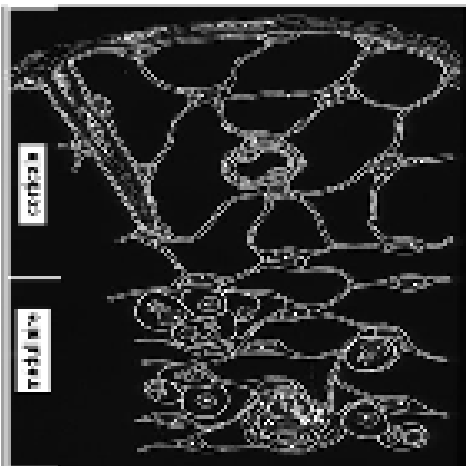


Figure 5 : Trame réticulo-épithéliale

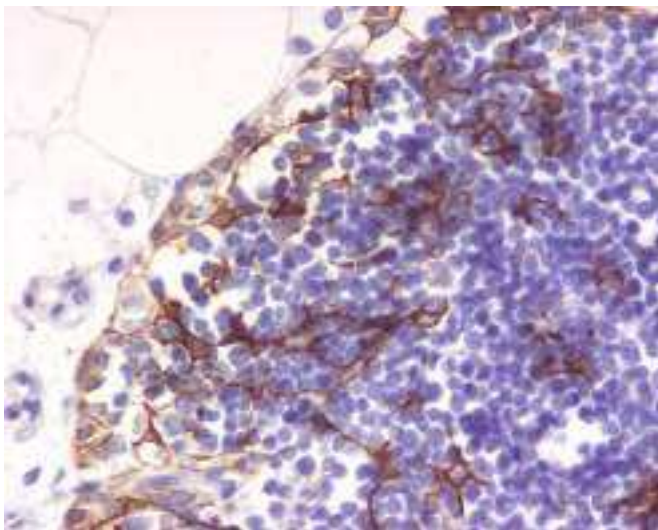


Figure 6 : cellules réticulo épithéliales et thymocytes

D'autres cellules épithéliales, de forme généralement arrondie, se trouvent dans les mailles du réseau **médullaire**. Les **cellules épithéliales globuleuses** possèdent

un grand noyau pâle, identique à celui des cellules étoilées corticales. Mais leurs vésicules cytoplasmiques ont une localisation, une structure et un contenu différents. Ces vésicules sont nombreuses et groupées dans la région juxtanucléaire, repoussant le noyau en position excentrique. Elles contiennent un matériel amorphe de densité variable. Les cellules globuleuses sont limitées par une membrane simple dont naissent des microvillosités et parfois des cils qui se projettent dans la lumière. Certaines cellules sont **plurinucléées**

Les cellules étoilées médullaires s'associent parfois en **couches concentriques imbriquées** les unes dans les autres. Au centre de ces associations se trouvent des débris cellulaires et des lamelles cytoplasmiques kératinisées. Chacune de ces associations représente un **corpuscule de Hassal**, caractéristique de la médullaire (figure 7).

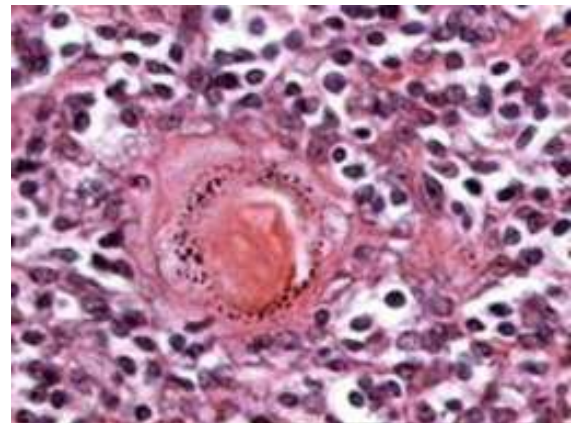


Figure 7 : corpuscule de Hassal

Les **mailles corticales** contiennent surtout des petits lymphocytes, appelés **thymocytes**, et quelques macrophages. Les **mailles médullaires** abritent une population beaucoup plus **polymorphe**, comprenant des thymocytes, des cellules épithéliales globuleuses, des macrophages et quelques rares granulocytes. En résumé, le thymus est comparable à une éponge épithéliale remplie principalement de thymocytes.

3.5. HISTOPHYSIOLOGIE THYMIQUE

Les cellules étoilées réticulo épithéliales ont un **rôle de soutien** car elles forment la charpente permanente de l'organe. D'autre part, les cellules étoilées corticales et les cellules globuleuses médullaires assurent le **microenvironnement** nécessaire à la multiplication, à la différenciation et à l'acquisition de la compétence immunitaire des lymphocytes T. Les cellules étoilées corticales entourent de leur prolongements les lymphocytes créant ce microenvironnement, on les appelle souvent des **cellules «nurses»**. On ne connaît pas le mécanisme exact par lequel les cellules épithéliales s'acquittent de ces tâches, mais il est certain qu'il implique l'action de cytokines sécrétées localement et d'hormones. Quatre facteurs d'origine thymique ont déjà été isolés : **la thymosine, la thymopoiétine, thymuline et le facteur thymique humoral**. Ce sont des substances peptidiques dont l'administration à des animaux privés de thymus dès la naissance produit des effets superposables à ceux résultant de la greffe de l'organe entier.

Les **lymphocytes thymiques** dérivent de lymphoblastes

originaires de la moelle osseuse. Les lymphoblastes, qui constituent la population lymphoïde «pré-thymique», gagnent le thymus par voie sanguine et s'y accumulent dans la **région sous-capsulaire du cortex**. Les divisions successives des lymphoblastes donnent naissance aux petits thymocytes à noyau dense, qui, tout en se divisant à un rythme moindre, migrent dans la région profonde du cortex. Certains dégénèrent et sont phagocytés par les macrophages. Les lymphocytes ayant cessé leurs divisions, migrent dans la médulla thymique puis quittent le thymus en empruntant les veinules de la jonction cortico-médullaire pour coloniser les aires thymo-dépendantes des organes lymphoïdes périphériques. Les **macrophages** sont très nombreux. Leur aspect dépend essentiellement de leur état fonctionnel et de leur contenu. Ils interviennent dans l'élimination des cellules mortes. Les macrophages amassés autour des vaisseaux renforcent le contrôle exercé par la barrière hémato--thymique.

3.6. VASCULARISATION (Figures 8 et 9) :

La vascularisation artérielle du thymus suit la capsule puis les travées conjonctives grâce aux artères interlobulaires (A) qui cheminent dans les septa conjonctifs des lobes thymiques. Ces artères proviennent des artères mammaires internes et des artères thyroïdiennes inférieures. Elles donnent naissance aux artérioles intra-lobulaires (B) situées à la frontière cortico-médullaire. Celles-ci se ramifient en capillaires qui s'enfoncent dans le cortex thymique et forment des arcades périphériques anastomosées en un réseau cortical (C). Quelques capillaires quittent le cortex et sont drainés par les veines de la capsule conjonctive. Un petit nombre de capillaires irrigue la médulla (D). La majorité des capillaires sont récurrents et se dirigent vers la jonction cortico-médullaire où ils confluent en veinules post-capillaires (E) qui se réunissent en veines intramédullaires (F) pour quitter l'organe par les septa conjonctifs.

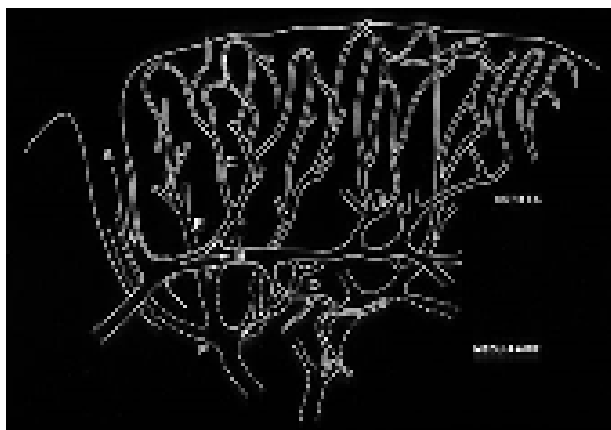


Figure 8 : La vascularisation thymique

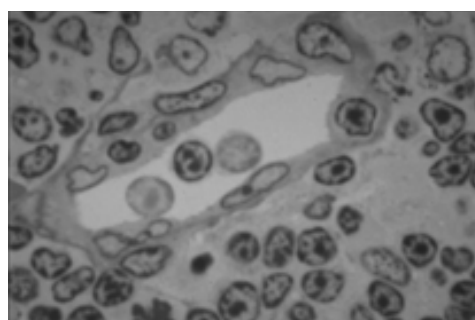


Figure 9 : veinule post-capillaire présentant un épithélium cubique et des lymphocytes entre les cellules endothéliales

3.7. ÉVOLUTION DU THYMUS (Figure 10)

Le thymus pèse 15g à la naissance, son développement est maximal à la puberté (40g), puis il subit une involution rapide (10g chez les sujets âgés). Des restes du tissu thymique persistent cependant jusqu'à un âge avancé. Donc la formation des lymphocytes T persiste pendant toute la vie, bien qu'à une vitesse réduite.

L'involution ou régression thymique est caractérisée par :

- un amincissement des corticales des lobules.
- un épaississement relatif des médullaires où apparaissent de nombreux et volumineux corpuscules de Hassal
- une infiltration adipeuse

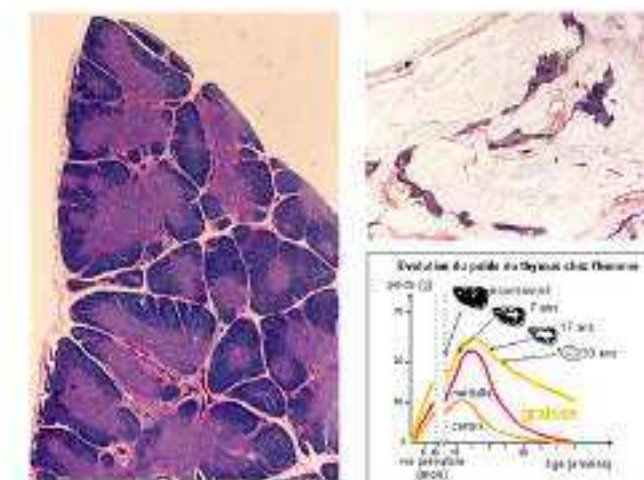


Figure 10 : thymus d'un enfant de deux ans à gauche et d'un sujet âgé à droite

De nombreux agents tels que **la dénutrition, les infections, l'irradiation** induisent une involution aiguë mais réversible du thymus. Elle est due à la **disparition des lymphocytes corticaux** qui deviennent pycnotiques et sont phagocytés par des macrophages. Dès que cesse la cause de cette involution accidentelle, le thymus régénère en quelques jours grâce aux lymphoblastes qui pénètrent dans le cortex.

4. LES GANGLIONS

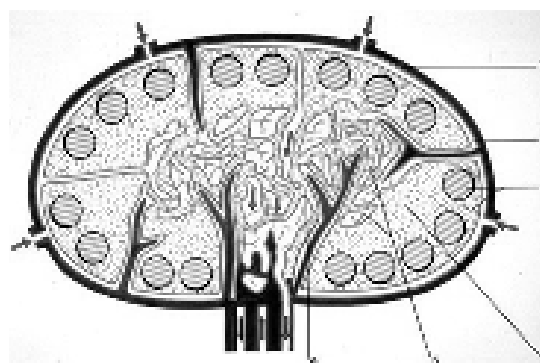


Figure 11 : Ganglion lymphatique la capsule fibreuse

(1), le sinus marginal sous-capsulaire (2), le cortex ganglionnaire externe et ses centres germinatifs (3), le cortex ganglionnaire interne traversé par des septa conjonctifs (4), la médulla du ganglion (5) et les prolongements médullaires du cortex (6).

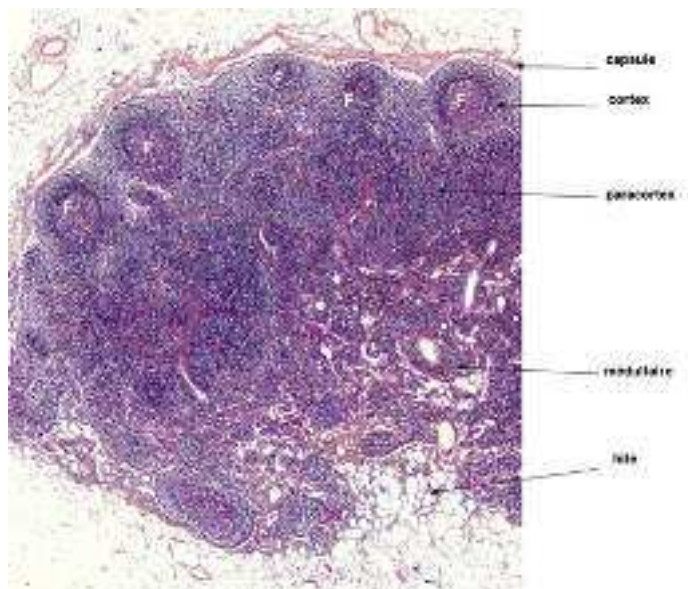


Figure 12 : coupe histologique d'un ganglion lymphatique

4.1 MICROANATOMIE

Les ganglions lymphatiques (Figures 11 et 12) sont de **petits organes ovoïdes** situés sur le trajet des voies lymphatiques. Ils sont parfois isolés, mais le plus souvent groupés là où confluent les lymphatiques d'un territoire. Les lymphatiques efférents et les vaisseaux sanguins, abordent ou quittent le ganglion au niveau du **hile**.

Il est enveloppé d'une **capsule fibreuse**, plus importante au niveau du hile. Plusieurs travées se détachent de la face interne de cette capsule et pénètrent dans la masse du ganglion. Dans cette préparation, elles sont rares et coupées transversalement. Le squelette du ganglion est un **tissu réticulé**. Celui-ci est infiltré de **lymphocytes**. Leur répartition inégale permet de distinguer deux régions. La périphérie ou **cortex ganglionnaire**, est une large bande lymphocytaire très dense et donc très colorée. Elle est subdivisée en deux parties : le **cortex externe** et le **cortex interne**. Dans le cortex externe, on observe des **centres germinatifs pâles** et de forme arrondie. Le cortex interne en est dépourvu. La partie centrale, ou **médullaire ganglionnaire** est beaucoup plus claire dans une préparation histologique courante parce qu'elle est surtout composée de larges espaces réticulés, les **sinus médullaires**...

Entre les sinus, se trouvent des expansions du cortex, les prolongements ou **cordons médullaires**, anastomosés en réseau. Il existe entre la capsule et le cortex ganglionnaire, un espace plus clair, le **sinus marginal ou sous-capsulaire**. Il communique avec les sinus médullaires par les sinus intermédiaires qui traversent le cortex.

L'importance relative du cortex et de la médullaire est très variable. Les ganglions mésentériques ou lombo-aortiques dont le volume est important ont une médullaire bien développée. Les ganglions jugulaires ont une médullaire peu importante.

4.2. TRAME CONJONCTIVE

La capsule est constituée de **tissu conjonctif dense** et elle est infiltrée de tissu adipeux près du hile. Le tissu conjonctif propre au ganglion est le **tissu réticulé** composé de **cellules réticulées** et de **fibres de réticuline**.

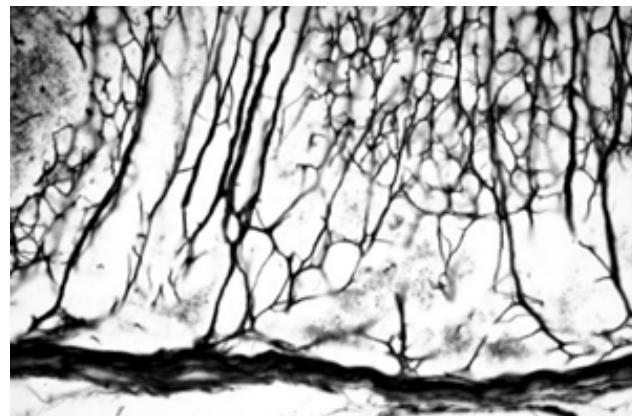


Figure 13 : Dans le sinus marginal, les fibres sont épaisses et peu nombreuses. Elles traversent le sinus et se prolongent dans la capsule, ancrant ainsi le squelette ganglionnaire au tissu fibreux qui enveloppe le ganglion. Dans la corticale, les centres germinatifs sont pratiquement dépourvus de réticuline. Dans leur périphérie, les fibres sont épaisses et concentriques. Plus en dehors, elles sont comparables aux fibres de la médullaire. Dans la médullaire, les fibres sont nombreuses et leur enchevêtrement produit de larges mailles.

Elle contient des vaisseaux et de rares fibres musculaires lisses autour des lymphatiques qui la traversent. Les travées qui en dépendent, cloisonnent incomplètement le parenchyme ganglionnaire et contiennent des fibres élastiques.

4.3. CENTRES GERMINATIFS

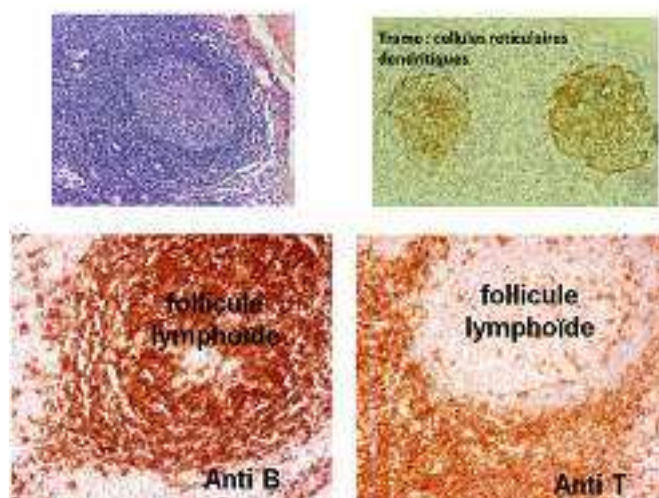


Figure 14 : Dans un centre germinatif actif, bien développé, on distingue un pôle plus clair (1), toujours orienté vers le sinus marginal, et un pôle plus sombre (2). Autour du centre germinatif, il existe une couronne de petits lymphocytes (3), très épaisse au pôle clair où elle forme une espèce de «coiffe». Le centre germinatif et la couronne de petits lymphocytes qui l'entourent sont encore décrits ensemble sous le nom de **follicule lymphoïde secondaire**. Les cellules lymphoïdes du centre et de la couronne appartiennent presque toutes à la lignée B.

Le cortex ganglionnaire est habituellement partagé en deux parties, l'une périphérique et l'autre profonde. Cette subdivision est purement **physiologique**, car il n'existe entre les deux régions aucune limite morphologique. La région périphérique contient les **centres germinatifs**. La région profonde est un tissu lymphoïde diffus...

La coiffe est composée de petits lymphocytes qui seraient des **cellules à mémoire B**. Celles-ci sont produites par prolifération clonale à partir des immunoblastes B du centre germinatif proprement dit. La coiffe contient aussi des **cellules dendritiques** qui sont cependant masquées par l'abondance des **petits lymphocytes** et donc invisibles dans cette préparation. Les cellules dendritiques sont aussi nombreuses dans la partie claire du centre germinatif. Entre ces cellules, on trouve surtout des petits lymphocytes, dont certains sont des lymphocytes T probablement auxiliaires, de rares macrophages et quelques immunoblastes. Il y a des **macrophages** aisément reconnaissables à leur cytoplasme chargé d'inclusions de phagocytose.

4.4. CORTEX PROFOND

La partie interne du cortex, sous les centres germinatifs, représente la zone thymodépendante du ganglion. Cette zone s'insinue parfois entre les centres germinatifs et peut même atteindre le sinus marginal. Elle est composée de nombreux **lymphocytes T** localisés dans les mailles du tissu réticulé. Elle doit son aspect diffus au fait que les immunoblastes T restent dispersés parmi les petits lymphocytes au lieu de se regrouper en nodules comme les immunoblastes B. La zone thymodépendante contient encore quelques macrophages et des cellules "à interdigitations" qui pour certains auteurs seraient les homologues des cellules dendritiques des centres germinatifs. Elle est enfin caractérisée par la présence des veinules post-capillaires.

4.5. SINUS DU GANGLION

Le tissu réticulé délimite les sinus du ganglion. Le **sinus marginal** est une fente entre la capsule fibreuse et le cortex ganglionnaire. Sa paroi externe est un **épithélium pavimenteux simple** en continuité avec l'endothélium des vaisseaux lymphatiques qui s'y déversent. Sa paroi interne est une lame de **cellules réticulées pavimenteuses**, percée de nombreux orifices qui permettent l'infiltration des éléments de la lymphe dans le cortex ganglionnaire. La lumière du sinus est cloisonnée par de nombreuses cellules réticulées attachées aux cellules des parois.

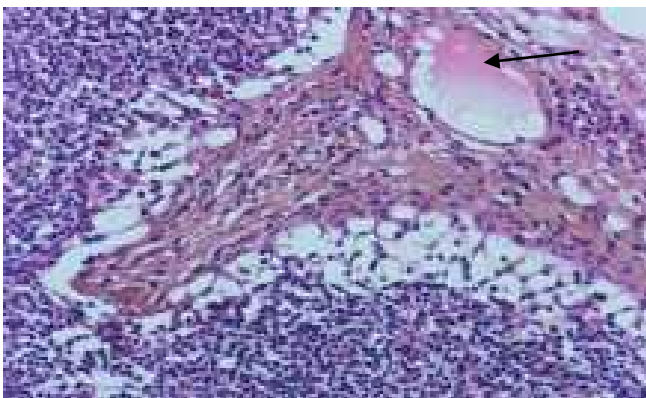


Figure 15: → Le sinus marginal (sous capsulaire) en microscopie optique

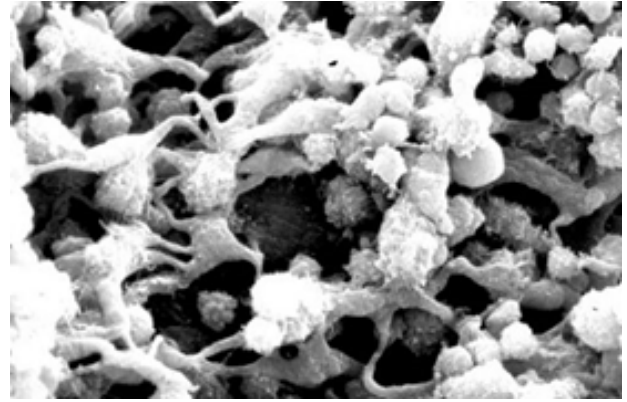


Figure 16 : Préparation en microscopie électronique à balayage. Les sinus médullaires sont délimités par des cellules réticulées aux multiples prolongements qui agissent comme des déflecteurs ralentissant considérablement le flux lymphatique. Ils forment un réseau complexe de cavités qui contiennent des cellules libres, lymphocytes, macrophages et granulocytes.

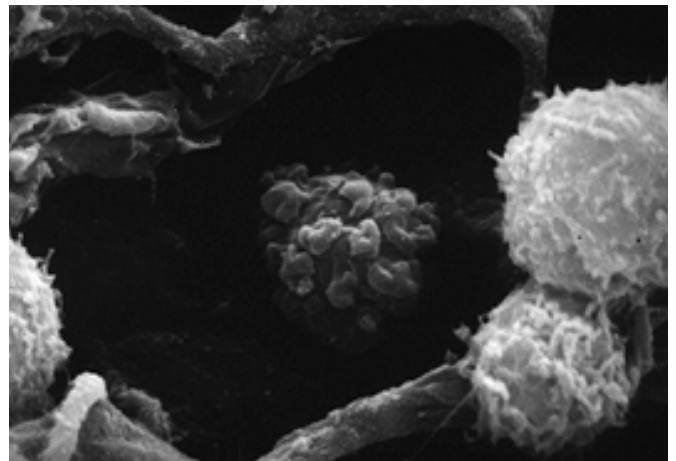


Figure 17 : Les macrophages se reconnaissent à leur noyau souvent excentrique, à leur membrane irrégulière mais surtout aux inclusions et vacuoles de leur cytoplasme. Les petites cellules sont des lymphocytes.

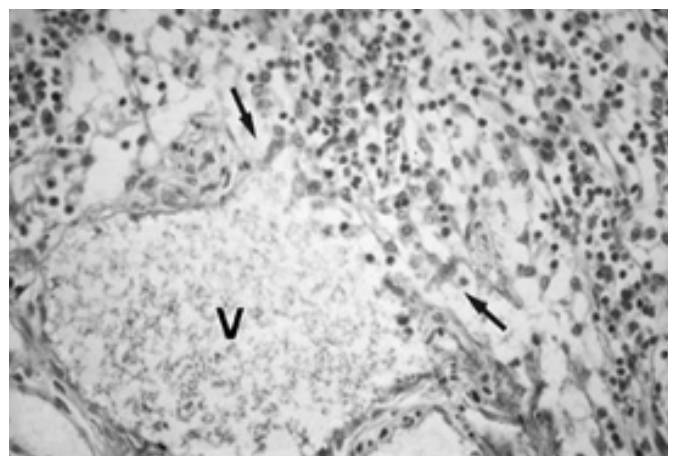


Figure 18 : Au niveau du hile ganglionnaire, les sinus médullaires communiquent directement avec le début des voies lymphatiques efférentes (V).

4.6. VASCULARISATION

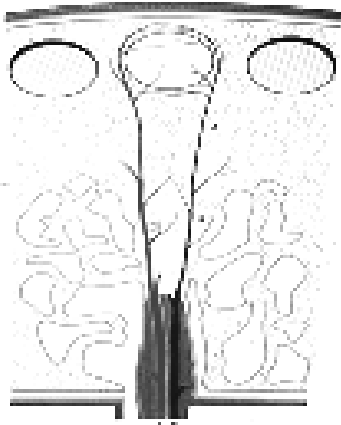


Figure 19 : La vascularisation d'un ganglion présente plusieurs particularités. Le sang artériel lui est fourni par une artère hilaire (1), qui se ramifie. Les artéριοles qui proviennent de ces ramifications (2) pénètrent dans les prolongements médullaires et fournissent un réseau capillaire diffus dans tout le cortex et concentrique autour des centres germinatifs. Quelques branches de ce réseau irriguent les centres germinatifs eux-mêmes. Les capillaires sont drainés par de courts segments veineux, les veinules post-capillaires situées dans le cortex profond (3). Celles-ci deviennent ensuite les veines des prolongements médullaires (4), puis les veines des septa conjonctifs qui confluent vers le hile (5).

La paroi de la veinule post-capillaire est formée de **cellules endothéliales** larges, presque cubiques et est infiltrée de lymphocytes. Les lymphocytes quitteraient la circulation sanguine à cet endroit électif. Pour d'autres au contraire, l'infiltration lymphocytaire traduirait la pénétration des lymphocytes ganglionnaires dans la lumière du vaisseau. Il est possible que les deux processus coexistent mais il est vraisemblable que dans ce cas, la récupération des lymphocytes à partir du sang l'emporte. La circulation sanguine intervient dans la recirculation des lymphocytes. En effet, la lymphe contient beaucoup plus de lymphocytes en sortant d'un ganglion qu'en y entrant. Ce supplément provient de deux sources. La plus importante (95 %) est la **circulation sanguine**. Les lymphocytes quitteraient le sang en traversant l'endothélium des veines post-capillaires. Le reste provient de **mitoses** au sein même du tissu lymphoïde.

La lymphe efférente d'un ganglion non stimulé contient, quasi exclusivement, des **lymphocytes T** qui proviennent de la région thymo-dépendante et forment le groupe des lymphocytes "recirculant". Les lymphocytes B de la région burso-dépendante sont moins mobiles et stagnent dans le ganglion...

4.7. FONCTION DES GANGLIONS

4.7.1. FILTRATION

La fonction du ganglion est double. Il **filtre la lymphe** qu'il reçoit et produit les **cellules immunitaires**. La lymphe drainée provient du liquide interstitiel.

La lymphe (Figure 11) amenée par les **lymphatiques afférents** est déversée dans le **sinus marginal**. Une partie traverse les **sinus intermédiaires** et aboutit au labyrinthe des **sinus médullaires** où la complexité même du trajet permet un brassage tel que chaque particule contenue dans la lymphe entre en contact avec les macrophages de

la région. Une autre partie de la lymphe profuse à travers la paroi du sinus marginal ou des sinus intermédiaires et diffuse lentement à travers le cortex ganglionnaire avant d'aboutir aux sinus médullaires. Ceux-ci confluent avec le sinus marginal du hile et forment à ce niveau un plexus de vaisseaux tortueux qui pénètrent dans la capsule et sont drainés par un **vaisseau lymphatique efférent**.

Le **filtre ganglionnaire** est efficace grâce à la présence de **macrophages** qui phagocytent les bactéries. La plupart de ces substances étrangères sont dégradées mais certaines, en particulier les substances minérales, ne le sont pas. Ainsi les poussières absorbées lors de la respiration, sont drainées par la lymphe pulmonaire vers les ganglions thoraciques, bien qu'une part importante soit éliminée par les expectorations.

Les ganglions sont disposés en **chaînes**. Une lymphe particulièrement chargée d'impuretés arrive totalement épurée au canal thoracique ou à la grande veine lymphatique droite après être passée par cette succession de filtres.

Le **rôle épurateur du ganglion** est à l'origine de sa deuxième fonction. En effet, de nombreuses substances filtrées sont antigéniques; elles sont phagocytées par les macrophages. Une partie forme des complexes antigène-anticorps qui sont retenus à la surface des cellules dendritiques et déclenchent alors une stimulation lymphocytaire. Le ganglion, organe lymphoïde périphérique, intervient dans l'immunité humorale et dans l'immunité cellulaire.

4.7.2. GANGLION ET RÉPONSE IMMUNITAIRE

Une immunisation à **médiation humorale** peut être obtenue par l'injection d'un antigène thymo--indépendant, par exemple un polysaccharide bactérien. Quelques heures après l'injection de l'antigène, les ganglions qui drainent le territoire où l'antigène est administré, gonflent suite à une **augmentation importante du flux sanguin par vasodilatation...**

Celle-ci est vraisemblablement déclenchée par des **médiateurs** libérés au cours de la réaction inflammatoire au lieu d'injection et qui atteignent le ganglion avec la lymphe afférente.

Les centres germinatifs prennent alors l'aspect typique décrit plus haut, aspect qu'ils conservent pendant quelques semaines, parfois même quelques mois, tant que dure la stimulation antigénique. Celle-ci est entretenue par les complexes antigène--anticorps fixés sur les prolongements des cellules dendritiques.

5. LA RATE

5.1. ANATOMIE

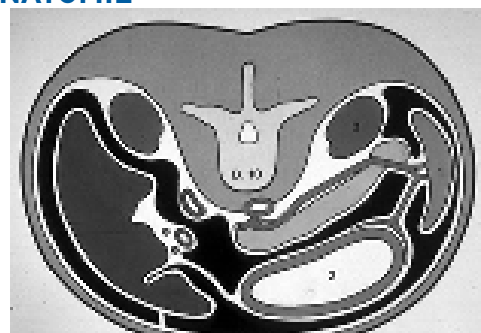


Figure 20 : La rate (1) est un organe ovoïde situé dans la loge splénique de l'hypochondre gauche.

Elle est entièrement enveloppée par le péritoine sauf au niveau de son bord interne ou hile qui donne insertion aux ligaments gastrosplénique et pancréatico-splénique. Par l'intermédiaire du péritoine, la rate est en rapport avec le diaphragme en haut et en arrière, l'estomac (2) en avant, l'angle colique gauche et le rein gauche (3) en bas. La taille de la rate est très variable. Normalement, ses diamètres ne dépassent pas 13 cm en longueur et 8 cm en largeur et elle ne déborde pas le rebord costal.

5.2. MICROANATOMIE

5.2.1. PULPES

Un examen microscopique à faible grossissement permet de préciser la nature des pulpes spléniques. La pulpe blanche comprend de nombreux amas lymphoïdes. La pulpe rouge est un réseau d'espaces entre les formations lymphoïdes. Chaque pulpe est composée de deux structures qui sont représentées dans la Figure 21. De la capsule splénique (1) naissent des travées importantes (2) qui cloisonnent incomplètement le parenchyme de l'organe. Dans ces travées se trouvent les gros vaisseaux.

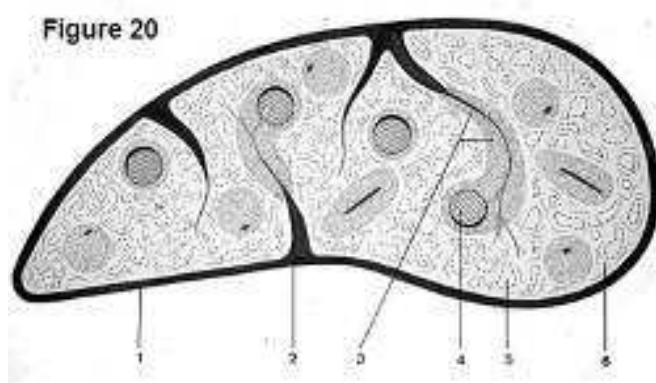


Figure 21 : La pulpe blanche est constituée de manchons périartériolaires (3) et de centres germinatifs (4). La pulpe rouge comprend de larges vaisseaux, les sinusoides veineux (5) et les cordons de Billroth (6) qui sont des espaces réticulaires entre les sinusoides veineux.

5.2.2. CAPSULE ET SEPTA

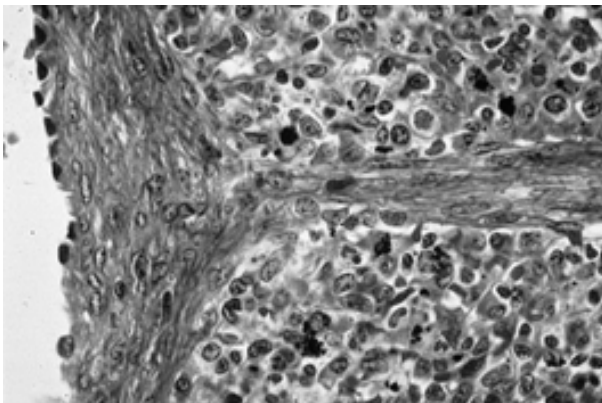


Figure 22 : La capsule splénique est épaisse et dense. Sa face externe est couverte par un mésothélium, le feuillet péritonéal viscéral. Les fibres musculaires lisses sont rares et la capsule est essentiellement conjonctive.

5.2.3. PULPE BLANCHE

Les manchons périartériolaires sont des amas de lymphocytes qui enveloppent de petites branches artérielles, les artères centrales ou nodulaires. Ces manchons sont rarement observés en coupe longitudinale. Ils le sont plus souvent en coupe transversale. C'est pour cette raison qu'ils ont été d'abord décrits comme des nodules, les nodules de Malpighi.



Figure 23 : Dans ces manchons, les nombreux petits et moyens lymphocytes sont emprisonnés dans les mailles de tissu réticulé. Les macrophages, les plasmocytes et les globules rouges sont rares. Comme dans le ganglion, les cellules réticulées forment autour du manchon une nappe cellulaire qui enveloppe étroitement la masse lymphoïde.

Etoile blanche : pulpe blanche

Etoile rouge : pulpe rouge

Répartis dans toute la rate mais toujours en rapport avec les manchons périartériolaires, les centres germinatifs ont la même fonction et le même aspect que dans les autres organes lymphoïdes.

On leur décrit donc une zone plus sombre, riche en immunoblastes, en macrophages et en mitoses. La zone plus claire est composée surtout de lymphocytes et de cellules dendritiques. Elle est enveloppée d'une coiffe très dense de petits lymphocytes.

5.2.4. PULPE ROUGE

Dans la pulpe rouge, les sinusoides veineux sont identifiables parce que ce sont de larges espaces vasculaires qui apparaissent plus clairs que les structures voisines. Ils contiennent de nombreux éléments sanguins et sont délimités par un endothélium discontinu.

Cette discontinuité est bien visible lorsque l'on peut examiner la face externe d'un sinusoides au microscope électronique à balayage. La paroi est percée d'orifices délimités par des cellules étoilées anastomosées entre elles. Grâce à ces orifices, la paroi du sinusoides est perméable à tous les éléments figurés du sang.

Les cordons de Billroth sont situés entre les sinusoides veineux et entre ceux-ci et les autres structures de la rate. Leurs mailles contiennent tous les éléments sanguins. Elles sont particulièrement riches en macrophages reconnaissables sans doute à leur taille, à l'excentricité de leur noyau ou à l'irrégularité de leurs contours, mais surtout à leurs vacuoles cytoplasmiques ou aux inclusions pigmentaires brunâtres.

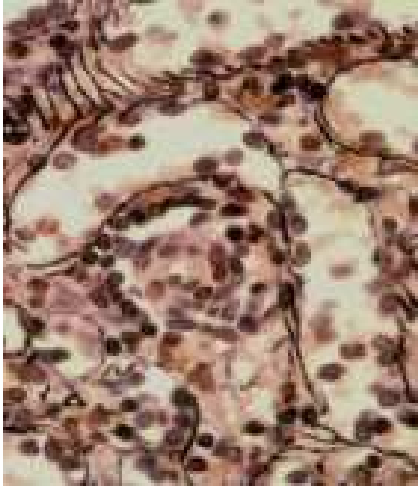


Figure 24: Ces mailles sont faites de cellules réticulées comme celles des sinus médullaires du ganglion. Cette image, prise au microscope électronique à balayage, montre comment ces cellules s'articulent pour former un véritable labyrinthe. Le squelette fibreux de sinusoides, coupées longitudinalement, apparaît comme une suite de points foncés, parce que les fibres de réticuline sont concentriques par rapport à la lumière du vaisseau.

5.3. VASCULARISATION

La vascularisation lymphatique de la rate n'est pas connue. Sa **vascularisation sanguine** est importante car c'est d'elle que dépendent en grande partie les fonctions spléniques. Une seule artère assure toute la vascularisation; c'est l'**artère splénique**, branche du tronc coeliaque qui aboutit au hile de l'organe et s'y divise en plusieurs branches. Le retour veineux est assuré par la **veine splénique** qui reçoit la petite veine mésentérique puis s'unit à la grande veine mésentérique derrière la tête du pancréas pour former la veine porte. Tout le sang en provenance de la rate est donc destiné au foie.

5.3.1. RÉSEAU ARTÉRIEL (Figure 25)

La **circulation intrasplénique** est complexe et toujours discutée. Chaque branche de l'**artère splénique** (1) se ramifie dans les **travées** (2). A chaque division, les artérioles diminuent de calibre et lorsque leur diamètre ne dépasse plus 0.2mm, elles quittent les travées. On les appelle dès lors les **artères centrales** (3) parce qu'elles sont immédiatement enveloppées par les manchons périartériolaires de la pulpe blanche. Ces artères centrales se ramifient un petit nombre de fois. Lorsque leur dia-

mètre est d'environ 50 microns, elles se divisent en un pinceau de petites branches, les **artères pénicillées** (4) qui quittent progressivement la pulpe blanche pour pénétrer dans la pulpe rouge. Elles donnent naissance à de **courts capillaires** (5). A partir d'ici les opinions divergent. Pour les tenants de la **circulation ouverte** (A), ces capillaires s'ouvrent dans les espaces réticulés des **cordons de Billroth** (6). Ceux-ci sont drainés par les **sinusoides** (7) qui s'unissent pour former les **veines septales** (8). Toutes convergent vers le hile où elles se jettent dans une branche de la **veine splénique** (9).

Pour les partisans de la **circulation fermée** (B), les capillaires des artères pénicillées ne s'ouvrent pas dans les espaces réticulés mais sont en continuité avec les sinusoides veineux. Les deux types de circulation pourraient coexister ou alterner selon l'état physiologique de la rate.

5.3.1.1. Artères septales

L'artère septale se reconnaît facilement. Sa lumière est délimitée par un **endothélium pavimenteux simple**.

5.3.1.2. Artères centrales

Les artères centrales sont **beaucoup plus petites**. L'endothélium est continu. La média musculuse est réduite. L'adventice est constituée uniquement des **lymphocytes** appartenant aux gaines périartériolaires.

5.3.1.3. Artères pénicillées

Les plus petites artères centrales se divisent en artères pénicillées. Les artères pénicillées sont **très petites**. Le diamètre de leur lumière n'excède pas celui d'un globule rouge. Leur média est réduite à une seule couche de muscle lisse et est parfois enveloppée d'une mince adventice conjonctive.

5.3.2. SINUSOIDES DE LA RATE

La transition entre les branches des artères pénicillées et le reste de la circulation est rarement observée; le choix entre la circulation ouverte et la circulation fermée est donc difficile, certaines images plaident cependant en faveur de la première.

Les sinusoides sont drainés par des veinules qui aboutissent aux **veines septales**. Celles-ci sont larges, souvent gorgées de sang. La lumière est délimitée par un endothélium. La média se confond avec le tissu de la travée dans laquelle elle se trouve. Cette travée contient des fibres **musculaires lisses** dont la disposition est **longitudinale**.

5.4. FONCTIONS DE LA RATE

5.4.1. FILTRATION

La rate est avant tout un **filtre** disposé sur la circulation artérielle. C'est aussi un **organe immunitaire périphérique**. Pendant la vie embryonnaire, elle est **hématopoïétique**. Elle est parfois considérée comme une réserve de globules rouges. La rate n'est pas indispensable. En cas de splénectomie, ses fonctions sont reprises par d'autres organes. Le filtre splénique agit au niveau de la circulation sanguine, de la même façon que les filtres ganglionnaires agissent au niveau de la circulation lymphatique.

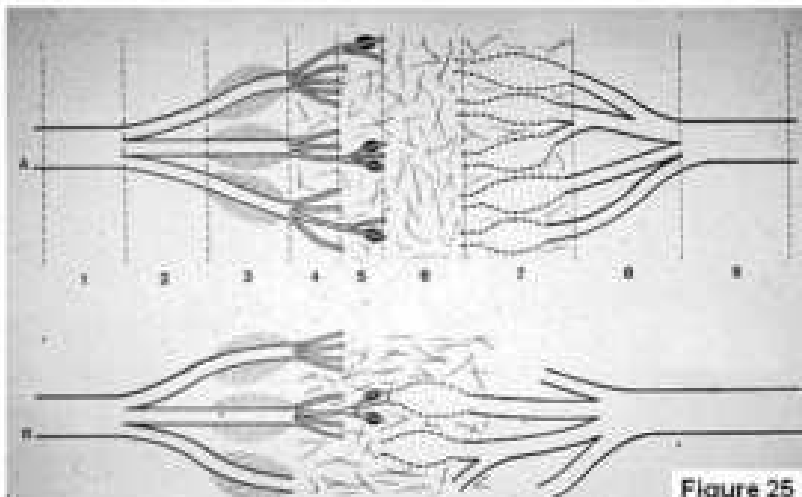


Figure 25

5.4.2. DESTRUCTION DES GLOBULES ROUGES ÂGÉS

Le rôle principal de cette filtration, et pratiquement le seul dans les conditions normales, est **l'élimination des globules rouges**. Cette élimination a lieu dans la **pulpe rouge**.

5.4.3. FONCTION IMMUNITAIRE

La fonction immunitaire de la rate est la même que celles des ganglions. Elle intervient donc dans **l'immunité humorale** et dans **l'immunité cellulaire**. Le siège de cette fonction est la **pulpe blanche**.

6. LE TISSU LYMPHOÏDE ANNEXÉ AUX MUQUEUSES (FIGURE 26)

En plus des ganglions et de la rate, il existe des **formations lymphoïdes périphériques** qui sont annexées aux muqueuses : digestive (figure 26 A), respiratoire (26 B et C) et génitale. Leurs cellules lymphoïdes sont disséminées ou agglomérées en nodules. Ces derniers peuvent se regrouper pour former de véritables organes immunitaires comme les **amygdales**, les **plaques de Peyer** et **l'appendice** (Voir thème 14).

Le chorion de la muqueuse digestive est particulièrement riche en **cellules lymphoïdes disséminées**.

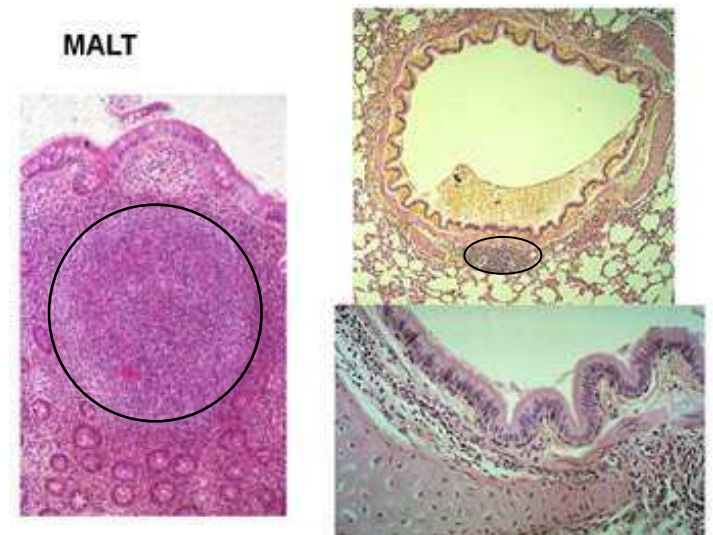


Figure 26 : coupes histologiques de tissu lymphoïde annexé aux muqueuses : A) Tube digestif. B et C) voies respiratoires respectivement intra et extra-pulmonaires

TESTS D'ÉVALUATION

A la naissance, certains bébés subissent des infections à répétition très graves. L'analyse de leur sang montre l'absence de certaines cellules sanguines. Suite à ce diagnostic, ces bébés sont placés dans une bulle stérile. Seule une greffe de moelle osseuse pourra remédier à leur problème. De même certains individus présentent une anomalie du thymus. Ces personnes sont incapables de se défendre contre la plupart des microbes pathogènes. L'analyse de leur sang montre également l'absence de certaines cellules sanguines.

A partir du document ci-dessus, répondez aux questions suivantes.

1. Indiquez la conséquence d'une anomalie de la moelle osseuse ou du thymus.

.....

.....

.....

.....

2. Expliquez le rôle de ces organes à partir de vos observations.

.....

.....

.....

.....

.....

2-La moelle osseuse et le thymus interviennent donc dans la production des cellules sanguines de la défense immunitaire.

1-Une anomalie de la moelle osseuse ou du thymus provoque des infections fréquentes à cause de l'absence de certaines cellules sanguines de la défense immunitaire.

RÉPONSES

LA PEAU

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Décrire l'architecture générale de la peau en indiquant les différences entre une peau mince et une peau épaisse
2. Décrire les kératinocytes épidermiques et les différentes étapes de la kératinisation
3. Décrire la topographie, la structure et l'ultrastructure des mélanocytes
4. Indiquer le rôle des mélanocytes dans la pigmentation de la peau
5. Décrire la topographie, la structure et l'ultrastructure des cellules de Langerhans
6. Indiquer le rôle des cellules Langerhans
7. Décrire la topographie, la structure et l'ultrastructure des cellules de Merkel
8. Indiquer le rôle des cellules de Merkel
9. Décrire les différentes structures de la jonction dermoépidermique
10. Décrire la structure du derme et de l'hypoderme
11. Indiquer les modifications morphologiques de la peau au cours de la sénescence
12. Indiquer la topographie et décrire la structure des glandes sébacées
13. Indiquer le mode d'extrusion des glandes sébacées
14. Indiquer la topographie et décrire la structure des glandes sudoripares eccrines et apocrines
15. Décrire les étapes du développement des poils, la structure et le mode de croissance des poils
16. Décrire la structure de l'ongle et le mécanisme de croissance de l'ongle

PLAN

1. L'ÉPIDERME

1.1 Les kératinocytes

1.1.1 La couche germinative

1.1.2 La couche à épines

1.1.3 La couche granuleuse

1.1.4 La couche cornée

1.2 Les mélanocytes

1.3 Les cellules de Langerhans

1.4 Les cellules de Merkel

2. LE DERME

3. L'HYPODERME

4. LA JONCTION DERMOÉPIDERMIQUE

5. LES ANNEXES CUTANÉES

5.1 Les glandes sudoripares

5.2 Les follicules pilo-sébacés

5.2.1 Les poils

5.2.2 Les glandes sébacées

5.2.3 Le muscle arrecteur du poil

5.3 Les ongles

5.4 Peau « épaisse » et peau « fine »

6. LA SENSIBILITÉ CUTANÉE

7. LE VIEILLISSEMENT CUTANÉ

La peau est constituée de trois couches superposées, de la surface vers la profondeur du corps : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

1. L'ÉPIDERME

L'épiderme, couche la plus superficielle de la peau, est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé comportant 4 populations cellulaires différentes : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel. L'épiderme ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique, mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres.

1.1 LES KÉRATINOCYTES

Constituent 80% des cellules de l'épiderme, ont une origine ectoblastique. Les molécules des filaments intermédiaires des kératinocytes sont des **kératines** (appelées aussi cytokératines ou alpha-kératines) (Fig. 1). On connaît actuellement une vingtaine de kératines différentes chez l'homme. Tous les épithéliums contiennent des filaments intermédiaires de kératine.

Les filaments de kératine sont attachés aux **desmosomes** et aux **hémidesmosomes**. Ainsi, les filaments intermédiaires de cellules adjacentes sont en contact par l'intermédiaire des desmosomes. Cette disposition indique un rôle de cohésion intercellulaire pour ces structures. Un tel rôle a été démontré par la découverte de mutations affectant des gènes codant pour des kératines dans des maladies de la peau caractérisées par une épidermolyse.

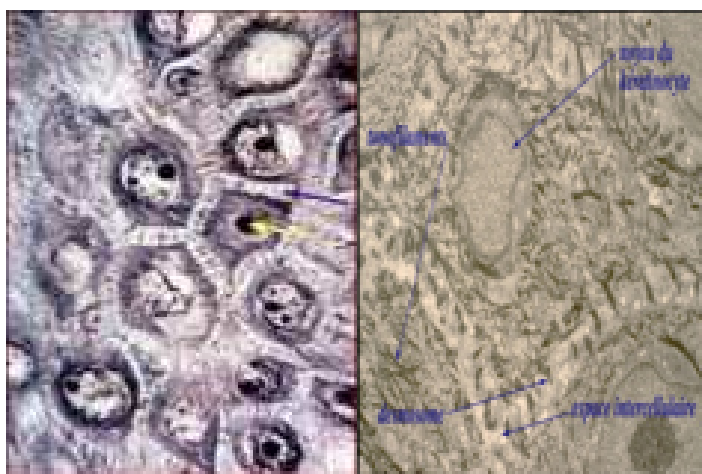


Figure 1. Structures histologiques au niveau de la peau montrant des kératinocytes observés aux microscopes optique et électronique, respectivement.

Les kératinocytes subissent en permanence une évolution morphologique de leur rôle de barrière protectrice (mécanique et chimique) de l'épiderme. Cette évolution se fait de la profondeur vers la surface et permet de distinguer sur une coupe d'épiderme quatre couches superposées de la profondeur vers la surface : la couche germinative (ou basale), la couche à épines (ou spinieuse), la couche granuleuse et la couche cornée (compacte, puis desquamante) (Fig. 2).

1.1.1 LA COUCHE GERMINATIVE

La couche germinative assure par les mitoses de ses cellules le renouvellement de l'épiderme; ses cellules, cubiques ou prismatiques, contiennent des tonofilaments (kératines): filaments intermédiaires du cytosquelette organisés en trousseaux et de nombreux grains de mélanine phagocytés qui permettent à l'épiderme d'assurer son rôle de protection de la lumière et qui sous-tendent le rôle de régulation de la pigmentation cutanée qu'ont les kératinocytes.

1.1.2 LA COUCHE À ÉPINES

Elle est formée par 3 à 4 assises de cellules en peau fine et 5 à 6 en peau épaisse. Les cellules sont polyédriques, basophiles à noyau arrondi dans les couches profondes, commencent à s'aplatir et deviennent moins basophiles dans couches superficielles mais le noyau et les organites cytoplasmiques restent intacts, les filaments intermédiaires de kératine groupés en faisceaux denses, les desmosomes normaux.

1.1.3 LA COUCHE GRANULEUSE

Elle comporte une à deux assises de cellules en peau fine, trois à quatre en peau épaisse. Les cellules sont très aplaties, le noyau commence à dégénérer (noyau pycnotique) et surtout apparaissent au sein des trousseaux de filaments de kératine de nombreux **grains de kératohyaline** et des **kératinosomes**.

- La molécule constituant les **grains de kératohyaline** est la **profilagrine**, qui, dans la couche cornée, se transforme en **filagrine** qui est la matrice du cytoplasme des cornéocytes.
- Les **kératinosomes** (ou corps d'Odland) sont de petits organites ovales, entourés d'une membrane et présentant un aspect lamellaire ou strié périodique (d'où leur nom de granules lamellaires). Ils synthétisent dans les cellules de la couche granuleuse une substance déversée par exocytose dans les espaces intercellulaires de la couche cornée qui apparaissent ainsi remplis d'une sorte de ciment intercellulaire fait du matériel lamellaire qui était contenu dans les kératinosomes (phospholipides et glycolipides, qui se transforment en céramides, cholestérol et acides gras libres).

1.1.4 LA COUCHE CORNÉE

Elle est formée par plusieurs assises de cellules parallèles à la jonction dermo-épidermique. Le kératinocyte est complètement aplati, le noyau et les organites cytoplasmiques ont totalement disparu et le cytoplasme est rempli de trousseaux fibrillaires formés à partir des filaments de kératine et des grains de kératohyaline, la

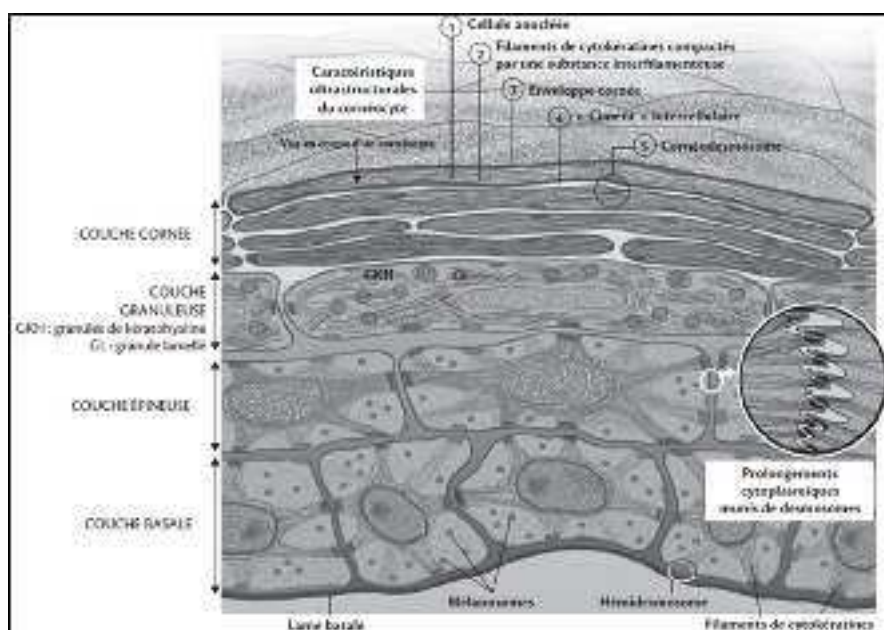


Figure 2. Le schéma de l'ultrastructure des kératinocytes dans les différentes couches épidermiques.

cellule prend le nom de cornéocyte. La membrane plasmique devient très dense et épaisse et les desmosomes (qui prennent alors le nom de **cornéodesmosomes**) sont profondément modifiés, avec une ligne dense extra-cellulaire très épaisse ; en surface de la couche cornée, les cornéocytes, se détachent de l'épiderme (desquamation) après la lyse du ciment intercellulaire et des cornéodesmosomes (principalement sous l'action d'une enzyme sécrétée par les kératinocytes, la stéroïde-sulfatase).

1.2 LES MÉLANOCYTES

Les mélanocytes sont situés principalement dans la couche basale, proviennent des **crêtes neurales**. Ils ont un aspect étoilé et leurs prolongements cytoplasmiques s'insinuent entre les kératinocytes (Fig. 3). Ils sont dépourvus de systèmes de jonction intercellulaire avec les cellules voisines. En microscopie optique, les mélanocytes ne sont identifiables qu'avec des **colorations argentiques** ou par des techniques **immunocytochimiques**.

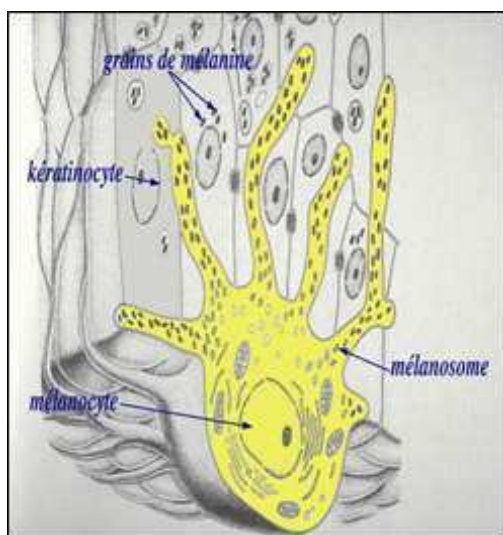


Figure 3. Les mélanocytes avec des prolongements cytoplasmiques qui s'insinuent entre les kératinocytes.

La mélanine est le pigment produit par les mélanocytes au niveau d'organites cytoplasmiques, les mélanosomes, ovoïdes mesurant 0,2 à 0,6 µm. Quatre stades de différenciation sont classiquement décrits pour les mélanosomes. Les stades I et II correspondent à des organites non mélanisés (parfois appelés prémélanosomes). Les mélanosomes de stade I ont un contenu dont la structure filamentaire est encore assez mal définie. Au contraire, les mélanosomes de stade II se remplissent d'une structure interne filamenteuse. La mélanine commence à s'accumuler dans les mélanosomes de type III. Dans les mélanosomes de type IV, l'accumulation de pigments est telle que la structure interne n'y est plus visible. Les mélanosomes sont des vésicules apparentées aux lysosomes.

Les mécanismes intimes du transfert des mélanosomes des mélanocytes aux kératinocytes sont mal connus. L'excrétion de mélanine se fait probablement par migration des grains au niveau des prolongements cytoplasmiques, libération et transfert dans les kératinocytes (sécrétion cytotrope : de cellule (mélanocyte) à cellule (kératinocyte)) puis liaison avec lysosomes, (1 méla-

cyte + 36 kératinocytes voisins = unité de mélanisation).

Les mélanocytes synthétisent de nombreuses cytokines (IL1alpha, IL1-bêta, IL3, IL6, TNF-alpha, GM-CSF) ; en période néo-natale, ils synthétisent également des **leucotriènes** dont l'action n'est pas connue.

La mélanine est responsable de la couleur de la peau et des phanères.

L'exposition solaire entraîne une stimulation de la mélanogénèse et une augmentation du nombre des mélanocytes soit par différenciation de mélanoblastes quiescents, soit par division cellulaire de la cellule mature. Les mécanismes d'action des rayonnements ultra-violet (UV) ne sont pas bien connus.

La synthèse de la mélanine est soumise à des régulations complexes, en particulier par des hormones et des cytokines :

- la MSH (hormone mélanostimulante d'origine hypophysaire) : migration de la mélanine et transfert aux kératinocytes (blocage par l'ACTH)
- FGF basique (fibroblast growth factor) : action locale paracrine par les kératinocytes.
- interleukines, TNF : action autocrine par les mélanocytes.
- Les UV : production de pigment par action directe sur les mélanocytes ou paracrine sur les kératinocytes

1.3 LES CELLULES DE LANGERHANS

Les cellules de Langerhans font partie du groupe des cellules dendritiques. Elles dérivent des **cellules souches hématopoïétiques** de la moelle osseuse. Elles sont présentes dans tous les épithéliums pavimenteux stratifiés des mammifères. Elles constituent 3 à 5 % des cellules épidermiques et sont en particulier dispersées entre les kératinocytes de la **couche à épines** de l'épiderme, ces cellules présentent chacune un corps cellulaire peu coloré avec des prolongements cytoplasmiques irréguliers qui s'insinuent entre les kératinocytes, l'E-cadhérine jouant un rôle probablement important dans leur adhérence aux kératinocytes.

La microscopie électronique permet de distinguer les cellules de Langerhans des mélanocytes, en mettant en évidence dans leur cytoplasme la présence de petits organites discoïdes pathognomoniques : **granules de Birbeck** (Fig. 4). Les cellules de Langerhans initient et propagent les réponses immunes dirigées contre les antigènes appliqués sur la peau.

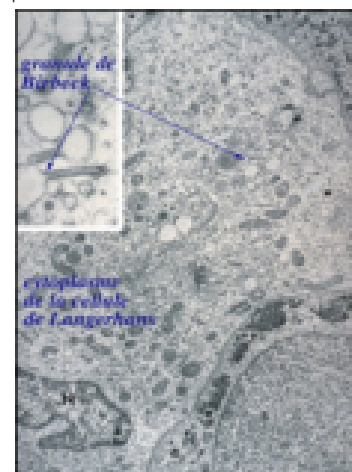


Figure 4. Granules de Birbeck dans les cellules de Langerhans (ME)

1.4 LES CELLULES DE MERKEL

Elles sont visibles uniquement dans la peau épaisse de la plante des pieds et de la paume des mains, situées de façon dispersée, dans la **couche germinative**, entre les kératinocytes basaux, au contact d'une terminaison nerveuse libre. Les cellules de Merkel sont caractérisées en microscopie électronique par la présence dans leur cytoplasme de très nombreuses vésicules à centre dense entouré d'un halo clair (Fig. 5). Les cellules de Merkel sont des cellules neuro-endocrines qui expriment des marqueurs neuronaux et des marqueurs épithéliaux. Les cellules de Merkel sont **des mécanorécepteurs** qui auraient également des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses de l'épiderme et sur les annexes cutanées (des terminaisons nerveuses amyéliniques intra épithéliales viennent au contact de ces cellules).

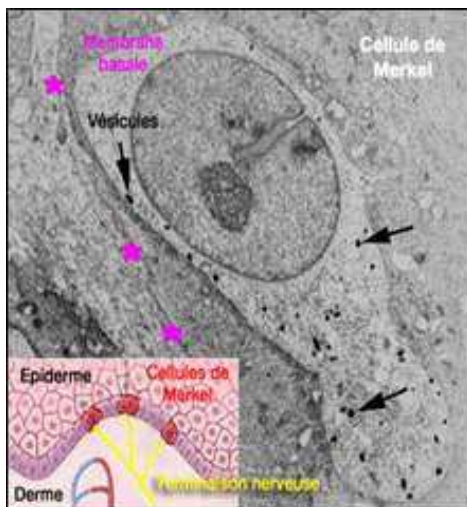


Figure 5. Le cytoplasme des cellules de Merkel contient des granules neuroendocrines arrondis entourés par une membrane.

2. LE DERME

D'origine mésoblastique, c'est un tissu conjonctif habituellement lâche en périphérie et plus dense (fibreux) en profondeur. Il contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs et des terminaisons nerveuses sensibles libres et corpusculaires, ainsi que diverses annexes cutanées dérivées de l'épiderme et plongeant dans le derme.

3. L'HYPODERME

D'origine mésoblastique, c'est un tissu conjonctif habituellement lâche en périphérie et plus dense (fibreux) en profondeur. Il contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs et des terminaisons nerveuses sensibles libres et corpusculaires, ainsi que diverses annexes cutanées dérivées de l'épiderme et plongeant dans le derme.

4. LA JONCTION DERMOÉPIDERMIQUE

Solidarise le derme et l'épiderme et forme des relis : les papilles dermiques constituée par une lame basale avec des héli-desmosomes, des trousseaux de fibres élas-

tiques et des fibres de collagène.

En microscopie électronique, trois couches sont identifiées :

- lamina lucida contenant les laminines 1, 5, 6
- lamina densa formée de collagène IV
- zone fibro-réticulaire riche en fibronectine
- héli-desmosomes avec filaments d'ancrage de nicéine qui traversent la lamina lucida et s'accrochent sur la lamina densa.

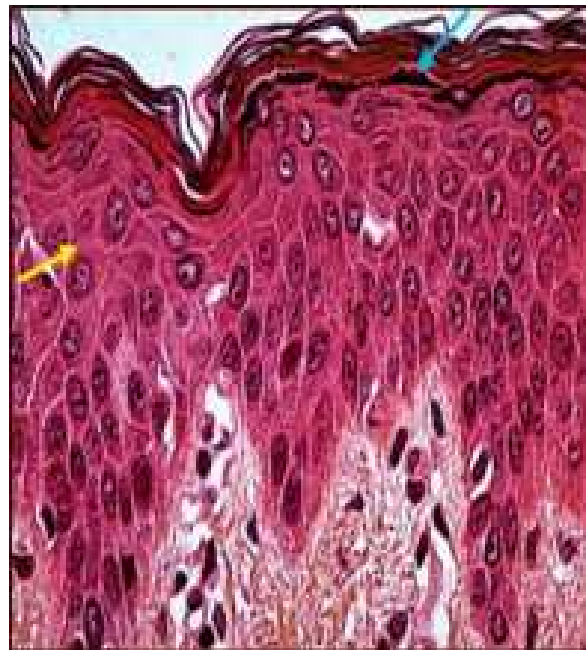


Figure 6. Coupe histologique au niveau de la peau montrant les différentes couches de l'épiderme.

La flèche bleue : la couche granuleuse ; la flèche jaune : la couche à épines.

5. LES ANNEXES CUTANÉES

5.1. LES GLANDES SUDORIPARES

Ce sont des glandes exocrines, tubuleuses simples pe-lotonnées, sécrétant la sueur. Leur portion sécrétrice (épithélium cubique simple) entourée de cellules myoépithéliales, siège dans le derme profond. Leur canal excréteur (épithélium cubique bistratifié) gagne la surface de l'épiderme par un trajet hélicoïdal (Fig. 7). L'innervation des glandes sudoripares est sympathique. L'excrétion sudorale est pulsatile selon les individus, les circonstances et les régions du corps. Elles sont de 2 types : **eccrines** et **apocrines** (Fig. 8).

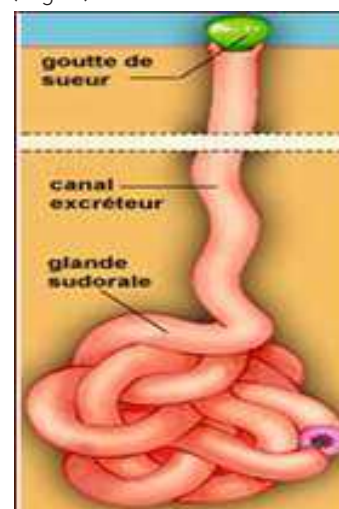


Figure 7. Schéma d'une glande sudoripare.

5.1. 1. GLANDES SUDORIPARES ECCRINES

Elles sont réparties sur toute la surface du corps mais plus nombreuses au niveau du front, de la poitrine, des paumes des mains et de la plante des pieds (Fig. 9).

La **portion sécrétrice** est tubulaire, pelotonnée située dans la région profonde du derme et composé de deux types de cellules :

- Cellules claires éosinophiles, pyramidales, pauvre en organites, à noyau basal avec invaginations de la membrane basale, participant au transport de l'eau et des ions.
- Cellules sombres, basophiles, à noyau plus apical que celui des précédentes, riche en REG, contenant des grains de sécrétion glycoprotéique.

En plus des cellules myoépithéliales qui assurent l'évacuation de la sueur lors de leur contraction.

La **portion excrétrice** un canal long, étroit et spiralé, traverse le derme et l'épiderme, débouche directement à la surface cutanée par un pore.

La sécrétion de sueur s'effectue selon le mode **mérocricine**, et contrôlée par les noyaux thermorégulateurs de l'hypothalamus. Après modification par les canaux excréteurs, la sueur est hypotonique au plasma (liquide aqueux riche en chlorure de sodium).

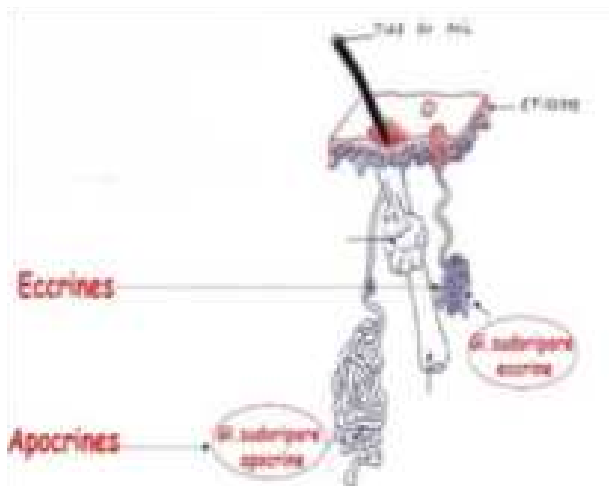


Figure 8. Schéma montrant les 2 types de glandes sudoripares.

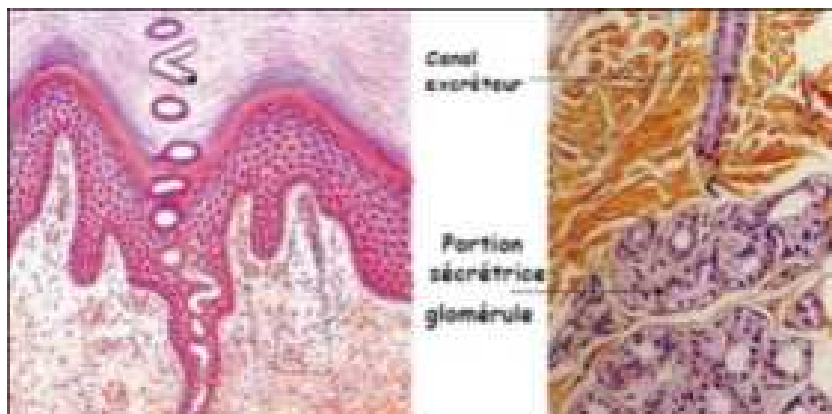


Figure 9. Coupe d'une glande sudoripare eccrine au microscope optique.

5.1.2. GLANDES SUDORIPARES APOCRINES

Différent des eccrines par leurs localisations (des régions axillaires, inguinales, ano-génitale, aréoles mammaires et conduit auditif externe), leurs taille (plus volumineuses que les glandes eccrines), par leur produit de sécrétion (sueur plus épaisse alcaline et odorante).

La sécrétion est sous **contrôle hormonal** (donc ces glandes sont fonctionnelles à la puberté). Leur partie excrétrice (ou glomérule) est située dans l'hypoderme avec des cellules prismatiques et est toujours annexée à un poil. La sueur est excrétée selon le mode **apocrine** et est éliminée à la surface et débouche dans un follicule pileux par un conduit court bi-stratifié.

5.2 LES FOLLICULES PILO-SÉBACÉS :

C'est une cavité cutanée profonde et longue dans laquelle pousse le poil. La racine du poil s'y trouve. On trouve donc, à la base de ces follicules pileux, le bulbe pileux. Des cellules spécifiques se multiplient dans chaque bulbe pour produire un nouveau poil. La tige du poil est la partie du poil émergeant de la peau (Fig. 10).

Les follicules pileux sont entourés de glandes sébacées produisant du sébum qui graisse et imperméabilise le poil et la peau.

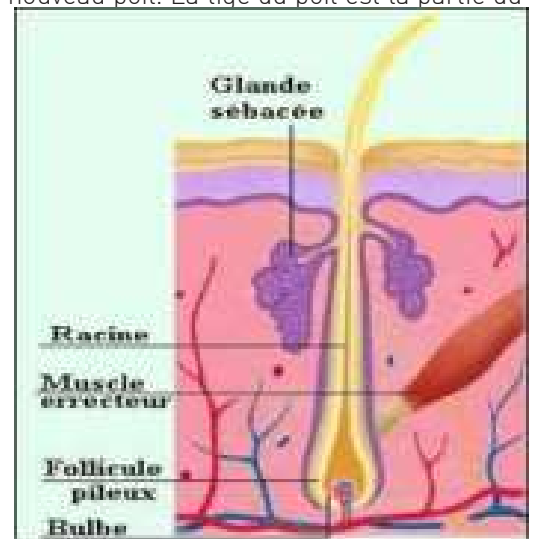


Figure 10. Schéma d'un follicule pilo-sébacé.

La tige se compose de 3 types de cellules cutanées mortes (Fig. 11):

- la couche externe, solide, s'appelle la cuticule. Les cellules durcies qui la constituent se chevauchent.
- la région moyenne : l'écorce
- la région centrale : la moelle

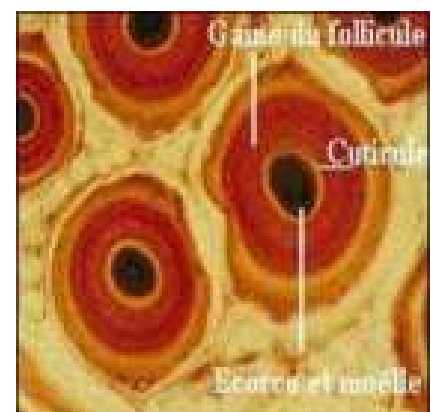


Figure 11. Une coupe transversale de la tige d'un poil.

5.2.1 LES POILS

Les poils proviennent d'une invagination tubulaire de l'épiderme qui s'enfoncé dans le derme. Cette invagination épidermique, constituant la gaine épithéliale du poil, se renfle à son extrémité profonde et constitue un amas de cellules matricielles coiffant une papille de tissu conjonctif très vascularisé dépendant du derme. Ces cellules matricielles prolifèrent et donnent naissance à des cellules épithéliales qui se kératinisent et dont la progression se fait vers la surface cutanée; ainsi, la tige du poil se constitue dans l'axe de la gaine épithéliale; la quantité et la qualité du pigment contenu dans ses cellules rendent compte de la couleur du poil. La gaine épithéliale est entourée par le « sac fibreux du poil », gaine conjonctive formée par le derme et renfermant des vaisseaux et des terminaisons nerveuses sensibles. Selon leur localisation, certains poils portent des noms différents : cheveux, barbe, moustache, sourcils, cils.

La coloration des poils et des cheveux est due à l'incorporation de mélanosomes aux cellules épithéliales destinées à former la kératine des phanères. Elle s'explique à la fois par la quantité de mélanosomes présents et par la qualité du pigment (eumélanine noire ou phémélanine jaune orangée). Les mélanocytes responsables de la coloration des poils sont situés dans la partie profonde du follicule pileux. On a montré qu'il existe un polymorphisme du récepteur de l' α -MSH. Chez les individus roux, le récepteur est tel que sous l'action de l'hormone il ne permet pas la synthèse d'eumélanine mais de phémélanine. Or, cette dernière ne résiste pas aux rayons ultra-violet (et de ce fait n'est pas un bon photoprotecteur). Sous leur action, elle se détruit et donne naissance à des radicaux libres qui vont produire des lésions cellulaires (expliquant la fréquence de survenue de cancers cutanés chez de tels individus surtout s'ils sont exposés de façon chronique au soleil).

Au cours du vieillissement physiologique, les poils et les cheveux ont tendance à blanchir. Il n'y a pas d'explication univoque pour rendre compte de ce phénomène. Plusieurs hypothèses ont été proposées : (1) une diminution du nombre des récepteurs de l' α -MSH pourrait rendre les poils moins sensibles à la stimulation de la mélanogénèse, (2) une destruction des mélanocytes par un virus ou (3) une susceptibilité génétique (par exemple : le produit du gène bcl-2 est indispensable pour la survie des mélanocytes).

La pousse et la repousse physiologique des poils

Les follicules morts ne se renouvellent pas, donc la densité pileuse diminue avec l'âge. La formation des poils n'est pas continue dans le temps elle se fait par cycle : c'est le cycle pileux. Chaque poil passe par 3 phases de durées inégales :

Phase anagène (ou de croissance) : concerne environ **85 à 90%** des cheveux, la croissance est de 0,2 à 0,5mm par jour. Cette phase dure **4 à 8 ans** chez la femme et **2 à 3 ans** chez l'homme, ce qui explique le fait que les cheveux jamais coupés ne dépassent pas 1m. Si les poils sont plus courts, c'est parce que leur phase anagène dure **6 mois**.

Phase catagène (ou de transition) : dure **2 semaines**, les mitoses s'arrêtent et les follicules involuent, ainsi le poil meurt et reste en place.

Phase télogène (ou de repos) : dure environ **3 mois** le poil ne tombera que par le repousse d'un nouveau poil (concerne environ 10% des cheveux).

5.2.2 LES GLANDES SÉBACÉES :

Ce sont des glandes absentes des paumes des mains et des plantes des pieds. Dérivent d'un bourgeon de la gaine épithéliale externe. Les glandes sébacées, exocrines, alvéolaires simples, holocrines et sécrétant un produit lipidique, le sébum, sont annexées aux poils. Leur portion sécrétrice est formée d'un ou de plusieurs alvéoles dilatés en sacs dont la paroi est faite d'une couche de cellules cubiques. En dedans, se trouvent des cellules polyédriques, plus volumineuses, progressivement chargées de gouttelettes lipidiques et dont le noyau se pycnose et finit par disparaître (Fig. 12). La cellule est entièrement éliminée avec son contenu. Le canal excréteur, unique et très court, débouche au niveau de la gaine épithéliale du poil.

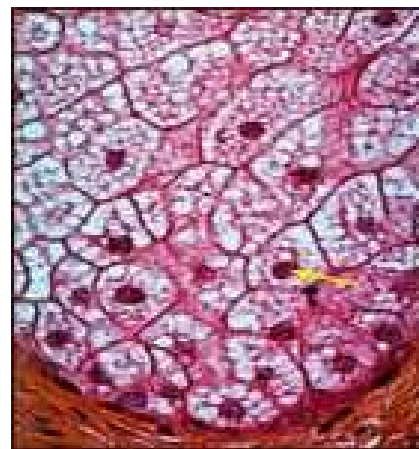


Figure 12. La glande sébacée

5.2.3 LE MUSCLE ARRECTEUR DU POIL

S'insère par un petit tendon élastique au-dessus du bulbe pileux et de l'autre côté au niveau de la jonction dermo-épidermique. Le muscle arrecteur du poil est un petit muscle lisse à innervation sympathique segmentaire dont la contraction (sous l'effet du froid, de la peur, etc.) déclenche le redressement du poil (« chair de poule »).

5.3 LES ONGLES :

L'ongle est une annexe cutanée kératinisée (phanère) et comprend 2 parties une visible et une cachée (Fig. 13).

• Le limbe ou tablette unguéale (partie visible) :

C'est l'équivalent de la couche cornée de l'épiderme, il est formé de 6 à 10 couches de cellules cornées générées en permanence **sans desquamation** et tassées les unes contre les autres par des jonctions serrées. Le limbe repose sur le lit de l'ongle formé d'un **épithélium pavimenteux stratifié**.



• **La racine ou matrice (partie cachée sous un repli cutané) :**

Constitue la zone de croissance de l'ongle = 1/3 de la longueur totale de l'ongle. Cette matrice est insérée sous la peau dans le derme et atteint presque l'articulation inter-phalangienne distale. Elle est recouverte par le repli sus unguéal qui se prolonge par une zone kératinisée : l'éponychium (ou la cuticule). La portion de matrice vue par transparence à la base de l'ongle est la lunule (=demi-cercle blanc à la base de l'ongle).

Le derme situé sous le lit de l'ongle est fixé directement au périoste de l'os de la phalange, il contient de nombreuses anastomoses artério-veineuses et terminaisons nerveuses sensibles. Comme les cheveux et les poils, la croissance des ongles est lente et constante 1/10mm par jour. Il faut 4 à 6 mois pour renouveler les ongles de la main et 10 à 12 mois pour le pied. Un ongle arraché ne repousse que si la matrice unguéale n'a pas été détruite. On peut éventuellement faire une greffe de matrice.

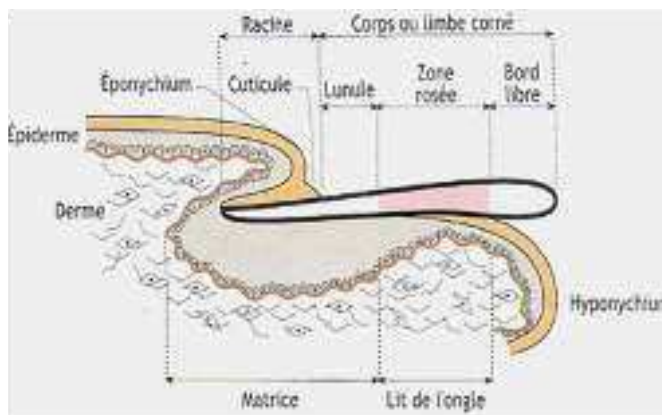


Figure 13. Schéma d'une coupe d'ongle.

5.4 PEAU « ÉPAISSE » ET PEAU « FINE » :

Toute la peau, à l'exception de celle de la face palmaire des mains et des doigts et de la face plantaire des pieds et des orteils, est dite « peau fine »

C'est en raison de la faible épaisseur de l'épiderme (l'épaisseur du derme ou de l'hypoderme peut, par contre, être plus ou moins grande) (Fig. 14). Les glandes sudoripares s'y trouvent en nombre faible ou modéré. Elle contient des follicules pilo-sébacés (en plus ou moins grand nombre selon les régions). Sa surface ne présente ni crêtes ni sillons, mais un simple quadrillage de lignes reliant les orifices légèrement déprimés des follicules pilo-sébacés. Certaines régions de la peau dite « fine » se singularisent soit par la densité et/ou le calibre et la longueur des poils (cuir chevelu, sourcils, moustache, barbe, régions génitales externes, etc.), soit par la présence de glandes sébacées non annexées à des poils ainsi que par l'absence de glandes sudoripares (lèvres, gland, face interne du prépuce, petites lèvres, etc.), soit par la présence de glandes sudoripares « apocrines ». Ces dernières diffèrent des glandes sudoripares habituelles (dites « eccrines ») par leur répartition topographique limitée à certaines régions du corps (creux axillaire, pubis, pourtour de l'anus, aréole et mamelon, prépuce et scrotum, petites lèvres, etc.), par la nature de leur produit de sécrétion (plus épais, plus odorant et plus riche en lipides et en pigments que la sueur banale), ainsi que par leur fonctionnement lié aux étapes de la vie génitale. Les glandes cérumineuses

du conduit auditif externe représentent une variété particulière de glandes sudoripares apocrines.

La peau dite « épaisse » est celle de la face palmaire des mains et des doigts et de la face plantaire des pieds et des orteils

Elle s'oppose point par point aux caractéristiques de la peau dite fine. L'épaisseur de l'épiderme est considérable. Les glandes sudoripares y sont très abondantes. Il ne s'y trouve aucun follicule pilo-sébacé. Enfin, sa surface est le siège de crêtes et de sillons visibles à l'œil nu (empreintes digitales ou « dermatoglyphes ») déterminés par des élevures du derme (papilles dermiques) soulevant l'épiderme en crêtes séparées par des sillons. Les orifices des canaux des glandes sudoripares débouchent au sommet de ces crêtes. Les dessins formés par ces crêtes et sillons sont caractéristiques de chaque individu et immuables (d'où leur utilisation à des fins d'identité judiciaire). Rappelons aussi que cette peau épaisse contient dans son derme et son hypoderme de nombreuses anastomoses artério-veineuses.

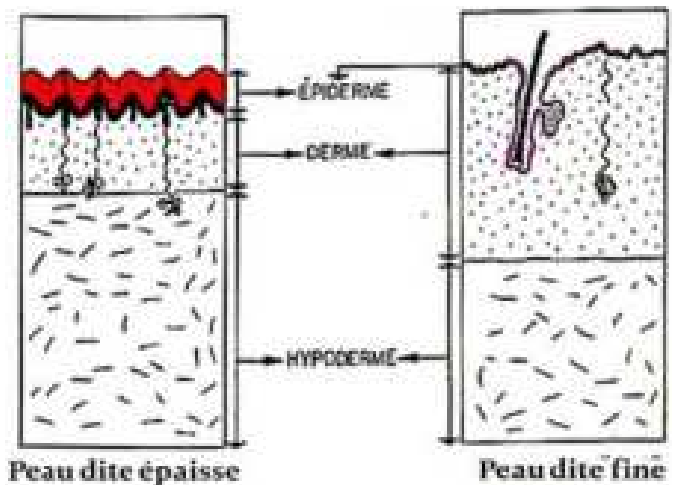


Figure 14. Schéma comparatif d'une coupe de peau épaisse et d'une coupe de peau fine

6. LA SENSIBILITÉ CUTANÉE

Les informations tactiles sont reçues par la peau au niveau des nombreuses structures intervenant dans cette modalité sensorielle.

Des terminaisons nerveuses libres, (Thème 11) amyéliniques, superficielles, pénètrent à l'intérieur de l'épiderme. Les autres fibres nerveuses sont associées à des récepteurs cutanés (ou corpuscules sensoriels) dont il existe plusieurs formes.

Les corpuscules de Meissner (Thème 11) sont situés dans les papilles du derme de la peau glabre (ou peau épaisse). La fibre nerveuse myélinisée est entourée de cellules de Schwann disposées en pile d'assiette (Fig. 15).

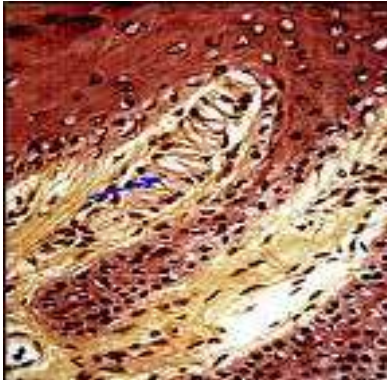


Figure 15.
Corpuscule de
Meissner
(au niveau des pa-
pilles dermiques)

Les corpuscules de Pacini (Thème 11) sont volumineux, situés dans l'hypoderme. Ils sont encapsulés dans une tunique conjonctive d'origine périneurale. La fibre nerveuse myélinisée est située au centre de lamelles cellulaires concentriques faites de cellules de Schwann (Fig. 16).

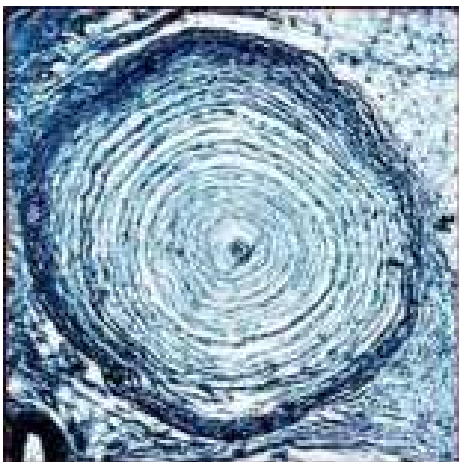


Figure 16. Cor-
puscule de Pa-
cini (au niveau
du derme pro-
fond de la pulpe
des doigts)

Les corpuscules de Merkel (Thème 11) sont formés par l'association d'une cellule de Merkel et d'une terminaison nerveuse libre. Les corpuscules de Merkel sont particulièrement nombreux au niveau des disques de Pinkus, petites élevures épidermiques visibles à la loupe, notamment au niveau des lèvres et de la pulpe des doigts.

Les corpuscules de Ruffini (Thème 11) sont situés dans le derme. La fibre nerveuse est entourée de fibres collagènes, puis d'une enveloppe conjonctive en continuité avec le périnèvre. Les trois derniers types de corpuscules sont présents aussi bien dans la peau fine que dans la peau épaisse.

7. LE VIEILLISSEMENT CUTANÉ

Il associe plusieurs facteurs tel que la **sénescence intrinsèque** ou chronologique entraînant une diminution d'épaisseur de la peau au niveau du derme car la densité du collagène diminue avec l'âge. Au niveau élastique, il y a également une diminution de l'élasticité de la peau qui devient plus fragile avec disparition des fibres oxitalanes et aplatissement de la jonction dermo-épidermique. Au plan biochimique apparaît le **phénomène de glycation du collagène** par accumulation de glucose au sein des fibres de collagènes, les fibres de collagènes au lieu d'être souples deviennent rigides et cassantes.

La pigmentation diminue également et les annexes se raréfient.

Chez la femme les modifications cutanées liées à la ménopause aggravent l'atrophie cutanée par la **carence oestrogénique** entraînant une hyperandrogénie relative (femmes à barbe).

Certains facteurs aggravant le vieillissement cutané peuvent être évités comme le tabac et le soleil.

L'exposition solaire chronique est à l'origine du **photo-vieillissement = héliodermie** qui donne des cancers et de nombreuses lésions cutanées.

Les UVA A et les UVB sont les principaux responsables par libération incontrôlée de radicaux libres qui brisent les fibres de collagène et d'élastine (fait des rides en surface) et perturbent le contrôle de l'apoptose par altération directe de l'ADN et de sa réparation. Ainsi les 2 types de cancers de la peau induits par les UVA A et les UVB sont les carcinomes dans 95% et les mélanomes (+ graves et moins fréquents mais en augmentation chez les jeunes).

TESTS D'ÉVALUATION

Question N°1 :

- A. Il existe des glandes endocrines dans le derme.
- B. L'épiderme est pluristratifié pavimenteux kératinisé.
- C. L'hypoderme est un tissu conjonctif dense contenant des adipocytes.
- D. La jonction entre le derme et l'épiderme présente des papilles.
- E. Le derme est un tissu conjonctif lâche vascularisé.

Question N°2 :

- A. La couche des cellules losangiques intermédiaire est la couche épineuse.
- B. La couche cornée est composée de cellules anucléées.
- C. La couche germinative assure le renouvellement des cellules.
- D. Des desmosomes et des héli-desmosomes assurent la cohésion des cellules entre elles.
- E. La couche la plus profonde est la couche granuleuse.

Question1-BDE
Question2-ABC

RÉPONSES

PCEM2

THÈME XVI
TOME 2

PSYCHOLOGIE

LES RÉACTIONS PSYCHOSOMATIQUES A L'AGRESSION

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir le stress.
2. Citer les stressseurs ou événements de vie.
3. Connaître la réaction du système nerveux face à l'agression.
4. Décrire la réaction de l'axe hypothalamo-hyophyso-surrénalien au stress.
5. Connaître les fondements physiologiques de la psychoimmunologie.
6. Connaître l'action du stress sur l'immunité.
7. Connaître le profil psychologique de malade présentant une maladie psychosomatique.
8. Définir la maladie psychosomatique.
9. Citer les maladies psychosomatiques.

PLAN

1. INTRODUCTION

2. APPROCHE BIOLOGIQUE

3. APPROCHE SOCIALE

4. APPROCHE PSYCHOLOGIQUE

5. LES MALADIES PSYCHOSOMATIQUES

6. CONCLUSION

7. RÉFÉRENCES

1. INTRODUCTION

La santé est définie par l'OMS, comme « un état de bien-être physique, psychique et social ». Cet état de bien-être et de bonne santé se caractérise par l'adaptation de l'individu avec son environnement familial ou social, mais aussi par son propre équilibre interne. Cette définition nous renvoie au principe général de l'homéostasie, du grec « homios », semblable et « statis » stable, qui signifie donc le maintien d'un état stable ou d'équilibre. L'individu sain lutte, avec ses moyens de défense physiques et psychologiques, contre les agressions externes ou internes, afin de maintenir cet équilibre. Des réactions qualifiées de psychosomatiques peuvent s'observer lors de l'échec de ces mécanismes de défense.

2. APPROCHE BIOLOGIQUE

2.1. HISTORIQUE DU CONCEPT DE STRESS.

Les premières études sur le « stress » ont vu le jour fin du XIXe siècle. En 1878, le physiologiste français C. Bernard introduit le concept: «la constance du milieu intérieur». Ce concept stipule que face aux modifications continues de l'environnement extérieur, tout être vivant devrait conserver une certaine stabilité interne. Cinquante ans plus tard (1932), Walter B. Cannon (phy-

siologiste américain) décrit les mécanismes régissant la constance corporelle, Il est alors le premier à employer le mot stress emprunté au vocabulaire de la mécanique. L'animal répond par un modèle stéréotypé de réaction à n'importe quelle agression de l'environnement portée à son équilibre. L'animal en présence d'un ennemi ou bien se disposera à combattre, ou bien prendra la fuite. Cannon appellera cette réaction fondamentale « la réaction de lutte ou de fuite ».

Le terme de stress connaît actuellement un éclatant succès public, à tel point qu'il est devenu difficile de savoir ce que l'on entend exactement par stress. Pour cerner sa signification scientifique précise, il est nécessaire de revenir aux origines de son utilisation.

Selon le « Robert », dictionnaire historique de la langue française, « le stress est un emprunt à l'anglais, qui a d'abord signifié « épreuve », « affliction », puis couramment « pression, contrainte, surmenage ». D'un point de vue médical, ce terme a été introduit, par l'endocrinologue canadien d'origine hongroise Hans Selye en 1936, qu'il définit comme « toute réponse de l'organisme consécutive à toute demande ou sollicitation exercées sur cet organisme » (1976). Le stress est donc une situation critique, physique ou psychologique capable de menacer l'adaptation des fonctions de l'organisme au milieu interne ou externe et la réponse homéostatique que l'organisme fait aux exigences de l'environnement. Plus tard (1936) Selye, décrira, les réactions des rats soumis à des facteurs d'agression les plus variés tels que l'injection d'huile de croton, de formol ou encore d'extraits glandulaires mal purifiés, leurs soumissions au froid, au feu, aux radiations, ou à des traumatismes physiques. Il retrouvera lors de la dissection de l'animal l'apparition de mêmes lésions non spécifiques :

- une hypertrophie des surrénales,
- une atrophie et des hémorragies du thymus et des ganglions
- des ulcérations gastriques.

En 1946, H. Selye élaborera la séquence détaillée d'un

comportement qu'il présentera comme la réponse fixe stéréotypée et universelle de l'organisme au traumatisme.

Il parle alors de syndrome général de l'adaptation, qui se compose, en trois phases évolutives.

1) La première phase ou réaction d'alarme a pour fonction de préparer immédiatement l'organisme pour l'effort.

2) Une phase de résistance au cours de laquelle l'organisme retrouve un nouvel état d'équilibre bien que l'action de l'agent agresseur se maintienne. Cette phase se prolonge plus ou moins longtemps jusqu'à la guérison ou phase de récupération.

3) la phase d'épuisement apparaît lorsque toute l'énergie d'adaptation de l'organisme a été épuisée sous l'action suffisamment intense, ou trop prolongée, ou trop répétée d'un facteur stressant.

Par la suite il mettra en place les mécanismes biologiques qui interviennent au cours de cette réaction.

2.2. PHYSIOLOGIE DU STRESS

Trois grands systèmes d'intégration permettent à l'organisme des vertébrés de fonctionner de façon adaptée à l'environnement extérieur et ils assurent également l'intégration des signaux et l'homéostasie à l'intérieur de l'organisme. Ce sont les systèmes nerveux (SN), endocrinien (SE) et immunitaire (SI). Le premier, utilise une transmission de signaux de type électrique et utilise des neurotransmetteurs et neuromédiateurs. Le second utilise des molécules signales « hormones » qui circulent et transmettent des signaux spécifiques à distance. Le troisième transmet des messages grâce à des cellules qui circulent dans l'organisme et produisent localement des molécules actives ou « cytokines » et des anticorps. Des interactions fonctionnelles entre SN, SE et SI sont possibles grâce à la présence de médiateurs et de récepteurs communs.

2.2.1. RÉACTION DU SYSTÈME NERVEUX FACE À L'AGRESSION

Toute agression stimule au niveau cérébral une structure nerveuse complexe qui peut déclencher une conduite adaptée visant à lutter contre le stimulus agressif ou à le fuir. Cette structure est appelée par certains le système Activateur de l'Action (S.A.A.). Le S.A.A. comporte des neurones cholinergiques situés dans

- L'hypothalamus médian,
- L'amygdale dorsomédiane,
- La substance grise centrale mésencéphalique

Une autre structure cérébrale intervient quand les conduites habituelles de lutte ou de fuite s'avèrent inopérantes. C'est le Système Inhibiteur de l'Action (S.I.A.). Il est lui aussi composé, de neurones cholinergiques situés dans l'aire septale médiane.

- L'hippocampe,
- Le noyau caudé,
- L'amygdale latérale,
- L'hypothalamus ventromédian.

Ce système est excité à la suite d'une agression tant qu'une nouvelle forme d'apprentissage ne s'est pas avé-

rée opérante. Ces deux systèmes, le S.A.A. et le S.I.A., en situation de stress stimulent l'Axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien.

2.2.2. L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRÉNALIEN

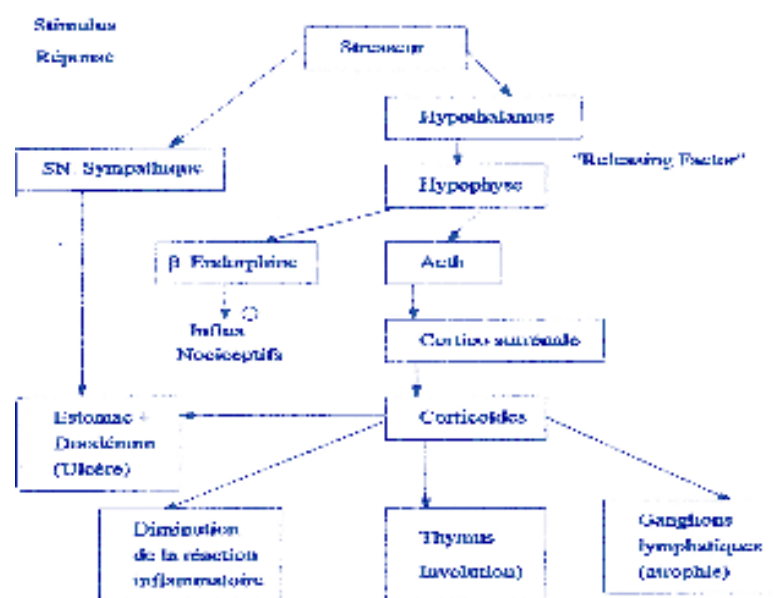
L'originalité de H Selye (schéma n° 1) a été de montrer que l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (H.H.S.) est stimulé au cours des réactions de stress.

Une structure sous-corticale, l'hypothalamus, sécrète dans sa partie basale, au niveau des neurones des noyaux para ventriculaires une hormone, appelée « Corticotrophine Releasing Factor » ou « CRF », qui vient stimuler la production d'A.C.T.H. par l'hypophyse.

L'hypothalamus jouerait un rôle d'intégration de multiples fonctions, et est anatomiquement en position d'intégrer les effets des facteurs de stress.

L'hormone adrénocorticotrophine, A.C.T.H., est impliquée dans la régulation de la sécrétion des hormones corticoïdes par les glandes corticosurrénales.

TABLEAUX . - Schéma de la réponse de stress à un stimulus stressant (Selon Selye)



L'A.C.T.H. se fixe sur des sites de liaison spécifiques à la surface des cellules corticosurrénales, ce qui déclenche une série de réactions biochimiques aboutissant à la formation de cortisol et de corticostérone à partir de cholestérol. Les glucocorticoïdes exercent en retour un rétrocontrôle négatif à tous les niveaux de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Les glucocorticoïdes ont un effet catabolique sur le métabolisme des lipides, des glucides et des protéides. Ils régulent l'équilibre hydro électrolytique, la production de cellules sanguines, les réactions immunitaires et la sécrétion gastrique de pepsinogène et d'acide chlorhydrique.

La production d'adrénaline correspond à une réponse rapide mise en jeu lors de stress à forte charge émotionnelle, alors que la sécrétion de cortisol représente une réponse plus lente intervenant plutôt en cas d'événements stressants de plus longue durée.

La production de cette substance accélère les battements du cœur et les rythmes qui provoquent une contraction et un rétrécissement du calibre des vaisseaux. Ceci induit

la libération du sucre stocké sous forme de glycogène par le foie, et entraîne une contraction musculaire, notamment des muscles bronchiques et intestinaux. Cette décharge d'adrénaline entraîne également la dilatation de la pupille et le hérissément des poils.

2.2.3. LA PSYCHONEUROIMMUNOLOGIE

Les progrès considérablement effectués depuis une vingtaine d'années ont permis d'aborder le concept de psycho-neuro-immunologie (PNI). Le champ de la PNI repose sur la mise en évidence d'interrelations entre système nerveux central, système neuroendocrinien et immunitaire sensibles à des facteurs psychologiques et environnementaux. De nombreuses recherches attestent d'une communication bidirectionnelle entre système nerveux et immunitaire, soit directement, soit via une voie de régulation neuroendocrinienne.

Ainsi, des liens très étroits existent entre les deux axes principaux du stress (système autonome, système endocrine) et le système immunitaire. Ce dernier est informé, par l'intermédiaire des systèmes nerveux autonome et central, de stimuli cognitifs, émotifs et physiques intégrés par le cerveau. En retour, le cerveau reçoit des messages du système immunitaire par l'intermédiaire de neuropeptides hormonaux et de cytokines.

Les stressseurs psychosociaux affectent la circulation et l'activité des cellules du système immunitaire à travers la libération de médiateurs neuroendocriniens et via des actions neurales directes du système sympathique, parasympathique et peptidergique.

Les voies neuronales majeures, à partir desquelles le stress peut affecter les fonctions immunitaires périphériques, sont l'axe néocortico-sympathique, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et la voie tronc cérébral - nerf vague - acétylcholine induisant la libération des médiateurs majeurs : noradrénaline, cortisol et acétylcholine.

a. Système nerveux autonome et immunité

Les organes lymphoïdes primaires et secondaires sont innervés par des fibres nerveuses noradrénergiques. Toutes les cellules lymphoïdes expriment des adrénorécepteurs β et une partie d'entre elles des adrénorécepteurs α . L'adrénaline et la noradrénaline peuvent ainsi altérer la circulation de sous-populations de leucocytes ainsi que la capacité fonctionnelle de cellules immuno-compétentes incluant la production et la libération de cytokines.

La stimulation du système adrénérgique (réponse immédiate de l'organisme face à un stimulus menaçant) a comme conséquences immunitaires une élévation du nombre des lymphocytes T-CD8, une diminution de la prolifération des cellules mononuclées circulantes.

b. Système nerveux central et immunité

Des chercheurs ont posé l'hypothèse d'une relation bidirectionnelle entre le SNC et le système immunitaire.

Action du SNC sur l'immunité :

L'action du SNC sur les processus immunitaires serait médiatisée par des mécanismes de type neuro-humoral véhiculés par des messagers appelés neuropeptides.

IL existe deux catégories de neuropeptides: ceux qui stimulent l'immunité tels que la substance P, la b-endorphine, la neurotensine ; et ceux qui inhibent l'immunité

: le VIP (vaso-active intestinal peptide), la somatostatine. Les récepteurs de ces neuropeptides sont situés sur les lymphocytes.

Retro contrôle du système immunitaire sur le SNC :

La modulation du système nerveux par le système immunitaire, se fait par l'intermédiaire d'une immuno-hormone (GIF) , d'une partie constante (Fc) des immunoglobulines, de certaines protéines de complément : les lymphokines et thymosines.

Les « feed-back » entre SNC et système immunitaire emprunteraient le SNA, l'axe hypothalamo-hypophysaire et les régulations neuro-hormonales.

c. Système neuroendocrinien et immunité

Les glucocorticoïdes régulent de multiples aspects des fonctions immunitaires avec des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs.

Les glucocorticoïdes sont des inhibiteurs puissants de l'activité cytotoxique des macrophages, des premières étapes de présentation de l'antigène et de l'activation des lymphocytes T et de la phase effectrice des réactions d'immunité cellulaire.

Les glucocorticoïdes régulent ainsi la réponse immunitaire innée aux infections bactériennes et virales en induisant un effet immunosuppresseur à travers une diminution de l'activité cellulaire de type T-H1 immun protectrice au profit d'une activité cellulaire de type T- H2 dont l'effet est globalement immunosuppresseur.

3. APPROCHE SOCIALE.

Seley a donc décrit le stress comme une réaction de l'organisme face à des situations, qu'il appelle « stressseurs ». Les stressseurs qui sont des « stimulus » qui sont à distinguer du « stress » qui est une réponse, toujours la même, qui consiste en une adaptation aux exigences de l'environnement vis-à-vis de l'organisme. De nombreux chercheurs se sont penchés depuis près d'un demi-siècle sur les relations existant entre les stressseurs et les maladies psychosomatiques chez l'homme.

C'est Adolf Meyer dans les années 30 qui fut le premier, à formuler l'hypothèse de l'existence d'un lien entre stimuli stressants issus de l'environnement et la maladie. Le courant psychosocial anglo-saxon dirigé par Adolf Mayer oriente son intérêt vers les corrélations possibles entre les maladies et l'environnement social.

Plus tard en 1960 Holmes et Rahe ont élaboré une échelle d'évaluation de la réadaptation sociale. Elle se présente sous la forme d'un questionnaire de quarante-trois événements et qui se mesure à l'aide « d'unités de changements de la vie » suivant la gravité de leur impact. Selon eux plus le niveau de changement est élevé et plus la probabilité d'avoir un problème de santé est importante. Ainsi par exemples le décès d'un conjoint est au premier rang des événements avec une valeur d'unité de changement de 100, le divorce est au second rang avec une valeur d'unité à 73, tandis que le départ d'un enfant de la famille à une valeur de 29. Ainsi est né le concept d'événement de vie » ou « life-events ». L'événement de vie d'un point de vue épidémiologique, est perçu comme un facteur de risque ou encore un facteur déclenchant, un traumatisme désorganisateur, responsable d'une discontinuité dans l'équilibre d'un individu. Les événements

sont actuellement classés en fonction du domaine psychosocial et environnemental de leurs lieux d'actions, en tenant compte de l'aspect plutôt qualitatif que quantitatif. La question qui s'est posée par la suite est de savoir si l'impact du stress est automatique ou non ?

Il semble qu'en fait que plusieurs paramètres expérimentaux peuvent intervenir. Ainsi plus l'agression n'est pas contrôlable, n'est pas prévisible est imposée, inattendue plus le retentissement du stress sera important sur l'organisme. Il apparaît également que les événements de vie source particulièrement de stress sont les événements où existe une perte, tels qu'une séparation, un divorce, un deuil, le départ d'un enfant.

4. APPROCHE PSYCHOLOGIQUE

Dans l'élaboration de sa théorie psychanalytique, Freud mettra en évidence l'existence d'une partie inconsciente dans la psychologie de l'être humain. Il distinguera différentes instances dans l'appareil psychique : à savoir le Moi, le Surmoi, et le Ça. Le Ça correspond au pôle énergétique et pulsionnel, le Surmoi représente les interdits moraux, tandis que le Moi représente l'instance qui gère les conflits, entre le Surmoi, le Ça et la réalité extérieure. Pour cela le Moi dispose de mécanismes de défense.

L'agression sera à l'origine d'un conflit intrapsychique faisant intervenir ces différentes instances, résultant de la combinaison, de la composition de forces plus ou moins antagonistes que Freud qualifie de pulsions. L'apparition de différents troubles psychosomatiques s'expliquera par l'échec des mécanismes de défenses, ici les sujets ne sont pas capables de traiter mentalement l'agression et les conflits qui en découlent.

Les malades atteints de maladies psychosomatiques présentent donc un profil psychologique particulier, décrit par la notion d'alexithymie (a : manque, lexis : parole, thymos : sentiment).

C'est-à-dire que ces patients ont des difficultés à exprimer leurs sentiments, leurs émotions. Cette difficulté à métaboliser psychologiquement les conflits expliquerait le retentissement physiopathologique des agressions sur l'organisme. L'alexithymie se définit donc par l'incapacité à reconnaître et exprimer ses émotions, la limitation de la vie imaginaire ; la tendance à recourir à l'action et à la description détaillée des faits, événements, ou symptômes physiques.

L'alexithymie a été progressivement considérée comme un facteur psychique de vulnérabilité au stress. Il existe une augmentation du tonus sympathique de base chez les sujets alexithymiques avec un manque de réactivité physiologique lors des réactions de stress. En fait, le déficit de régulation des affects serait associé à une modification basale du tonus du SNA mais aussi du profil cortisolique constituant un facteur de vulnérabilité au stress et exposés à des troubles physiologiques. Il existe également les liens entre fonctionnement alexithymique et fonctionnement immunitaire.

5. LES MALADIES LIÉES AUX RÉACTIONS PSYCHOSOMATIQUES À L'AGRESSION

5.1. STRESS ET PATHOLOGIES

Les facteurs psychologiques interviennent dans l'apparition des maladies psychosomatiques via l'hypersécrétion de cortisol et de catécholamines qui peuvent provoquer :

- des facteurs de risque cardiovasculaires : un syndrome métabolique associant plusieurs symptômes : obésité abdominale, état résistance à l'insuline pouvant évoluer vers un diabète, hypertension artérielle et perturbations du métabolisme des lipides sanguins. Ces perturbations métaboliques prédisposent aux accidents cardiovasculaires (athérosclérose, thrombose).

- Le déclenchement et/ou la majoration de symptômes digestifs.

- des troubles musculo-squelettiques.

Les conséquences pathologiques du stress peuvent résulter également d'altérations immunitaires. Le stress, via l'induction d'une transition dans l'équilibre entre lymphocytes TH-1 et TH-2, aurait des effets délétères, dans l'évolution des maladies infectieuses, auto-immunes, inflammatoires et cancéreuses.

5.2. LES MALADIES PSYCHOSOMATIQUES

La maladie psychosomatique est donc une maladie dont la symptomatologie est faite d'altérations anatomocliniques et biologiques objectivables et dont l'étiologie découle de l'intrication de facteurs psychologiques déclenchants tels qu'un stresseur ou événement de vie. Donc deux facteurs doivent être présents pour définir une maladie psychosomatique : une maladie organique et un facteur psychologique.

Alexander F. a été le premier à classer les maladies psychosomatiques qui sont selon lui au nombre de 7 : l'ulcère gastro-duodénal, l'asthme, l'hypertension essentielle, l'hyperthyroïdie, la polyarthrite rhumatoïde, la rectocolite ulcéro-hémorragique, l'eczéma. D'autres maladies psychosomatiques paraissent actuellement indiscutables, parmi lesquelles :

- En endocrinologie : l'hypothyroïdie, le Diabète Insulino-dépendant.

- Les maladies infectieuses. À ce titre le stress joue un rôle dans le risque infectieux. Classiquement, le stress prolonge la durée d'une maladie infectieuse, et donne une plus grande sévérité.

- En dermatologie : le psoriasis.

- En neurologie : le stress est indiscutablement un facteur déclenchant de maladies de la substance blanche. Le stress a été tenu responsable du déclenchement de poussées de sclérose en plaques, de leucoencéphalites et de leucodystrophies. On cite également la sclérose latérale amyotrophique, la maladie de Parkinson, et la migraine.

- Les maladies auto-immunes constituent un des champs les plus fertiles pour la recherche sur les interactions psychoneuroimmunologiques. Les maladies de système, les plus étudiées dans ce contexte sont le lupus, la polyarthrite rhumatoïde et la sclérodermie.

On évoque aussi : les tumeurs du sein chez la femme, l'infarctus du myocarde, la maladie de Crohn.

I - GENERALITES:

6. CONCLUSION

Les réactions psychosomatiques à l'agression constituent un modèle biopsychosocial des relations complexes entre psyché et corps, entre environnement et maladie.

Que porte le futur ? Ces découvertes peuvent conduire au développement de nouveaux traitements, antistress, basés sur une action sur les réactions psychosomatiques à l'agression.

RÉFÉRENCES

1. ADER R., FELTEN DL., COHEN N., eds : Psychoneuroimmunology, 2d edition, Academic Press, San Diego, 1218p, 1991.
2. Antovsky, A., 1981, Health, Stress and Coping, Londres, Jossey Bass Pub.
3. Cottiaux J. « Psychosomatique » et médecine comportementale. Masson 1981.
4. Dantzer R. L'illusion psychosomatique. Odile JACOB. 1989.
5. Gray, J.A., 1971, nouv. éd. 1987, The Psychology of Fear and Stress, Londres, Weidenfeld and Nicolson.
6. HOLMES, Th. Life Situations Emotions and Disease. Psychosomatics 19, 747-754, 1978
7. Ivanov KS Characteristics of chemotherapy of infectious diseases associated with gunshot wounds and trauma. Antibiot Khimoter 1992;37:19-21
8. Lazarus, R.S., 1966, Psychological Stress and the Coping Process, New York, Mac Grawhill.
9. Levine, S., Ursin, H., 1980, Coping Health, New York Plenum Press.
10. Loo, P., Loo, H. 1986, le Stress permanent, Paris, Masson.
11. Rivolier J., 1989, l'Homme stressé Paris, P.U.F.
12. Selye H., 1976, Stress in Health and Disease, Boston, Butterworth
13. SELYE H. A syndrome produced by diverse noxious agents. London, Nature, 1936.
14. Shapira I. The effect of stress on the inflammatory response to *Porphyromonas gingivalis* in a mouse subcutaneous chamber model J.Periodontol 1999; 70:289-93
15. Taylor G.R. Changes in the immune system during and after spaceflight Adv Space Biol Med 1997; 6:1-32.
16. Pirlot G. Modèles actuels en psychosomatique. EMC Psychiatrie. 2007.
17. Lehouelleur J. NEURO-ENDOCRINOLOGIE DU STRESS. Disponible sur <http://www.neur-one.fr>
18. Jacque C, Thurin Jean-Michel. Stress, immunité et physiologie du système nerveux. Érudit Revues Volume 18, numéro 11, novembre 2002, p. 1045-1166
19. Scantamburlo G., Scheen A.J. Rôle du stress psycho-social dans les maladies complexes. Rev Med Liège 2012; 67 : 5-6 : 234-242

PCEM2

THÈME XVI
TOME 2

PHYSIOLOGIE

THERMORÉGULATION

“Le génie représente un pour cent d’inspiration et quatre-vingt-dix-neuf pour cent de transpiration”.

THOMAS EDISON

1. HOMÉOTHERMES - POÏKILOTHERMES :

La température corporelle n’est pas du tout constante d’une espèce animale à l’autre. De ce point de vue on oppose deux grandes classes animales :

- **Les Poïkilothermes ou les Ectothermes ont une température centrale variable** avec celle du milieu extérieur : il n’y a aucune constance de cette température centrale, aucune régulation. C’est le cas de la plupart des espèces primitives.
- **Les Homéothermes ou Endothermes ont une température interne constante** ou à peu près, quelle que soit la température externe, ceci nécessite l’acquisition d’une régulation thermique qui n’existe que chez les espèces supérieures : Oiseaux et mammifères.

L’homéothermie permet de garder un métabolisme constant, quelle que soit la température extérieure, et donc de devenir largement indépendant des conditions atmosphériques pour son activité (autonomie). L’homéothermie est une propriété de l’individu, les tissus isolés sont poïkilothermes.

En fait, la distinction capitale entre homéothermes et poïkilothermes réside en ce que les premiers ont vis-à-vis d’une perturbation thermique, une attitude active tandis que les seconds assistent passivement à la perturbation et s’y soumettent ou bien meurent.

2. NOTION DE TEMPÉRATURE CENTRALE :

En réalité la constance de la température ne s’applique pas à la totalité de l’individu, mais uniquement à sa partie centrale dite « noyau » (fig1).

La partie extérieure au noyau dite « écorce » continue à avoir une température très variable avec la température

extérieure et les circonstances. Il ne s’agit pas uniquement de la peau, mais d’une épaisseur d’environ 2,5 cm de tissu.

Chez l’homme la température centrale est de l’ordre de 37 °C et varie peu en fonction de la température extérieure, ou même de l’activité des tissus.

Il existe quelques variations physiologiques :

- Rythme nycthéméral (sur 24 H) = température maximale à 17 H et minimale à 5 H.
- Rythme menstruel chez la femme : plus 0,5 °C après l’ovulation (pendant la 2e phase du cycle).

3. MESURE DE LA TEMPÉRATURE CENTRALE :

Appelée aussi température interne. L’hypothalamus est le centre du contrôle thermique, il est le siège de thermorécepteurs qui enregistrent la température du noyau central, donc sa température est la plus représentative de la température centrale de l’organisme. Parmi, les organes qui reflètent la température centrale :

3-1- LA TEMPÉRATURE ŒSOPHAGIENNE :

Prise en son tiers inférieur, reflète la température cardiaque. Son inertie est faible, et elle permet de surveiller la température d’un organe vital.

3-2- LA TEMPÉRATURE TYMPANIQUE :

Est la proche de la température cérébrale et hypothalamique (lieu de la thermorégulation).

3-3- LA TEMPÉRATURE RECTALE :

Utilisée par de nombreux auteurs est très controversée dans l’importance qu’il faut lui accorder. La sonde doit être enfoncée de 10 cm. L’irrigation du pelvis ne représentant qu’une faible partie du débit cardiaque.

4. NOTION D’ÉQUILIBRE ENTRE LA THERMOGÉNÈSE ET LA THERMOLYSE :

Le maintien d’une température constante suppose un stock de chaleur constant dans le noyau. Il faut donc qu’à chaque instant la production de chaleur (thermogénèse) soit équilibrée par une perte de chaleur équivalente (thermolyse).

Deux problèmes peuvent se poser pour le maintien d’une température constante chez l’homme :

- 1- La thermogénèse est variable suivant le métabolisme (repos, période postprandiale, exercice musculaire) : il va donc falloir adapter la thermolyse en conséquence (éliminer plus lors d’un exercice musculaire qu’au repos par exemple) pour maintenir une température identique.
- 2- La thermolyse est normalement fonction de la différence entre la température centrale et la température

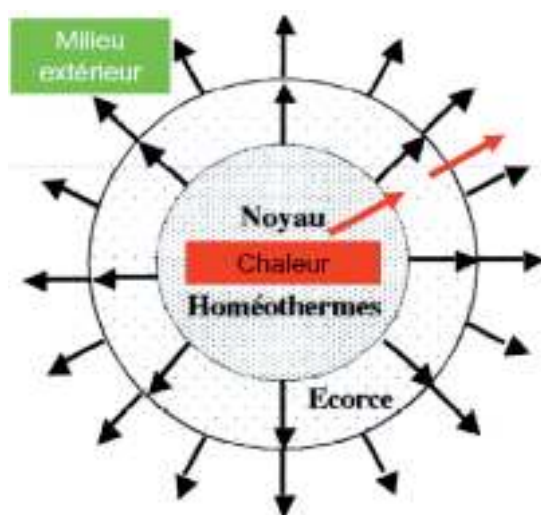


Figure 1 : température centrale et périphérique

extérieure

L'homme étant capable de modifier sa thermogénèse et sa thermolyse il a en théorie plusieurs possibilités de régulation thermique.

Quand il fait froid, il peut : augmenter sa thermogénèse et/ou diminuer ses pertes

Quand il fait chaud, il peut : diminuer sa thermogénèse et/ou augmenter ses pertes

Mais dans la réalité, thermogénèse et thermolyse régulières ne permettent que de passer un moment critique. Elles ne constituent pas la base d'une réaction à long terme, d'une **acclimatation** qu'il convient donc de distinguer des réactions thermorégulatrices à court terme.

5. RAPPELS PHYSIQUES :

Avant d'aborder l'étude physiologique proprement dite, il faut regrouper quelques notions simples, physiques et anatomiques qui permettent de comprendre comment se réalisent les échanges thermiques.

5-1- CHALEUR ET TEMPÉRATURE :

La chaleur est une des formes de l'énergie. On l'exprime habituellement en kcal ou cal bien que l'unité internationale soit le joule.

$$1 \text{ kcal} = 4,18 \text{ K Joule}$$

Si la chaleur est une forme d'énergie, un débit de chaleur correspondra donc à une puissance.

$$1 \text{ Kcal/sec} = 4,18 \text{ kJ/sec} = 4,18 \text{ KW}$$

La température est une grandeur de tension qui chiffre en quelque sorte la pression de chaleur ou sa concentration. Deux unités : Celsius (échelle courante) ou Kelvin (échelle absolue)

$$T_K = 273 + T_C$$

La chaleur se propage comme toute forme d'énergie, et il existe 4 formes d'échange de chaleur : conduction, convection rayonnement et changement d'état.

5-2- ÉCHANGES PAR CONDUCTION :

Il s'agit d'un transfert de chaleur à l'intérieur d'une structure ou d'un corps homogène, ce transfert se faisant d'autant mieux que le corps est plus conducteur.

Dans une structure homogène (solide, liquide ou gazeuse), le transfert de chaleur entre deux points est proportionnel à : la différence de température, la surface, la conductance thermique de la structure (K).

$$Q = K_c \times S(T_1 - T_2)$$

De façon générale, la conductance est fonction de la densité : elle est très faible dans les milieux gazeux où la chaleur se propage mal, très élevée dans les solides.

5-3- ÉCHANGES PAR CONVECTION :

Lorsqu'un fluide se déplace, il transporte avec lui la chaleur qu'il contient.

Par exemple : les vents du sud amènent la chaleur, et les vents du nord le froid. Dans la mer, on peut passer brutalement d'une zone froide à une zone chaude en fonction des courants locaux.

Il existe deux types de convection de fluide :

a- Convection forcée : le mouvement du fluide est créé par une pompe active (cœur, pompe du circuit de chauffage...)

b- Convection naturelle : Le mouvement est provoqué par les différences de densité dues aux différences de température du fluide : l'air chaud est plus léger que l'air froid, si bien que dans l'atmosphère, l'air chaud monte (courant ascendant) et prend place à l'air froid qui lui, tombe (courant descendant). (Maison chauffée au rez-de-chaussée : « la chaleur monte », en fait c'est l'air chaud qui monte).

5-4- ÉCHANGES PAR RADIATION :

Tout corps chaud émet des rayonnements électromagnétiques infrarouges qui représentent une forme d'émission et le transport de chaleur dans l'air. Cette émission est d'autant plus importante que le corps est chaud, et ne s'arrête que pour une température de 0°K (zéro absolu à - 273 °C). Les corps ne font pas qu'émettre les rayonnements, ils reçoivent aussi ceux qui ont été émis par les autres corps et les transforment en chaleur (par exemple : rayons solaires, rayons émis par un mur, par une autre personne). La peau, quelle que soit sa couleur, se comporte comme un corps noir, c'est-à-dire un corps qui absorbe et qui transforme en chaleur toute l'énergie rayonnante Q_R qu'il reçoit : ainsi, l'échange est proportionnel à :

$$T_1^4 - T_2^4. \text{ C'est la « loi de Stephan ».}$$

$$Q_R = K_E \cdot (T^4 - T^4)$$

où K_E est une « constante d'émissivité ».

5-5- CHALEUR DE CHANGEMENT D'ÉTAT :

Tout corps qui change d'état (solide, liquide, gazeux) **absorbe ou dégage de la chaleur** (si on veut rester à température constante).

Le passage liquide → solide réchauffé
gaz → dégage de la chaleur
liquide

Le passage liquide → gaz refroidit
absorbe de la chaleur

Chez l'homme l'évaporation d'1 g de sueur consomme 2,5 kJ.

II - PRODUCTION ET ÉCHANGES THERMIQUES CHEZ L'HOMME (Fig 2)

1. EQUATION DE L'HOMÉOTHERMIE :

Les homéothermes dissipent la chaleur qu'ils produisent par leur surface, mais du fait de l'existence d'une enveloppe à température variable, ils disposent d'une réserve de chaleur (S, comme stock) dont l'origine est métabolique (M). Une équation simple résume le bilan général :

$$M \pm C \pm R \pm S - E = 0$$

Dans l'équation ci-dessus, M toujours positif (on produit de la chaleur tant que l'on est vivant), C symbolise la conduction et la convection, R le rayonnement, et S le stock de chaleur ; E, toujours négatif, représente l'évaporation.

2. THERMOGÉNÈSE :

Un système vivant ne peut maintenir sa structure qu'au

prix d'une transformation constante d'énergie libre en chaleur, cette production de chaleur ou **thermogénèse de repos** correspondant au **métabolisme de base**.

2-1- ORIGINE DE LA THERMOGÉNÈSE AU REPOS :

Les principaux tissus à l'origine de la production de chaleur au repos sont surtout les viscères, les muscles (tonus de base), le cerveau et le cœur.

2-2- VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DU MÉTABOLISME :

Le métabolisme de base est bien sûr fonction de l'activité du tissu et de la quantité des cellules actives. Ainsi, pour pouvoir comparer des gens de taille et de poids différents, on l'exprime généralement rapporté à l'unité de surface corporelle.

Le métabolisme de base varie aussi avec l'âge et le sexe, ainsi, chez l'adulte, il est de l'ordre de 39 kcal/H/m² (soit 45 W/m²) chez l'homme et de 34 kcal/H/m² (soit 40 W/m²) chez la femme.

a- Le sommeil : Le métabolisme diminue légèrement pendant le sommeil lent, alors qu'au contraire il augmente pendant le sommeil paradoxal (phase des rêves).

b- Période postprandiale : la production de chaleur par les viscères augmente après les repas (maximum 2 à 5 heures après l'ingestion).

Il est d'ailleurs facile de remarquer que l'on a tendance à avoir plus chaud après le repas qu'avant. Ceci reflète le travail chimique nécessaire pour transformer et stocker les aliments. L'augmentation totale du métabolisme est variable selon la nature de l'aliment ingéré, elle est de l'ordre de :

- 5 % pour un repas de lipides
- 12 à 15 % pour un repas de glucides
- 30 % pour un repas de protéides

Cette augmentation de chaleur a été appelée **action dynamique spécifique (A.D.S)** des aliments.

c- Exercice musculaire : la production de chaleur augmente de façon considérable dans les muscles lors de l'effort. La production de chaleur peut-être multipliée par un facteur 10 à 20, voire même beaucoup plus lors d'un effort intense de courte durée.

La quantité de chaleur produite par un muscle est très importante, car c'est un système à mauvais rendement énergétique **20 à 25 % seulement de l'énergie totale mise en jeu par le muscle est convertie en travail mécanique 75 à 80 % est donc dissipé sous forme de chaleur.** Pour éliminer la chaleur produite par le métabolisme, 2 étapes seront nécessaires :

- Échanges entre le noyau et l'écorce
- Échanges en surface avec le milieu extérieur

3. TRANSPORT DE CHALEUR DU NOYAU VERS L'ÉCORCE :

Il peut se faire par 2 mécanismes :

3-1- CONDUCTION TISSULAIRE :

Le débit de chaleur est fonction de la conductivité thermique des tissus et de la différence entre la température centrale et la température cutanée.

$$Q_{\text{Cal}} = K \times (T_{\text{cent}} - T_{\text{cut}})$$

La conductance thermique du corps (K) est faible, surtout celle du tissu adipeux qui est un bon isolant thermique. Ce **mécanisme** est donc lent et il ne permet pas en cas de besoin des débits de chaleur importants. **Il est négligeable** en pratique devant le 2^e mécanisme.

3-2- LA CONVECTION FORCÉE PAR LE SANG :

Le sang se réchauffe au niveau des organes qui produisent de la chaleur. Dans ces organes (muscles, viscères...), la température du sang veineux est plus élevée que celle du sang artériel : elle s'est égalisée avec la température des tissus.

Le même phénomène, mais en sens inverse, va se produire au niveau de la circulation cutanée. La température cutanée (écorce) est nettement plus faible que celle du sang artériel (qui est voisine de la température centrale). Là aussi la température du sang va s'équilibrer avec celle de la peau, si bien que le sang veineux sera nettement plus froid que le sang artériel.

La quantité de chaleur ainsi transportée du noyau vers l'écorce est proportionnelle à la différence de température entre le sang artériel et veineux et au débit de sang, le coefficient de proportionnalité est la capacité calorifique du sang (c) c'est-à-dire la quantité de chaleur contenue dans le sang pour 1° de température (**c = 3.18 kJ/l**).

$$Q_{\text{cal}} = c \times Q_s \times (T_a - T_v)$$

4. ÉCHANGES ENTRE L'ÉCORCE ET L'AMBIANCE :

En théorie ils peuvent se faire par les 4 mécanismes physiques : conduction, convection, radiation et évaporation. En pratique certains de ces mécanismes peuvent être considérés comme quantitativement négligeables dans les conditions habituelles.

4-1- CONDUCTION :

Par suite de sa faible densité, l'air est un très mauvais conducteur de chaleur (utilisé comme isolant thermique). Les échanges de chaleur par ce mécanisme sont donc tout à fait négligeables.

Chez l'homme debout, le seul endroit où l'on peut perdre ainsi un peu de chaleur est la plante des pieds, en contact avec le sol : c'est donc minime.

Par contre, lorsque la surface de contact avec un élément solide augmente (sujet assis ou surtout couché) les pertes peuvent nettement devenir plus importantes. Par exemple, un sujet nu allongé sur un sol froid se refroidit assez vite.

4-2- CONVECTION NATURELLE OU FORCÉE :

Ces échanges se produisent à chaque fois que le corps est en contact avec un fluide (gaz ou liquide). La couche superficielle directement en contact avec la peau se réchauffe ; elle est alors plus légère et elle monte pour être remplacée par une couche froide et ainsi de suite : c'est la convection naturelle.

Ces échanges sont extrêmement variables selon les conditions :

- La position du corps : le maximum de déperdition se produit lorsque la plus grande surface corporelle se trouve librement en contact avec le milieu : c'est-à-dire les 4 membres écartés et étendus. En repliant les diffé-

rents segments des membres les uns sur les autres et contre le corps : on minimise les pertes par convection. Il est particulièrement important de protéger les zones où la présence de gros vaisseaux superficiels réchauffe la peau : plis de l'aîne et aisselles. C'est la lutte contre ce type de déperdition qui explique la position de replis sur soit, spontanément adoptée par les gens qui ont froid.

- **Les vêtements limitent considérablement ce type de déperdition** puisqu'ils aboutissent à l'isolement d'une couche tampon, entre le vêtement et la peau, dite **ambiance sous-vestiale** ; ces échanges par convection se produisent alors essentiellement au niveau des ouvertures du vêtement.

- Tous les facteurs ajoutant une **convection forcée** à la convection naturelle vont **accroître considérablement les déperditions thermiques**.

Le vent est un facteur très important : il renouvelle constamment la couche au contact de la peau qui n'a jamais le temps de se réchauffer. La différence de température entre peau et cette couche est donc toujours maximum ce qui augmente les pertes thermiques. Il est d'ailleurs bien connu que la même température froide est beaucoup plus difficile à supporter quand il y a du vent que quand il n'y en a pas.

Les mouvements en eux-mêmes favorisent la mobilisation et le renouvellement de la couche superficielle et donc accélèrent les déperditions thermiques.

- Cas particulier de l'immersion dans l'eau : **Les déperditions sont beaucoup plus élevées que dans l'air** : les pertes par convection y sont beaucoup plus importantes (de l'ordre de 25 fois plus pour la même différence de température).

Ceci explique que les déperditions caloriques soient beaucoup plus rapides dans l'eau que dans l'air à la même température ; et que la température de confort (celle où l'on se sent bien, où l'on n'a pas froid) soit beaucoup plus élevée dans l'eau (33 à 34°C) que dans l'air (18 à 20°C). On peut ainsi mourir de froid et d'épuisement dans l'eau à des températures tout à fait supportables dans l'air.

Ces échanges augmentant avec la densité sont encore accentués en cas d'hyperbarie ; par exemple lorsque la pression est multipliée par 9 (80 mètres de profondeur) les pertes par convection sont multipliées par 3.

4-3- RADIATION :

Les échanges de chaleur par radiation vont être une résultante fonction de ce que le corps émet et de ce qu'il reçoit de l'extérieur.

S'il émet plus qu'il ne reçoit : il se refroidit ; mais s'il reçoit plus qu'il n'émet : il se réchauffe.

Nous avons vu que la quantité de radiation émise par un corps et donc par la peau est directement fonction de sa température.

La quantité de radiation reçue est extrêmement variable avec l'environnement : y a-t-il du soleil ou pas ? Y a-t-il un espace vide ou au contraire des objets, des murs, des arbres, des êtres vivants qui vont nous envoyer, leurs rayonnements ? Mathématiquement, les équations qui régissent ces échanges sont extrêmement complexes. Mais il est possible de les simplifier lorsque la température des objets qui nous entoure est voisine de la

nôtre (en température absolue) ce qui est le cas dans les conditions normales.

Pour cela, il faut définir la **température opérative** qui correspond à une résultante des influences extérieures (température du milieu, mais aussi radiations émises par les objets qui nous entourent). Cette température opérative est définie en l'absence de vent et pour une posture donnée de l'individu (immobile).

Dans ce cas, l'ensemble des pertes par convection et radiation pour une surface corporelle donnée est directement proportionnellement à la différence entre la température opérative (**Top**) et la température cutanée moyenne (**Tcut**).

$$Q R + C = K \times S \times (Top - Taut)$$

Dans ce cas simple, l'ensemble des pertes par convection et radiation va augmenter :

- Si la température opérative diminue, pour une même température cutanée.

- Si la température cutanée augmente pour une même température opérative.

Mais cette équation met en évidence un élément important : **le sens des échanges thermiques est fonction du sens de la différence de température**. On parle toujours de déperdition thermique, car dans les cas habituels la température opérative est plus faible que la température cutanée. Mais si la température opérative devient supérieure à la température cutanée, le sens des échanges thermiques par convection et rayonnement va s'inverser (également vrai pour la conduction) et dans ce cas, c'est le milieu extérieur qui va nous réchauffer.

Chez l'homme, le seuil d'inversion des échanges par conduction, convection et radiation se situe vers 30 - 35 °C, car la température cutanée ne monte pas au-delà.

4-4- ÉVAPORATION :

Les processus d'évaporation se produisent normalement à deux niveaux : la peau et les muqueuses respiratoires. Une partie de ces déperditions est obligatoire et indépendante de la thermorégulation ; une autre est étroitement adaptée aux besoins thermiques, nous allons les voir succinctement.

a - Les pertes obligatoires : existent au niveau du poumon et de la peau.

- Évaporation respiratoire ou perspiration respiratoire, le gaz expiré est chaud et saturé en vapeur d'eau ce qui correspond à une pression en vapeur d'eau beaucoup plus élevée que celle du gaz inspiré.

Il s'agit d'une perte obligatoire qui sera d'autant plus importante que le gaz inspiré est sec et que la ventilation est importante.

- Respiration insensible cutanée, il s'agit de la déperdition continue de vapeur d'eau à travers la peau, car cette dernière n'est pas rigoureusement imperméable à l'eau. Les pertes seront bien sûr d'autant plus importantes que le milieu extérieur est plus sec.

Globalement, l'ensemble des pertes minimums par la peau et les muqueuses respiratoires ne sont pas négligeables : environ 500ml/24 H. Il est évident qu'une telle quantité doit être prise en compte dans le bilan hydrique (Thèmes : X et XII) de l'organisme.

b- Les pertes régulées : Dans l'espèce humaine, la seule déperdition évaporatrice soumise à un contrôle biologique est la sudation : c'est le facteur capital de régulation dans la lutte contre la chaleur.

Chez les animaux à poils ou à plumes qui ne peuvent pas transpirer, il existe un autre moyen : la **polypnée thermique**. Les animaux peuvent augmenter considérablement leur ventilation externe. Cette ventilation rapide et superficielle a donc pour conséquence d'augmenter les pertes en vapeur d'eau au niveau respiratoire et donc d'augmenter les déperditions thermiques (environ 2,5 kJ/g d'eau évaporée).

Chez l'homme la polypnée thermique n'existe pas, la ventilation ne se modifie pas en fonction des besoins de la thermorégulation. Néanmoins, la polypnée de l'exercice musculaire qui dépend des nécessités respiratoires évacue de l'air totalement saturé et joue donc un rôle dans l'équilibre thermique.

La sudation correspond à un phénomène de sécrétion active d'un liquide : la **sueur**, par des structures spécialisées effectrices, les **glandes sudoripares**. Celles-ci sont de deux types : apocrines et eccrines.

- Les glandes apocrines sont localisées au niveau de régions très limitées (axillaires, pubiennes, inguinales). Leur sécrétion épaisse peu abondante, mais continue est responsable en grande partie de l'odeur corporelle. Elles sont soumises à un contrôle endocrinien (particulièrement les hormones sexuelles), mais leur fonctionnement est complètement indépendant des besoins de thermorégulation.

- Les glandes eccrines, comportant une partie sécrétrice et un conduit excréteur qui s'abouche à la surface de la peau, en dehors des follicules pileux, qui sécrètent une solution très diluée d'électrolytes (essentiellement du chlorure de sodium). Ces glandes sont présentées sur l'ensemble de la surface du corps. Il existe environ quatre à six millions de glandes sudoripares eccrines.

Leur rôle physiologique est la **thermorégulation**, l'hydratation de la peau et un rôle immunologique.

Le débit sudoral est extrêmement variable. Il est quasi-

nul dans des conditions froides ou neutres, il peut augmenter considérablement jusqu'à atteindre 2 litres par heure dans des conditions très chaudes. Bien sûr, de tels débits ne peuvent être maintenus longtemps : (30 minutes au plus), le maximum mesuré pendant plusieurs heures étant d'environ d'un litre par heure.

L'évaporation d'un tel débit d'eau permet d'éliminer environ 650 Watt, le débit dépendant de la proportion de la peau mouillée et de la différence de pression de vapeur d'eau entre la peau et l'atmosphère, d'où les difficultés en climat tropical humide où l'air atmosphérique est saturé en vapeur d'eau.

III - REACTIONS THERMOREGULATRICES:

1. GÉNÉRALITÉS :

Le but des réactions thermorégulatrices est de maintenir une température centrale constante en égalisant la production de chaleur par le métabolisme (M) et les pertes par radiation, convection et évaporation (R,C,E).

Thermogénèse	=	Thermolyse
M	=	R+C+E
Production de chaleur	=	Pertes de chaleur

Cette équation fondamentale : égalité entre thermogénèse et thermolyse, peut être réalisée de différentes façons.

- En réponse à une modification de la thermolyse (exposition au froid par exemple), le sujet doit modifier sa thermogénèse pour compenser.
- En réponse à une modification de la thermogénèse (exercice musculaire par exemple), le sujet doit modifier sa thermolyse pour compenser.
- Ces réactions thermorégulatrices ont besoin d'être d'autant plus efficaces et rapides que **l'inertie thermique** du sujet est faible. Par exemple, le nourrisson a une masse corporelle faible et donc une inertie thermique très faible : il risque de se refroidir ou de se réchauffer beaucoup plus vite qu'un adulte et nécessite donc des adaptations rapides et efficaces.
- Enfin les réactions thermorégulatrices dans leur ensemble correspondent en fait à deux types de problèmes très nettement différents :
 - La réaction immédiate du sujet face à une exposition brutale, aiguë à une température nettement plus chaude ou plus froide que normalement. Il s'agit là des réactions thermorégulatrices proprement dites.
 - La réaction à long terme d'un sujet que l'on fait vivre de façon prolongée dans des ambiances thermiques différentes : il s'agit là des phénomènes d'adaptation.

2. DIFFÉRENTES ZONES PHYSIOLOGIQUES DE THERMOREGULATION :

L'espèce humaine est très bien adaptée au chaud et elle peut survivre à des températures pouvant atteindre 110°C (bien sûr dans des conditions optimales avec apport suffisant d'eau, de sel et une ambiance extérieure sèche). **Par contre elle est mal adaptée au froid**, et l'homme nu ne pourrait pas survivre en dehors de tropiques.

Si l'on regarde le niveau métabolique en fonction de la température opérative, on peut distinguer trois régions (Fig 3) :

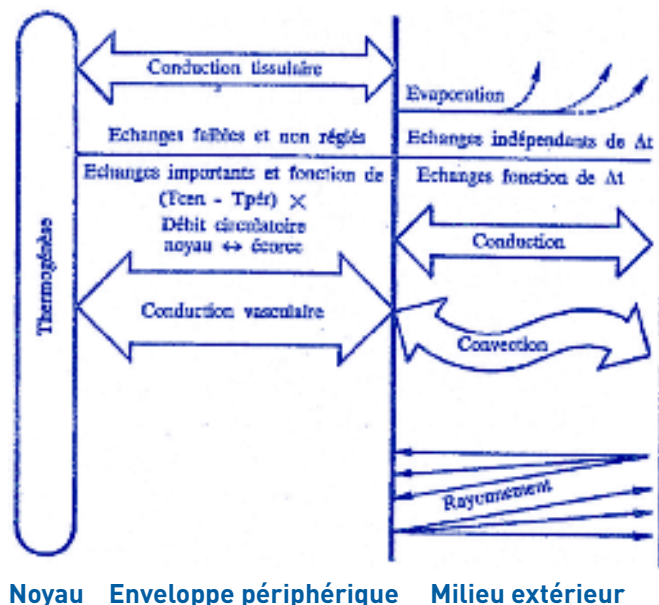
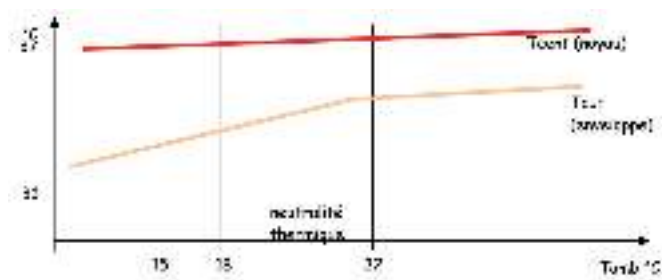


Figure 2 : Production et échange de chaleur chez l'homme

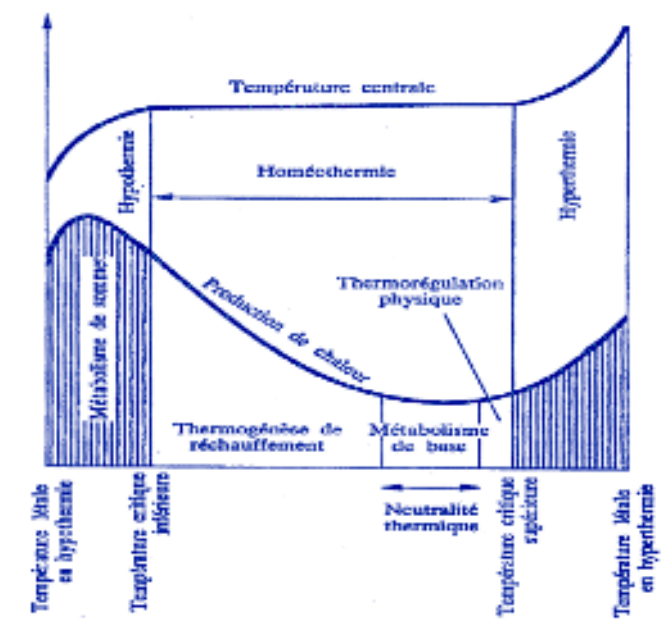
- Une région optimale où l'on maintient sa température centrale à faible coût puisque le métabolisme est minimal : c'est la **zone de confort thermique**. Elle se situe entre 18 et 32 °C.
- En dessous de 18 °C, le métabolisme augmente très rapidement : c'est la **zone de thermorégulation au froid** qui est donc très coûteuse en énergie même si son efficacité est limitée en dessous de 15 °C.
- Au-dessus de 32 °C, le métabolisme augmente aussi, bien que de façon beaucoup plus faible que lors de la lutte contre le froid : c'est la **zone de thermorégulation au chaud**.

Figure 3 : Zones de thermorégulation



Le fait que le métabolisme augmente dans les zones de thermorégulation au froid et au chaud signifie que l'une et l'autre mettent en jeu des processus actifs consommant de l'énergie (Fig 4). Dans la zone chaude, ces processus doivent être suffisamment efficaces pour éliminer non seulement la surcharge en chaleur liée à l'ambiance, mais aussi l'augmentation de production métabolique de chaleur.

Figure 4 : dépenses énergétiques en fonction des zones de thermorégulation



3. ZONE DE NEUTRALITÉ THERMIQUE :

La principale caractéristique de cette zone si l'on regarde l'équation thermolyse thermogénèse ($M = R + C + E$) est que tous les termes en sont constants.

- **Le métabolisme est constant et minimum** : nous avons vu ci-dessus que cela rentrait dans la définition même

de cette zone.

- Il n'y a pas de sudation. Les pertes par évaporation se limitent à la perspiration insensible qui est constante.
- **La température cutanée suit une évolution parallèle à celle de la température opérative**. Par conséquent les pertes par rayonnement et convection sont constantes, car la différence entre la température cutanée et la température opérative reste constante.

La production et déperdition de chaleur restant inchangées, **la température centrale ne se modifie pas**.

Tout le problème de la thermorégulation dans cette zone est le suivant : comment la température cutanée peut-elle varier parallèlement à la température opérative, ce qui permet de maintenir constante les pertes par rayonnement et convection en dépit des variations de la température externe ?

Cette modification de la température cutanée est directement fonction de la vasomotricité cutanée :

- En cas d'augmentation de la température opérative, on observe une **vasodilatation** dans les territoires cutanés qui augmentent l'apport de sang à 37 °C à la peau et donc la réchauffe.
- En cas de diminution de la température opérative, on observe une **vasoconstriction** cutanée qui diminue l'apport de sang, et la peau se refroidit.

Ce mécanisme s'étend nettement au-delà de la zone de confort thermique, mais dans celle-ci les phénomènes vasomoteurs sont régulés de façon très précise et progressive, permettant de faire varier la température cutanée de façon parallèle à la température opérative.

Lorsque la température opérative et donc la température cutanée diminuent, il existe de plus un facteur d'économie de chaleur permettant de façon tout à fait passive de diminuer les transferts de chaleur du noyau vers l'écorce. Il s'agit de la disposition anatomique des artères et des veines. Artères et veines suivent en général un trajet identique et sont accolées l'une à l'autre (Fig 5). Lorsque le débit sanguin cutané diminue et que la température cutanée baisse, le peu de sang parvenant à la peau va être plus froid que normalement. Lorsqu'il va revenir par les veines la différence de température entre sang artériel et veineux va être élevée. Compte tenu des contacts anatomiques étroits entre artère et veine, des échanges de chaleur vont se faire entre les deux, l'artère réchauffant la veine, et la veine refroidissant l'artère.

En conséquence :

- Le sang veineux aura été réchauffé avant de revenir au noyau central.
- **Le sang artériel aura perdu une partie de sa chaleur récupérée par le sang veineux avant d'arriver à la peau, si bien que celle-ci sera encore moins réchauffée**



Figure 5 : Échange de chaleur entre artère et veine

fée.

Il s'agit donc là d'un phénomène d'économie de chaleur par un système à contre-courant, qui permet d'amplifier considérablement les conséquences de la vasomotricité cutanée : la chaleur court-circuite la peau.

4. ZONE DE THERMORÉGULATION AU FROID :

La défense contre le froid comporte deux grands processus : limiter la perte de chaleur essentiellement par vasoconstriction et accroître la production interne de chaleur (Fig 6). Nous avons vu **qu'ils sont insuffisants puisque l'homme n'arrive pas à maintenir sa température centrale au-dessous de 15 °C**. Ce qui nous permet de survivre dans les climats tempérés ou froids, c'est essentiellement des facteurs comportementaux liés aux habitudes sociales (habitat, vêtements).

4-1- LIMITER LA DÉPÉDITION DE CHALEUR :

a - vasoconstriction périphérique :

Quand la température opérative diminue, la première réponse physiologique d'un homéotherme est la vasoconstriction cutanée qui diminue la température de la peau et des tissus sous-jacents, limitant de ce fait les échanges de chaleur. Mais, inconvénient majeur, les économies apportées par la vasoconstriction s'effectuent au détriment de l'irrigation des tissus, d'où le risque secondaire d'hypoxie tissulaire.

b - Horripilation :

Il s'agit de la classique chair de poule qui correspond à une érection des poils. Le but de ce mécanisme est d'emprisonner entre les poils au contact de la peau une couche d'air tampon qui va servir d'isolant thermique. Ce mécanisme est efficace chez les animaux à pelage. Mais chez l'homme qui est très peu velu, ce n'est qu'un système archaïque hérité de ses ancêtres animaux, mais qui n'a plus aucune efficacité réelle.

Quoiqu'il fasse, l'homme ne peut pas diminuer sa température cutanée autant que la température ambiante ni s'opposer de façon efficace aux déperditions caloriques : les pertes de chaleur par convection et rayonnement qui dépendent directement de la différence de température entre peau et ambiance vont augmenter rapidement.

Les pertes par perspiration insensible ne peuvent en aucun cas diminuer :

$$\begin{array}{ccccccc} \mathbf{M} & = & \mathbf{R} & + & \mathbf{C} & + & \mathbf{E} \\ \text{augmente} & & \text{augmente} & & \text{constant} & & \end{array}$$

Le seul moyen de compenser ces pertes accrues est d'augmenter la production de chaleur.

4-2- AUGMENTER LA PRODUCTION DE CHALEUR :

La production de chaleur dépend de processus endogènes et consiste en une transformation de l'énergie chimique d'origine alimentaire en chaleur. On distingue le frisson thermique de la thermogénèse sans frisson.

a - Le frisson thermique :

Le frisson est un tremblement des muscles striés squelettiques, comparable physiologiquement à un clonus. C'est un « mouvement involontaire rythmique consistant en une oscillation autour d'une position moyenne dans un ou plusieurs membres, le mouvement ne déterminant

pas de changement dans la position du corps ». Chez l'homme adulte, le frisson thermique est la principale source de thermogénèse qu'il augmente de trois à cinq fois par rapport à la valeur de repos (par comparaison, un exercice musculaire intense peut l'augmenter de dix à vingt fois). Le frisson ne constitue pour l'homéotherme qu'un mécanisme d'urgence impossible à soutenir indéfiniment et qui apparaît uniquement (en dehors de la pathologie infectieuse) lors de l'exposition à un froid intense. Ce frissonnement entraîne une consommation accrue d'oxygène et permet aux mitochondries musculaires de mettre de l'ATP à la disposition des filaments coulissants, ce qui constitue, dans les conditions du rendement du moteur musculaire, une source abondante de chaleur. Cette réponse involontaire des muscles squelettiques peut, comme la respiration, peut être régulée ou inhibée (dans certaines limites) par le contrôle volontaire. Il faut noter que tous les homéothermes ne frissonnent pas comme l'homme. En particulier, la plupart de ceux qui ont une thermogénèse chimique efficace ne frissonnent pas.

b - Thermogénèse sans frisson :

Un animal curarisé et ventilé artificiellement, donc incapable de frissonner, augmente néanmoins sa VO₂ lors de l'exposition au froid : c'est la thermogénèse sans frisson. Foster et Frydman, en 1978, ont démontré que la source de cette augmentation du métabolisme était le tissu adipeux brun. Cette thermogénèse sans frisson assurée par le tissu adipeux brun est reproductible par perfusion de noradrénaline en absence d'abaissement de la température ambiante.

Chez l'homme, les adipocytes de la graisse brune sont localisés entre les deux épaules, les aisselles le long des gros vaisseaux du cou et autour du cœur, du rein et des surrénales. La graisse brune existe chez le nouveau-né et subsiste à l'état de traces chez l'adulte. (Entre 1 et 2 % du poids corporel).

Chez un être humain adulte, la thermogénèse sans frisson ne contribue qu'à 10 ou 15 % de la production totale de chaleur. Par ailleurs, chez les nourrissons la thermogénèse sans frisson leur permet de doubler leur production totale de chaleur.

En conclusion : chez le nouveau-né, la thermogénèse sans frisson joue certainement un rôle très important. Mais chez l'adulte, le frisson musculaire est probablement le seul moyen efficace d'augmentation de la thermogénèse au froid. On comprend que ce soit insuffisant pour permettre une adaptation satisfaisante au froid.

4-3 - FACTEURS COMPORTEMENTAUX SEMI-VOLONTAIRES :

Seul le fait de porter des habits et de vivre dans des habitations (à plus forte raison quand elles sont chauffées) a permis à l'homme de survivre en dehors des tropiques.

Ces facteurs comportementaux jouent un rôle majeur face à une régulation physiologique insuffisante.

4-4 - DIFFÉRENTS FACTEURS ASSOCIÉS :

Volontaires ou non peuvent aussi aider dans la lutte contre le froid.

- La période postprandiale : on résiste plus facilement au froid après un repas, car il existe une production de cha-

leur obligatoire (ADS ou action spécifique des aliments) liée aux transformations chimiques et au stockage des aliments. Cette chaleur peut être bien sûr utilisée dans la lutte contre le froid. Mais elle n'est pas réglable, car fonction uniquement des aliments absorbés.

- L'exercice musculaire peut produire beaucoup de chaleur, beaucoup plus que le frisson par exemple. **Il est beaucoup plus facile de lutter contre le froid quand on a une activité physique qu'au repos**; et cela peut même être utilisé comme moyen de lutte contre le froid.

C'est certainement un des moyens les plus efficaces, mais il ne s'agit pas d'une régulation adaptée aux besoins : c'est une démarche volontaire du sujet. Cette solution ne peut être envisagée que lors d'une exposition au froid de courte durée. Car à long terme et en l'absence d'apports énergétiques adéquats, on aboutit rapidement à l'épuisement.

4-5 - VALEURS LIMITES :

Nous avons vu qu'au-dessous d'une température ambiante de 15 °C, l'homme nu au repos ne peut plus maintenir sa température centrale.

La diminution de la température centrale est bien sûr d'autant plus rapide que la température ambiante est faible, alors qu'elle est très lente et progressive quand on se rapproche de 15 °C.

Lorsque la température centrale diminue :

- Le sujet perd connaissance en dessous de 33 °C (coma hypothermique).
- A 30°C, les centres thermorégulateurs cessent de fonctionner (et c'est bien sûr un point de non-retour).
- A 28 °C, c'est le cœur qui s'arrête en fibrillation musculaire.
- À partir de 25 °C, le métabolisme est suffisamment réduit pour que les cellules puissent survivre de façon prolongée sans apport d'oxygène. C'est dans cette zone que se situe la chirurgie en hypothermie contrôlée. Après l'intervention le sujet doit être réchauffé, jusqu'au-delà de 30°C et le cœur défibrillé.

5. ZONE DE THERMORÉGULATION AU CHAUD :

L'homme résiste assez bien à la chaleur puisqu'il peut

supporter des températures ambiantes de l'ordre de 100 °C en ambiance sèche et ventilée : le problème physiologique critique **est l'évacuation de la chaleur produite**, ce qui se réalise par deux types de mécanismes, la **vasodilatation et l'évaporation** (Fig 7).

5-1- DÉPÉDITION PAR VASODILATATION :

La vasodilatation augmente rapidement avec la température ambiante. Mais, ce mode de régulation est vite dépassé pour une raison simple : si on continuait à augmenter la température cutanée parallèlement à la température externe, on se retrouverait vite avec une peau à 37 °C et plus. Dans ce cas, le rôle de la convection sanguine qui est de transporter la chaleur du noyau où elle est produite vers la périphérie plus froide où elle est éliminée s'inverserait : le sang se chargerait de la chaleur au niveau de la peau plus chaude pour la transporter vers le noyau central. Celui-ci se réchaufferait d'autant plus vite que cet apport supplémentaire de chaleur s'ajouterait à une production métabolique qui ne pourrait plus être éliminée. Nous serions rapidement cuits par l'ambiance.

En fait la température de la peau n'augmente jamais au-delà de 35 °C grâce aux mécanismes de déperdition de chaleur que nous allons voir.

Mais cette différence de température faible (2 °C) avec le noyau suffit pour transférer la chaleur produite par le métabolisme, grâce à l'augmentation considérable du débit sanguin cutané.

5-2- DÉPÉDITION PAR CONVECTION ET RAYONNEMENT :

Nous avons vu que ces pertes sont fonction directe de la différence de température entre l'ambiance (température opérative) et la peau (température cutanée). On peut encore éventuellement perdre un peu de chaleur par ce mécanisme jusqu'à 35 °C. Mais au-delà, la température extérieure étant supérieure à la température cutanée, les échanges s'inversent et la **peau est réchauffée par les mécanismes de convection et de rayonnement**. Ils deviennent alors non seulement inefficaces, mais même néfastes dans la lutte contre le chaud.

5-3- DÉPÉDITION

PAR ÉVAPORATION :

L'évaporation est l'unique mécanisme qui reste, et c'est le seul qui va permettre au-dessus de 35 °C d'éliminer la chaleur. Il va donc éliminer non seulement la production métabolique de chaleur, mais aussi la chaleur apportée à la peau en provenance de l'ambiance par convection et rayonnement. C'est à ce prix seulement que la température cutanée pourra être maintenue à 35 °C, quelle que soit la température extérieure.

Ce mécanisme est remarquablement efficace tant

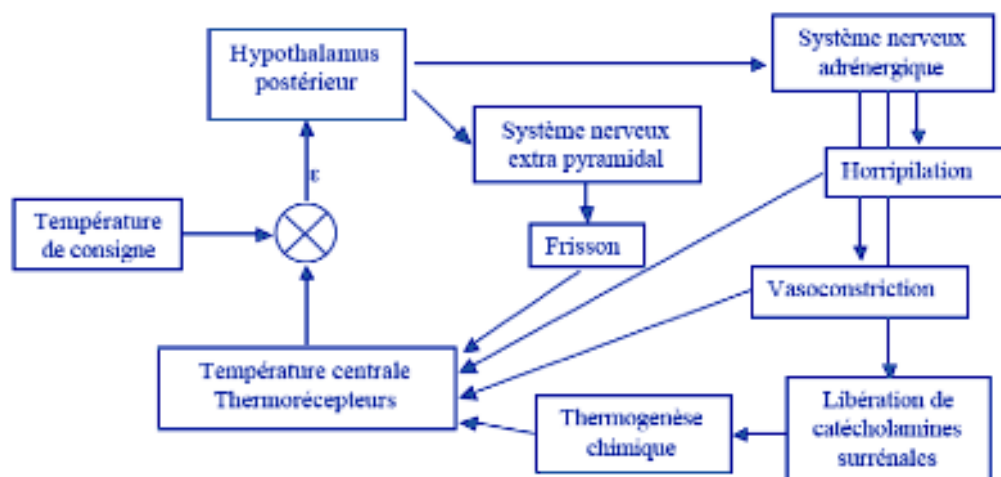


Figure 6 : Thermorégulation au froid

que l'on est en chaleur sèche et que le renouvellement de l'air est assuré. Par contre en atmosphère chaude et humide, les risques de dépassement des possibilités de régulation et d'accidents hyperthermiques sont beaucoup plus élevés.

$$\begin{array}{lcl} \text{Déperdition de chaleur} & = & \text{gain de chaleur} \\ \\ \text{de } 32 \text{ à } 35 \text{ }^{\circ}\text{C} & \text{E} + \text{C} + \text{R} & = \text{M} \\ & \text{faible} & \\ \\ \text{Au-dessus de } 35 \text{ }^{\circ}\text{C} & \text{E} & = \text{M} + \text{C} + \text{R} \end{array}$$

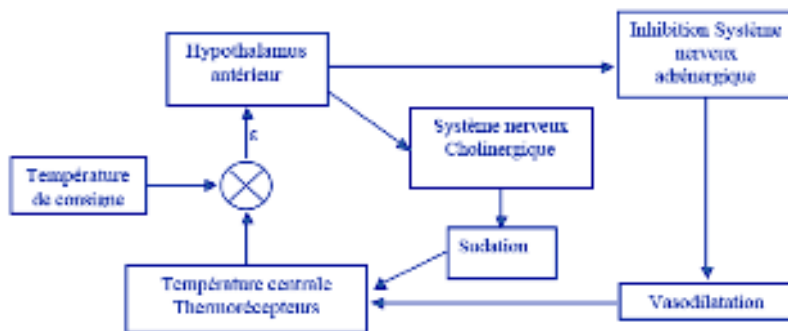
5-4- TEMPÉRATURES LIMITES :

Les accidents d'hyperthermies sont rares chez l'adulte, compte tenu de l'efficacité de la thermorégulation. Ils sont le plus souvent rencontrés en chaleur humide.

Les signes de souffrance du système nerveux central apparaissent vers 42 °C (convulsions hyperthermiques). Au-delà de ce seuil, la thermorégulation cesse rapidement, et la sudation se tarit.

Au-delà de 42 - 45 °C des lésions irréversibles et rapidement létales apparaissent.

Figure 7 : Thermorégulation au chaud



IV- SYSTÈME DE RÉGULATION :

La thermorégulation est un bon exemple du maintien de l'homéostasie par un système de contrôle à rétroaction. La température centrale doit être mesurée quelque part au niveau d'un récepteur. Cette information doit être transmise à un centre de contrôle, qui va comparer la valeur actuelle à celle qu'elle devrait être théoriquement (valeur de consigne. cf. Généralités des Glandes Endocrines). S'il n'y a pas d'écart : c'est très bien. Sinon, le centre va mettre en jeu les mécanismes permettant de supprimer l'écart (thermorégulation au chaud ou au froid suivant les besoins).

1. LES RÉCEPTEURS :

Il existe deux types de récepteurs en fonction de leur localisation anatomique :

- Certains sont situés profondément à l'intérieur du corps au niveau du noyau et renseignent donc sur la température centrale.
- D'autres sont superficiels et renseignent sur la température cutanée.

On distingue également deux types de récepteurs en

fonction de leur différenciation fonctionnelle :

- Les uns sont sensibles au chaud
- Les autres sont sensibles au froid.

1.1. LES RÉCEPTEURS PÉRIPHÉRIQUES :

Par leur situation, ils sont les premiers à détecter les variations thermiques du milieu et fournissent les signaux d'alarme qui permettent de déclencher des réponses antipatrices.

Ces récepteurs sensibles au froid et au chaud sont distribués en des endroits précis, sous la peau, chacun couvrant un champ de stimulation de 1 millimètre de diamètre environ. Les récepteurs sensibles au froid sont généralement trois à dix fois plus nombreux que les thermorécepteurs sensibles au chaud.

Les récepteurs cutanés n'ont pas une fréquence de potentiel d'action constante pour une température donnée. Lorsque la température cutanée est maintenue constante, ils s'adaptent rapidement et cessent de fonctionner. **Ils répondent** par contre très efficacement **lorsqu'il existe une modification rapide de la température cutanée**, ou lorsqu'il existe une modification rapide du débit de chaleur traversant la peau de l'extérieur vers l'intérieur pour les thermorécepteurs au chaud, et de l'intérieur vers l'extérieur pour les thermorécepteurs au froid]. **Ils renseignent donc essentiellement sur les modifications survenant par rapport à l'état antérieur.**

1.2. LES RÉCEPTEURS CENTRAUX :

On a pu en mettre en évidence dans l'hypothalamus, le territoire splanchnique, la moelle épinière.

a - Dans l'hypothalamus antérieur :

Dans l'hypothalamus antérieur, on trouve une prédominance de récepteurs au chaud au sein même des neurones des centres thermorégulateurs. Pour une température normale, ces récepteurs ont un fonctionnement tonique permanent et augmentent leur fréquence de décharge avec la température. D'un point de vue finaliste, cela peut se comprendre puisque la seule perturbation thermique qui vient du centre est le métabolisme, facteur de réchauffement.

b - Autres récepteurs centraux :

Si les récepteurs au chaud sont situés de façon élective dans l'hypothalamus, ailleurs, au contraire, on retrouve préférentiellement des récepteurs au froid. En particulier, on trouve dans la moelle épinière, dans la paroi (ou autour) des gros troncs veineux, et dans les viscères abdominaux, par exemple, lorsque l'on mange une glace ou que l'on boit de l'eau froide, la température du sang veineux de l'estomac peut nettement diminuer. C'est une source éventuelle de refroidissement au même titre que la peau, et il n'est pas inutile d'en informer les centres.

2. LES VOIES AFFÉRENTES :

La voie afférente issue des thermorécepteurs centraux doit être courte ou inexistante. Partant des récepteurs au niveau de la peau, les fibres afférentes cheminent avec des nerfs cutanés pour aboutir sur la corne posté-

rière de la moelle épinière. Les neurones secondaires traversent quelques segments plus haut pour remonter du côté opposé les cordons antéro-latéraux de la moelle.

3. LES CENTRES THERMORÉGULATEURS :

Chez les Homéothermes, l'hypothalamus est le centre principal des mécanismes thermorégulateurs. Il agit comme un **thermostat habituellement réglé autour de 37 °C**.

A l'aide d'expériences de stimulation et de destruction élective, on a pu localiser au niveau de l'hypothalamus 4 centres thermorégulateurs :

3-1- L'AIRE PRÉOPTIQUE DE L'HYPOTHALAMUS ANTÉRIEURE :

La stimulation élective (ou son réchauffement par une thermode) provoque :

- Une vasodilatation périphérique généralisée
- Des sueurs profuses
- Une inhibition des réactions de thermo-régulation au froid.

Il s'agit donc du centre responsable de la thermorégulation au chaud.

3-2- L'AIRE POSTÉRIEURE ET VENTRALE DE L'HYPOTHALAMUS :

La stimulation élective de cette région située juste au-dessus des corpuscules mamillaires (centre moteur primaire du frisson) provoque :- Une piloérection

- Une vasoconstriction généralisée
- Un frisson musculaire
- Une libération de catécholamines par les glandes médullosurrénales.
- Une inhibition de l'hypothalamus antérieur.

Il s'agit donc du centre responsable de la thermorégulation au froid.

4. LES VOIES EFFÉRENTES :

Elles sont multiples empruntant aussi bien des voies nerveuses végétatives que des voies nerveuses somatiques ou que des voies hormonales.

4-1- THERMORÉGULATION AU FROID :

Elle met en jeu le système nerveux végétatif adrénergique et le système somatique. Elle est déclenchée par l'hypothalamus postérieur et inhibée par l'hypothalamus antérieur.

L'hypothalamus postérieur stimule plusieurs centres adrénergiques médullaires dans la corne latérale de la moelle à partir desquels partent des voies efférentes végétatives sympathiques dont le 2^e neurone est noradrénergique.

- * **Le centre pilorecteur** dans la moelle dorso-lombaire est responsable de l'érection des poils.
- * **le centre vasomoteur** est responsable de la vasoconstriction cutanée (moelle dorso-lombaire).
- * **Du centre splanchnique** de la moelle (au niveau lombaire) partent des neurones végétatifs sympathiques (nerfs splanchniques) qui vont stimuler les glandes médullosurrénales et libèrent dans le milieu intérieur les catécholamines (80 % Ad et 20 % nAd). Il faut rappeler que cette glande endocrine se comporte comme l'équivalent d'une fibre post ganglionnaire sympa-

thique. Cette libération de catécholamines va être responsable de la thermogénèse chimique (augmentation diffuse du métabolisme). Elles entraînent une augmentation du débit cardiaque et du débit sanguin musculaire (donc une augmentation de l'activité musculaire), elle stimule la vasoconstriction cutanée (récepteurs), modifie le métabolisme en augmentant la disponibilité des substrats (lipides, glucides...).

- * **L'hypothalamus postérieur** stimule également les motoneurones au niveau de la moelle par l'intermédiaire des voies motrices extrapyramidales. Une stimulation modérée aboutit à une simple augmentation du tonus musculaire, qui va ensuite se transformer en frisson proprement dit lorsque la stimulation augmente.

4-2- THERMORÉGULATION AU CHAUD :

Elle est commandée par l'hypothalamus antérieur et inhibée par l'hypothalamus postérieur. Elle met en jeu principalement des voies végétatives sympathiques cholinergiques.

L'hypothalamus antérieur comprend les neurones de la réaction sudorale et vasodilatatrice dont les axones aboutissent à la colonne intermédiolatérale de la moelle.

On observe une inhibition des voies extrapyramidales responsables du frisson et du tonus musculaire (hypotonie) et une inhibition de la libération des catécholamines.

V - MÉCANISMES D'ADAPTATION :

Si on admet qu'être adapté à un environnement, c'est disposer d'informations qui optimisent la survie dans cet environnement. Les processus d'adaptation physiologique dépendent d'une répétition de la stimulation induisant une modification de la capacité de réponse de l'organisme.

1. ADAPTATION AU FROID :

En cas d'exposition au froid, nous avons vu que l'hypothalamus postérieur déclenchait toute une série de réactions thermorégulatrices. Mais simultanément, il libère également du **T.R.F ou thyroxine Releasing Factor**. Par la voie du système porte hypothalamo-hypophysaire, cette neurohormone parvient à l'hypophyse antérieure, y déclenchant la libération de la **thyroestimuline (TSH)**. La T.S.H. stimule la glande thyroïde en augmentant son activité et donc sa production d'hormones thyroïdiennes (T3 et T4). Les hormones thyroïdiennes augmentent l'intensité des réactions métaboliques de tous les tissus de l'organisme. Toutefois, cet effet n'est pas immédiat puisque l'hypertrophie de la thyroïde nécessaire pour atteindre une production suffisante de T3 et T4 n'est complétée qu'après quelques semaines.

2 - ADAPTATION AU CHAUD :

Un sujet normal non acclimaté évapore au maximum 700 ml de sueur par heure. Après, 1 à 6 semaines d'exposition au chaud, il peut augmenter son débit sudoral jusqu'à 1,5 l/heure, ce qui multiplie par 10 les pertes de chaleur par rapport au repos. Cette modification est due à une hypertrophie progressive des glandes sudoripares, provoquée par leur stimulation répétée. En plus du débit, la composition de la sueur change éga-

lement : un sujet non adapté peut perdre 15 à 30 g de sel par jour, pour des débits que nous venons de voir, et qui ne sont pas encore très importants, ceci peut être à l'origine d'un **déséquilibre ionique** grave si la perte de sel n'est pas compensée par une recharge alimentaire importante.

Un sujet adapté est capable de diminuer considérablement la teneur en sel de sa sueur, qui devient très hypo-osmolaire. Cette réabsorption accrue de sel de la sueur se fait dans les canaux sudoripares sous l'influence de l'augmentation du taux d'aldostérone. Les pertes de sel par la sueur peuvent alors diminuer chez un sujet adapté et ne pas dépasser 3 à 5 g/jour au maximum, en dépit des débits importants de sueur évaporée.

VI - INFLUENCE DU COMPORTEMENT DANS LA RÉGULATION DE LA TEMPÉRATURE CORPORELLE :

Outre le mécanisme thermostatique assurant le maintien de la température du corps, l'organisme possède un autre mécanisme de contrôle aussi puissant que le précédent. Il s'agit de réponses comportementales de thermorégulation.

Lorsque la température interne augmente, les signaux issus du centre thermostatique de l'hypothalamus sont à l'origine de la perception consciente de ce réchauffement. Par contre, si la température du corps baisse, les thermorécepteurs périphériques de la peau, et des tissus profonds sont à l'origine de signaux contribuant à la perception du froid. L'individu modifie alors son environnement afin de se sentir de nouveau confortable. Il peut ainsi se vêtir différemment, se déplacer dans un endroit où la température est plus favorable ou mettre en marche la climatisation ou le système de chauffage central.

Ce système de contrôle de la température du corps est beaucoup plus puissant que ne l'avaient supposé les physiologistes pendant plusieurs années. En fait, ce mécanisme est le seul vraiment efficace pour permettre la survie des individus exposés à un environnement très froid.

VII - LA FIÈVRE :

Ce phénomène consiste en une augmentation de la température centrale au-dessus de sa valeur normale. La fièvre peut être causée par des lésions cérébrales ou par des substances toxiques altérant le fonctionnement des centres de la thermorégulation.

1. DÉRÈGLEMENT DU THERMOSTAT HYPOTHALAMIQUE LORS DE MALADIES FÉBRILES :

Plusieurs protéines, les produits du catabolisme protéique et certaines autres substances, en particulier les toxines bactériennes (lipopolysaccharides) peuvent provoquer **une augmentation du point de réglage du thermostat hypothalamique**. Les substances engendrant un tel dérèglement sont qualifiées de **pyrogènes**. D'ailleurs, ce sont les substances pyrogènes sécrétées par les bactéries ou libérées par la dégénérescence des tissus qui causent la fièvre lors des maladies. Lorsque le point de réglage du thermostat hypothalamique est supérieur à la normale, tous les mécanismes de régulation favorisant une augmentation de la température sont mis en jeu. Quelques heures plus tard, la température du corps correspond au nouveau point de réglage thermostatique.

2. CARACTÉRISTIQUES DES ÉTATS FÉBRILES :

L'état fébrile se distingue par 3 phases successives (Fig 8) :

2-1- La température de référence initialement à 37 °C, va brutalement être dérégulée et fixée à 40°C par exemple, alors que la température du sang est restée à 37 °C. Les centres vont alors enregistrer cette différence importante entre la température réelle et la température programmée ; tout le système de lutte contre le froid va se mettre en route : c'est **la phase de montée thermique**.

2-2- Lorsque la température du sang arrive à 40°C, elle est alors en accord avec la température de référence, le sujet est plutôt mieux : c'est **la phase du plateau thermique**. Bien sûr il peut persister un malaise lié à l'action de la température elle-même sur le système nerveux central en fonction de la température atteinte.

2-3- Lorsque le facteur causal de la fièvre disparaît, le point de réglage du thermostat hypothalamique diminue brusquement et peut même revenir à sa valeur normale (37 °C). On a alors de nouveau un écart important entre la température du sang et la température programmée, mais dans l'autre sens. Cette fois-ci c'est la thermorégulation au chaud qui est déclenchée, et c'est **la phase de défervescence thermique**.

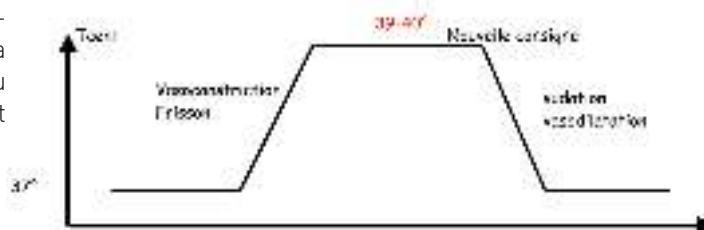


Figure 8 : Les trois phases de l'état fébrile