Faculté de medecine d'Alger

ANATOMIE PATHOLOGIQUE



adapté des cours de la Pr Laamouti

Yaici Ayoub
Bellil Maryam
Arab Ouail
Admane lynda

Faculté de médecine d'Alger
Département de médecine
Module d'anatomie pathologique

Manuel d'anatomie pathologique

Yaici Ayoub- Bellil Maryam - Arab Ouail- Admane Lynda

Adapté des cours de la Professeure Lamouti
2016-2017

"Au nom de Dieu tout puissant et miséricordieux"

Avant-propos :

L'Anatomie pathologique en tant que module, représente un ensemble de données purement descriptives, en effet, elle est basée sur une description macroscopique et microscopique des organes, des tissus et des cellules à l'état pathologique.

Chaque pathologie conduisant à une lésion organique sera définie anatomopathologiquement, c'est-à-dire que le tissu adoptera une architecture particulière qui sera reconnue et qui définira ladite lésion.

L'ensemble des cours contenus dans ce manuel a été recueilli et complété à partir des supports officiels remis par Mme Lamouti. Ils doivent cependant être complétés par des observations microscopiques, des recherches plus approfondies et des explications pédagogiques pour une formation plus complète des praticiens que vous deviendrez.

Yaici Ayoub

Contenu :

1-Introduction à l'anatomie pathologique.

2-*La croissance cellulaire.*

3-Les *lésions sublétales (lésions des organites cellulaires).*

4-l'*adaptation cellulaire.*

5-Les morts cellulaires et tissulaires.

6-Les l*ésions élémentaires des espaces et matrices extracellulaires.*

7-Dépôts dans l'espace intercellulaire.

8-Les troubles hémodynamiques.

9-L'inflammation.

10-l'évolution de la réaction inflammatoire aigue.

11-Les formes de l'inflammation aigue.

12-L'inflammation chronique.

13-Les inflammations virales, parasitaires et mycotiques.

14-Oncolgie générale.

15-*Etiopathogénie du cancer.*

16-Le processus cancéreux.

17-Les tumeurs épithéliales.

18-Les tumeurs mésenchymateuse.

19-Les tumeurs spéciales.

Introduction à l'anatomie pathologique

I-Introduction :

Définition :

L'anatomie pathologique est une discipline **médicale** qui étudie les **lésions macroscopiques** et **microscopiques** des organes, des tissus et des cellules au cours des processus pathologiques.

-L'appréciation des lésions se fait par rapport à l'état normal de la structure.

-Une bonne connaissance des normes (anatomie, histologie et physiologie normales) est nécessaire pour connaitre les déviations pathologiques.

Lésion : Toute altération morphologique décelable par un quelconque moyen d'observation et qui constitue la **cause** ou la **conséquence** d'un processus morbide (maladie). (Nécessité d'un substratum morphologique)

La lésion peut être :

- macroscopique (organe)
- microscopique optique (cellule ou tissu)
- microscopique électronique = ultrastructurale (organites)

Lésion élémentaire : est l'unité lésionnelle considérée isolément, c'est une altération morphologique d'une structure isolée (un organite cellulaire, une cellule, le tissu interstitiel)

(exemple la **stéatose** ou **surcharge en graisses** de la cellule est une lésion élémentaire de la cellule).

Le syndrome ou ensemble lésionnel : est une association des lésions élémentaires, touchant un ou plusieurs organes. Constitue le tableau pathologique analysé par l'anatomo-pathologiste, permettant de formuler un diagnostic et de porter un pronostic.

-Un ensemble lésionnel évolue dans le temps avec: un stade précoce➔un stade d'état ➔ un stade cicatriciel

l'ensemble de ces phases correspond au **processus lésionnel.**

L'étude des processus lésionnels constitue **l'histogénèse des lésions** (développement des tissus).

Agent pathogène : tout facteur capable d'engendrer une lésion ou déclencher une maladie.

Les agents pathogènes

Exogènes

- **physiques:** chaleur, froid, traumatisme…
- **chimiques:** caustiques (brulant), toxiques…
- **biologiques:** virus, bactéries, parasites…

Endogènes

- **Troubles trophiques:** ischémie, hémorragie.
- **Troubles métaboliques**: hémochromatose (surcharge en fer)
- **Troubles immunologiques** (rejet de greffe, maladies auto-immunes)

APPORT DE L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

Diagnostic :

Confrontée aux données cliniques, biologiques, radiologiques (prise en charge pluridisciplinaire) elle permet d'identifier certaines maladies et leur étiologie.

Le diagnostic AP est généralement considéré comme le diagnostic de certitude.

Guider la décision thérapeutique**.** Ex: -les tumeurs radiosensibles ou radiorésistantes.

-oncogène HER2 (human epidermal growth factor) dans le cancer du sein (si positive on traite à la Trastuzumab (Herceptin ®) un AC monoclonal qui bloque le HER2)

Pronostic :

Certains signes histologiques (progression, régression, stabilisation) permettent de prévoir l'évolution ultérieure de la maladie.
Préciser le grade de malignité des tumeurs.
Préciser le stade évolutif de la maladie (par exemple dans les néphrites par ponction biopsique du rein).
The stage of the cancer describes the size of the tumour and whether it has spread. The grade of a cancer tells you how quickly it might grow.

Surveillance et suivi(Maladie cœliaque..) **+ Epidémiologie, dépistage + Scientifique :** Comprendre les causes et les mécanismes intimes des maladies (ex: les **vérifications post-mortem**)

RELATION DE L'ANA-PATH AVEC LES AUTRES DISCIPLINES

L'anatomie pathologique bénéficie des progrès:

- **De l'endoscopie:** qui permet de visualiser les organes internes et d'y effectuer des biopsies (fibroscopie digestive et bronchique.)
- **De l'échographie** qui permet de guider les prélèvements cytologiques ou biopsiques au niveau des organes profonds (biopsie écho guidée d'un nodule mammaire).
- **De l'imagerie moderne** (scanner, IRM) qui permet de reconnaitre la topographie et le caractère des lésions (corrélation avec la macroscopie).
- **De l'immunologie:** les méthodes d'immunohistochimie permettent de typer les lésions tumorales (réaction AC-Ag cellulaire).
- **De la biologie moléculaire**: ex PCR (polymerase chain réaction) permet de reconnaitre l'agent causal d'une maladie (virus) ou les anomalies cytogénétiques caractéristiques de certaines pathologies (gènes du cancer.)

LES POSSIBILITÉS DIAGNOSTIQUES D'UN EXAMEN ANAPATH

A/-possibilités diagnostiques:

- tissu normal
- lésion inflammatoire
- Lésion dystrophique
- lésion tumorale: bénigne ou maligne

B/-Limites de l'examen AP:

- fragment inadéquat (prélèvement exigu, nécrosé)
- défaut technique (mauvaise fixation)
- diagnostiques recours à des techniques complémentaires (immunohistochimie, biologie moléculaire)

II-Matériel et méthodes d'étude :

1- la cytopathologie:

Définition: la cytopathologie permet d'étudier les cellules en dehors de leur contexte tissulaire.

intérêt :

-Technique simple et peu couteuse

-Permet le dépistage des lésions précancéreuses (ex: FCV cancer col utérin)

-Orientation diagnostique (cytoponction mammaire)

-Surveillance de certaines lésions tumorales (ex: tumeur de vessie: cytologie urinaire)

prélèvements cytologiques

a/Frottis (FCV: frottis cervico-vaginal)

b/Liquides: pleural-ascite -Liquide d'aspiration bronchique (LAB) -Liquide bronchiolo-alvéolaire .

c/ cytoponction: se fait à l'aide d'une aiguille fine de tout nodule plein ou kystique (sein, thyroïde ou ganglion)

d/ Apposition: consiste à mettre une lame sur fragment tissulaire frais

les techniques cytologiques: Centrifugation du liquide (prendre le culot et l'étaler sur une lame)

1 -étalement du matériel cellulaire sur lame.

2-Fixation: (l'air, cytospray, mélange alcool-ether)

3-Coloration : (papanicolaou→FCV-MGG→ ganglion)

Limites de la cytopathologie:

-L'interprétation nécessite un personnel entrainé.
-Le diagnostic cytopathologique est **peu fiable**, il doit être **confirmé par un diagnostic histopathologique** ➔***diagnostic d'orientation.***
FCV suspect de malignité doit faire poser l'indication d'une colposcopie et d'une éventuelle biopsie chirurgicale.

2- L'HISTOPATHOLOGIE: Etude microscopique des lésions tissulaires.
Matériel:
A- la biopsie: *prélèvement d'un fragment de tissu* sur un être vivant. Il existe plusieurs types:
-biopsie médicale: biopsie cutanée
-biopsie per-endoscopique: Biopsie bronchique
-biopsie écho-guidée : ponction biopsie hépatique)
-la biopsie exérèse est une biopsie qui emporte la totalité d'une lésion dans un but diagnostic et thérapeutique (biopsie exérèse d'un naevus)
-biopsie chirurgicale: d'un nodule épiploique

Modalités: La biopsie peut être effectuée:
-Au **bistouri** (biopsie cutanée)
-Au moyen de **sondes endoscopiques** (biopsies bronchiques, digestives)
-La ponction biopsie **à l'aiguille** (ponction biopsie de foie PBF, de rein PBR) à **l'aiguille fine** pour les organes délicats: pancréas.
-La ponction biopsie au **trocard** (biopsie osseuse PBO)
Les biopsies peuvent s'effectuer sous control de la vue:
-biopsie cutanée
-biopsie per-endoscopique
-biopsie chirurgicale
Les biopsies peuvent s'effectuer à l'aveugle (PBF) :
-peuvent être guidées par l'échographie ou le scanner.

Apport et limites du diagnostic sur matériel biopsique:
Le matériel biopsique soumis à l'étude ana-path est de valeur diagnostique variable.
Pour un diagnostic fiable, les prélèvements doivent être :
- de bonne qualité - dirigés sur la lésion - multiples.

B-les prélèvements chirurgicaux:
1-l'examen extemporané: examen anatomopathologique effectué au cours d'une intervention chirurgicale, il a pour but de guider l'acte chirurgical, en déterminant la nature bénigne ou maligne de la lésion.
-examen rapide fait sur coupe ***en congélation.*** *(Coloration HES- frais-non fixé)*
-le résultat doit être communiqué rapidement au chirurgien (10-15 min).

Indications de l'examen extemporané
-déterminer la nature bénigne ou maligne d'une lésion
- cytologie suspecte de malignité
- masse profonde non accessible à la biopsie
- découverte per-opératoire d'une lésion suspecte

-stade d'extension (ganglion sentinelle (premier gg recevant la lymphe) cancer du sein)

Limites de l'examen extemporané
-Examen rapide, pas très fiable.
-Ses résultats doivent être toujours vérifiés par les techniques d'histopathologies usuelles.
2-PIÈCES OPÉRATOIRES: On reçoit: des pièces *fraiches* ou *fixées.*
L'étude macroscopique: examen à **l'œil nu** des pièces opératoires.
Étape importante, elle consiste à examiner les pièces et apprécier les aspects morphologiques:

Forme, coloration, consistance et topographie des lésions, en faire un schéma et la photographier.
Cet examen permet d'effectuer des prélèvements pour l'étude histologique.

Préparation des pièces opératoires: Étape essentielle pour une préservation des tissus. Elle consiste:
-Ouvrir les organes creux selon des méthodes précises. (ex: estomac selon la grande courbure)
-Les nettoyer sous un mince filet d'eau.
Les organes pleins doivent être découpés en feuillets de livre pour une bonne fixation des tissus (ex:foie)
Les pièces doivent être rapidement immergées dans une ***quantité suffisante de fixateur (10X leur volume).***

III-Téchniques de l'anatomie pathologique :

1-technique usuelle: passe par plusieurs étapes
a-la fixation :
-Permet de conserver les cellules et les tissus; doit être immédiate
-La quantité de fixateur doit être suffisante (**10 fois** le volume de la pièce à fixer).
-La durée de la fixation varie en fonction de la taille du prélèvement (6h →biopsies, 12-24h→pièces opératoires)
-une fixation trop prolongée détruit les sites antigéniques cellulaires
Le principal fixateur utilisé est le ***formol à 10%***
Toute fixation défectueuse rend l'étude anatomopathologique difficile voire impossible

b- déshydratation des prélèvements dans un automate.
c-l'inclusion en paraffine: confection de blocs de paraffine.
d-la coupe de blocs de paraffine au microtome. Sections de 3à5 microns d'épaisseur.
e-Coloration de l'étalement en hématéine-éosine + montage entre lame et lamelle
-Un colorant **nucléaire** : hématéine
-Un colorant **cytoplasmique**: éosine
Parfois on ajoute un colorant du **tissu conjonctif**: safran
2-techniques spéciales:
Après l'étude des coupes colorées à l'HE, le pathologiste peut recourir pour affiner son diagnostic à des techniques spéciales:
2-1-l'histochimie: permet de mettre en évidence une substance ou une structure normale ou pathologique, ex;
*le **PAS** →glycogène
* le **bleu alcian**→ mucine
***Les sels d'argents** → fibres de réticulines
*Le **trichrome de masson** → des fibres de collagène
***L'orcéine**→ des fibres élastiques
***Le fontana**→ mélanine
***Le Perls** → dépôts de fer
***le rouge congo**→ amylose
2-2-immunohistochimie:
Technique de plus en plus utilisée et constitue parfois un outil diagnostique incontournable.
Elle permet de mettre en évidence des AG spécifiques à l'aide d'AC (sur tissus inclus en paraffine ou congelé):
Cytokératines → Cellules épithéliales
Marqueurs lymphoïdes →lymphocytes B et T
Actine →Muscle lisse
Myogénine →Muscle strié
Chromogranine- →cellules neuroendocrines
GFAP (La protéine acide fibrillaire gliale) →Cellules gliales
HMB45 (human melanoma black 45) →Cellules mélanocytaires
Intérêt de l'immunohistochimie (IHC):
Diagnostique: Identification et classification des tumeurs.
Pronostique: Certains AC permettent d'apprécier l'activité prolifération des tumeurs malignes,

ex :**Ki67**= marqueur de prolifération (cancer du sein).

Thérapeutique: permet d'apprécier le caractère hormonosensible de certaines tumeurs malignes (récepteurs hormonaux: cancer du sein).

2-3-la microscopie électronique: utilisée surtout dans le domaine de la recherche et peu pour le diagnostic

-ses applications sont limitées à l'étude de certaines pathologies (maladies neuromusculaires, pathologie de surcharge)

2-4-autres techniques: biologie moléculaire, cytogénétique.

IV-Compte rendu anatomo-pathologique:

-C'est un document médical et ou médico-légal, très important qui doit être remis au médecin traitant.

-Ce document doit comporter:

- identification du patient (nom, prénom, age, sexe)
- numéro du prélèvement
- nature du prélèvement (biopsie, pièce opératoire)

Le compte rendu doit être:

-précis -bien rédigé -comportant les éléments du diagnostic.

La conclusion synthétique doit être:

-précise - compréhensible par le clinicien - utilisant la terminologie et les recommandations universelles.

Le compte rendu doit être **Daté et signé** par le pathologiste habilité.

La croissance cellulaire

La plus petite unité vivante de l`organisme, dotée de capacités de survie indépendante a été nommée cellule au XVII siècle par Rober Hooke qui dans un tissu compare les cellules à des chambres dans un monastère.

la taille et la forme des cellules varient considérablement en rapport avec leur fonction.
Les cellules présentent une **uniformité constitutionnelle** : elles possèdent en général un noyau qui abrite les chromosomes, un cytoplasme qui contient des organites, et une membrane plasmique qui délimite toute la surface cellulaire et ses expansions.
Ces trois constituants sont dotés de codes protéiques responsables du maintien de l'intégrité cellulaire.

1/vie, contraintes extra-cellulaires et défense physiologique :

Pour assurer sa survie une cellule doit évoluer dans un milieu ambiant adéquat qui lui permet:
-une production d'énergie
-capacités de croissance
-capacités de reproduction si nécessaire
-capacités de différenciation
-assurer sa propre défense en s'adaptant à son environnement (➔ maintient de l'homéostasie cellulaire)

Dans un organisme pluricellulaire, les cellules des différents tissus sont capables de se reconnaitre et de coopérer. Ces interactions sont assurées par des communications physicochimiques :
-entre cellules voisines : portes d'union, desmosomes, neurorécepteurs.
-à distance : médiateurs chimiques (les hormones).

La stabilité de l'équilibre cellulaire est assurée par un contrôle extra cellulaire qui est:
constant et **soumis à divers paramètres environnementaux** (**pH, T° ,les concentrations ioniques , le taux d'oxygène , les agents nutritifs et certaines concentrations iatrogènes**)

La diversité de ces paramètres de contrôle reflète les multitudes d'agent susceptibles de provoquer des troubles de la stabilité environnementale. Ces agents sont appelés « stimuli pathologiques » et induisent, face à l'agression cellulaire, **une cascade de réactions métaboliques** qui permettent à la cellule d'entreprendre une **défense physiologique** et de survivre.

2/Contrôle de la sécrétion protéique :

Dans un environnement perturbé, la réponse aux stimuli pathologiques:
- est **immédiate.**
- Correspond à la production accrue de ***protéines protectrices*** (présentes à faible dose dans les cellules non agressées.
Ces protéines dites ***cyto-protectrices,*** ou ***protéines d'agression*** **se distinguent par leurs tailles** :
1/ les petites : rôle de « ***chaperons moléculaires*** » ; elles se lient à la protéine normale ou anormale qu'elle doit protéger et mener à maturation.
2/ plus grosse : **L'ubiquitine,** conduit à la désintégration des protéines cellulaires endommagées ou inutiles.
Une fois associée à l'ubiquitine la protéine endommagée est reconnue nocive et sera dégradée en acides aminés dans un système enzymatique dit « protéosome » Dans certains cas, relativement rares ou associés au vieillissement, ce composé ne peut être traité par le protéosome➔il constituera alors un agrégats dit **corps d'inclusion** (état pathologique du à l'accumulation intra cytoplasmique du complexe ubiquitine-protéine toxique)

-Les stimuli pathologiques dépassant le seuil de tolérance vont perturber une ou plusieurs étapes de la synthèse protéique en altérant la fonction des organites.

Ribosome ➔ polypeptides (PP) → **Anormales ou en surplus** → **ubiquitines vers protéasome** { **-PP clivé en Aa** ; **- Corps résiduel**
Ribosome ➔ polypeptides (PP) → **Normale ➔ Chaperon vers RE**

3/Le contrôle de la croissance et du potentiel de reproduction (Σ=épanouissement): représenté par:

-le maintien du nombre de cellules
-le respect de la taille de ses cellules
- le cheminement d'une différenciation parfaite et adéquates

La croissance cellulaire = toute la **vie normale** de la cellule, depuis sa naissance jusqu'à sa mort.
Elle assure durant ce temps:
- Prolifération et Reproduction
-Différenciation
- Maturation avec adaptation
- Réparation
- Communications intercellulaires
- Migration
- Synthèse des protéines
- Vieillissement
Toutes ces fonctions sont sous contrôle moléculaire.

MECANISMES MOLECULAIRES DE LA CROISSANCE CELLULAIRE :

Facteurs de croissance **ou growth factors =** molécules peptidiques contrôlant la croissance cellulaire.
Après la naissance toutes les étapes de cette croissance vont dépendre de **l'activation** et **des concentrations** de ces facteurs

Des gènes antagonistes contrôlent la prolifération cellulaire:
- Les *gènes inhibiteurs* de la croissance cellulaire sont les **gènes suppresseurs TSG (Tumor Suppressor genes).**
- Les *proto-oncogènes* GPG (Growth Promoting genes) induisent la multiplication cellulaire.

Ils codent justement pour: **l'augmentation de la concentration en GF** et **l'activation de leurs récepteurs GFR** (Growth Factors Receptors).

Ces mécanismes très complexes font intervenir des :
-*Signaux intercellulaires* pour **l'information.**
-Molécules pour le **contrôle** de cette information et pour la **décision de synthèse cellulaire**.

La signalisation cellulaire (i.e passage de l'information) nécessite la présence d'un GF et de son site récepteur.
Elle n'est pas forcément intercellulaire car une même cellule peu porter les récepteurs pour les GF qu'elle sécrète, c'est le type **autocrine**.
Les signalisations intercellulaires sont soit ***paracrine*** *(*btw cellules voisines) ou ***endocrines*** (btw cellules distantes).

Les acteurs de la signalisation

Le signal de déclenchement ou de régulation de la croissance cellulaire peut être influencé par:
- un GF polypeptidique
- un GF de type cytokine: *interleukines et interferon*
- un composant de la matrice extra cellulaire dont le récepteur est une intégrine.

1/*Les composants de l'ECM* *ayant un rôle dans la croissance cellulaire sont* :
-Les intégrines β et α : des glycoprotéines de l'ECM. Elles agissent comme des récepteurs de membrane.
Elles ont un rôle dans l'organisation du cytosquelette d'actine, et permettent la transduction du signal de l'ECM vers le centre de transcription soit le noyau.
-la fibronectine et la laminine: d'autre composants de l'ECM

2/Les facteurs de croissance **sont** souvent des hormones PP qui régissent les séquences moléculaires de la croissance cellulaire.
- médiateurs chimiques à fonction inhibitrice ou stimulante.
- Ils sont : soit **actifs** sur leurs sites récepteurs pouvant induire l'activité d'autres GF
soit **libres** et latents dans les cellules, la matrice intercellulaire ou le sang.

4/Récepteurs membranaires et transduction du signal :

Les récepteurs **des GF** ***de la croissance*** *cellulaire* sont des sites spécifiques à certains GF considérés comme ligands. Le *complexe ligand/récepteur* déclenche une réponse très précise qu'il adresse au noyau par *la voie de transduction* intracellulaire permettant l'émission d'une réponse cellulaire adéquat.

Transduction du signal :

Les facteurs de transcription sont les traducteurs du message apporté au noyau, ils contrôlent l'expression des gènes de croissance et du cycle cellulaire.

Dans une cellule, les facteurs de transcription régulent:

1/ la prolifération,
2/la morphologie,
4/la synthèse des protéines
5/les liens intercellulaires
6/ la motilité
7/mort programmée.

Ils sont certainement modifiés dans le processus cancéreux où tous les paramètres de la croissance cellulaire, qu'il régule à l'état normal, sont faussés.

Conclusion

Les mécanisme de la croissance et de l'activité métabolique de la cellule suivent alors les séquences suivantes :

1/ Liaison aux récepteurs ;
2/ Transduction du signal ;
3/ Transcription;
4/ Régulation de la synthèse ;
5/ Conditionnement
6/ Sécrétion.

Chacune des étapes de la fonction cellulaire et chacune des molécules d'intervention dans les rôles et la croissance vont constituer un site d'actions et de perturbation pour les stimuli pathologiques.

Les lésions cellulaires

I. Lésions cellulaires liées à la perte du contrôle de la croissance cellulaire :

La néoplasie = la croissance avec prolifération cellulaire autonome et exagérée des cellules.
la néoplasie maligne est L'une des lésions les plus graves provoquées par des troubles de la croissance cellulaire elle est consécutive à un cumul de mutations affectant les gènes de la croissance cellulaire (Les gènes de contrôle de la croissance cellulaire sont activés de manière anarchique, leur activité désobéit au contrôle homéostatique de la croissance cellulaire).

La prolifération est -soit c**onsidérable** mais **sans capacité agressive** (néoplasie bénigne)
-ou **considérable, anarchique** et **désordonnée** entrant ds un processus néoplasique dit *Cancer*
Ces lésions et ces mécanismes seront étudiés dans un chapitre particulier vu l'importance de cette pathologie.

II. Les lésions cellulaires liées à des troubles de la fonction cellulaire:

1/LES LÉSIONS DE SURCHARGES

La surcharge est une rétention excessive de substance intracellulaire de provenances et de natures très diverses.
-La substance accumulée peut être normale ou anormale, endogène ou exogène, dangereuse ou inoffensive, localisée ou systémique ; elle est l'expression imagée d'un trouble métabolique.
-Sa localisation est essentiellement cytoplasmique, rarement nucléaire.
Le produit stocké dans la cellule peut être retrouvé dans son milieu ambiant
-soit parce que la cellule a éclaté déversant son produit endogène (Athérome)
-soit parce que le produit est exogène et en partie phagocyté (anthracose).
Types et natures des surcharges

Type de substance	Nature biochimique du produit stocké	But ou pathologie
- Eléments nutritifs	- Triglycérides - Vitamines . - Glycogène. - Sels minéraux.	- Pour besoins ultérieurs - Processus normal.
-Résidus lysosomiaux	-Phospholipides désintégrés	- Peu fréquents et normaux, pour un recyclage probable.
- Lipides complexes	-Glycérophospholipides et sphingomyélines	- Dyslipoïdoses: maladies héréditaires
- Substances insolubles	- Carbone - Encre - Lipofuscines	- Anthracose - Pigment de tatouage -Résidu du catabolisme cellulaire
- Substances Corporelles en excès	- Fer - Cuivre - Cholestérol -Mélanine, -Bilirubine -Protéine normale	- Hémochromatose - Maladie de Wilson - Cholestérolose, xanthomatose… - Sécrétion - Pigment bilière - Corps de Russel
Protéines anormales	. Complexes de protéiques toxiques	.Corps d'inclusion par absence de α1antitrypsine

Les substances **exogènes** qui s'accumulent dans les cellules sont insensibles aux effets enzymatiques du catabolisme cellulaire, tandis que les substances **endogènes** s'entassent par dysfonctionnement métabolique, génétique ou acquis.

Quelque soit la cause, le mécanisme d'élimination de la substance en surcharge est lésé à l'une des étapes du métabolisme cellulaire soit:
-le conditionnement
-le transport
-l'excrétion
-le catabolisme du produit en cause

mécanisme	Substance mise en cause	Lésion
-Rythme du catabolisme dépassé -= Synthèse accrue d'une substance normale - Réabsorption	- Triglycérides - Protéine (immunoglobulines) - protéine (dans tubes proximaux)	- Stéatose -Corps de Russel - cylindres hyalins
- Déficits enzymatiques innés (en α1 antitrypsine).	- Défaut de dégradation de substances accumulées	-Maladies lysosomiales (thésorismoses)
-Mutations génétiques	- Protéines anormalement plissées	- Corps d'inclusion
- Défaut de dégradation	-Substance non organique	-Tatouage

Evolution :

Au cours de leur évolution les surcharges cellulaires peuvent avoir des conséquences différentes sur l'organisme, ce sont les suivantes:
a/L'évolution des surcharges ne suscite pas toujours un écho pathologique : elle peut demeurer silencieuse et sans conséquences sur la santé; comme c'est le cas pour les tatouages.
b/ toxiques pour la cellule : les protéines anormales (lipofuscines de l'alzheimer), les substances accumulées par déficits enzymatiques (dyslipoidoses) et les métaux (hémochromatose).
c/ perte de fonction : La cellule dont les organites sont étouffés.
d/ défaut de transport : entrainant une carence en protéines destinées à la sécrétion mais non acheminées

Lorsque le produit en surcharge quitte la cellule il constitue alors **une '*infiltration*' de l'espace conjonctif**: Dans l'athérosclérose (maladie artérielle causée par le cholestérol) les dépôts extracellulaires de cholestérol entrainent une réaction inflammatoire avec fibrose et calcification de la paroi artérielle responsables des graves troubles vasculaires et circulatoires

2/ LES DEGENERESCENCES CELLULAIRES : correspondent soit :
-A des lésions dues à des troubles des métabolismes : elles sont qualifiées par leur aspect cytologique comme ***dégénérescences vacuolaire, acidophile*** *et* ***hyaline*****.**
Ces lésions, le **plus souvent acquises**, sont **réversibles** sauf en ce qui concerne les dégénérescences du vieillissement.
-A des lésions engendrées par mutations géniques parvenues sur des lésions cellulaires chroniques. C'est *la* ***dégénérescence maligne****.* Cette altération est grave et **irréversible.**

Dans ces deux circonstances le terme de dégénérescence =changement. simple wimple ☺

-Une place à part est maintenue pour des lésions par section totale de l'axone (prolongement du neurone). Ce sont la ***dégénérescence axonale*** *et la* ***dégénérescence wallérienne*** du nerf périphérique. Dans cette situation la dégénérescence

est observée au niveau du corps neuronal **(chromatolyse)** et dans les fibres musculaires qui ne sont plus innervées et qui donc **s'atrophient.**

A savoir: Que les troubles du fonctionnement cellulaire ne s'expriment pas toujours par une modification morphologique (i.e lésion) de la cellule:
Le mécanisme biomoléculaire des calcifications détermine l'origine cellulaire de cette pathologie
Les calcifications sont les conséquences d'un trouble du fonctionnement cellulaire, mais dans ce cas la cellule épithéliale ne montre pas d'image lésionnelle, elle déverse de petits cristaux qui se regrouperont pour constituer des calculs dans les lumières d'organes creux et des glandes .

sont des formations très souvent rencontrées en pathologie.
- Elles sont représentées par l'accumulation anormale de sels minéraux dont le calcium est prédominant.
La calcification enchondrale : est un processus normal de minéralisation de l'os par les sels calciques, en dehors du tissu osseux les calcifications sont pathologiques

III. Lésions cellulaire dues à des erreurs génétiques (malformatives congénitales)

Après cette revue des lésions cellulaires relatives à l'adaptation, aux troubles de la différenciation et aux troubles du métabolisme, nous citons l'existence de lésions malformatives congénitales des cellules.

La lésion cellulaire malformative se constitue au cours du développement embryonnaire.
C'est un facteur génétique qui est en cause et non pas un stress environnemental.
-Les modifications morphologiques que portent ces cellules peuvent être:
a/ultastructurales, comme c'est le cas dans le **syndrome des cils immobiles (syndrome de Kartagene).**
b/ détectables microscopie photonique comme les **érythrocytes globuleux** de la **sphérocytose**, et les **érythrocytes falciformes** de la **drépanocytose (anémie congénitale).**

Des lésions malformatives affectent les tissus et les organes: dans ce cas les lésions pourraient être des:
- atrophies.
-des hypertrophies.
-des agénésies : *Absence totale ou partielle d'un tissu, d'un organe ou d'une structure dès la vie embryonnaire, due à une cause héréditaire. Contrairement à l'aplasie (où l'absence d'organe est due à un arrêt de développement pendant la vie intra-utérine), l'agénésie peut s'accompagner d'anomalies d'autres organes issus du même lot de cellules embryonnaires.*
-des kystes.
-des hamartomes : Pseudotumeur atteignant un tissu ou un organe.
. Il se signale au microscope par la présence dans l'organe d'une petite zone contenant des tissus qui ont, par eux-mêmes, un aspect normal mais sont disposés et associés de manière anarchique, ce qui leur enlève tout rôle fonctionnel. C'est ainsi qu'on peut observer dans le poumon un hamartome constitué de cartilage bronchique disposé en amas au lieu d'être réparti autour des bronches. Les angiomes sont des hamartomes constitués d'un grand nombre de petits vaisseaux disposés anormalement.
-des choristomes : formation de tissu normal (association de cellules composant un organe), ayant une localisation anormale. ex : endométriose où l'on retrouve des fragment d'endomètre hors de l'utérus, se greffant sur d'autres organes
- des ectopies. Ex : ectopie testiculaire
-des hypoplasies.

Les lésions sublétales (lésions des organites cellulaires)

Introduction :

Pour assurer toutes ses fonctions de croissance cellulaire, la cellule possède des systèmes vitaux reliés à ses composants anatomiques (noyau, organites et membranes cellulaires).

Ces systèmes assurent essentiellement**:**

-l'intégrité de l'appareil génétique dans le noyau

-la respiration aérobie par les mitochondries

- la synthèse des protéines par le réticulum endoplasmique et les ribosomes

-l'intégrité des membranes cellulaires.

L'atteinte d'un de ses systèmes peut déclencher des mécanismes lésionnels ➔ **dommages subléthaux**.

Dans cette situation les lésions peuvent être :

a- Minimes : « ***lésion réversible »*** altérations éphémères résultant du levé du stress par détersion des déchets structuraux (les protéines endommagées et les composés structuraux abimés). Les protéines altérées sont éliminées par les protéines cytoprotectrices, les autres produits sont éliminés par autophagie.

b/Graves Si la cellule est incapable de parer à **l'agression sévère**, des altérations morphologiques et fonctionnelles s'installent définitivement et la ***lésion* est *irréversible*** et évolue vers la mort nécrotique.

Remarque : **Les lésions subléthales ne sont pas un passage obligatoire pour atteindre la mort cellulaire**:

- Une agression massive et fulgurante provoque une mort cellulaire instantanée sans passage par les lésions sublétales.

- Une agression immunitaire, même chronique, va mener la cellule à la mort par fragmentation sans passage par des modifications structurelles préalables.

Un **même stress** peut produire les réponses lésionnelles, soit des **dommages subléthaux, d'intensité différentes** selon:

a/ le type cellulaire (foie ou muscle)

b/ le terrain qu'il agresse (diabète ou autre terrain).

SIEGE	LESIONS REVERSSIBLES	LESIONS IRREVERSIBLES ET MORT
Membrane cytoplasmique	**Bulles et agrégats**	**Pores**
Cytoplasme	**Augmentation de volume**	**Forme irrégulière**
Noyau	**Séparation de ses composants ; Chromatine en motte.**	**Picnose; caryorrhexie; caryolyse.**
Réticulum endoplasmique	**Formation de citernes et détachement des ribosomes.**	**destruction**
Mitochondries	**Gonflement et corps denses petits**	**Mégamitochondries et corps denses volumineux**
Lysosomes	**Normaux et en autophagie**	**rompus**
Cytosquelette	**agrégats (par accumulation de filaments)**	**Agrégats plus importants**

-*Ces* lésions élémentaires des constituants de la cellule sont d'ordre **ultra microscopique.**

-Leur expression morphologique se situe dans les organites, soit **: le cytoplasmiques, le noyau, la membrane plasmique ou le cytosquelette**.

-Elles peuvent être **minimes** ou **graves.**
-Tous les organites peuvent réagir à une agression environnementale mais les altérations concernent les mitochondries en premier lieu.
-Elles accompagnent les pathologies les plus variées par : leur étiologie - leur mode évolutif - leur pathogénie.
Les modifications ultrastructurales les plus fréquentes nous ont permis de mieux comprendre les dysfonctionnements liés aux maladies.

1/La membrane plasmique:

Toute spécificité membranaire est relative à sa composition bi laminaire avec ses sites antigéniques et ses récepteurs (qui sont en fait des **sites d'information** et **d'individualisation immunologique** des cellules).
L'altération de la membrane plasmique, au-delà de la formation de petits pores réparables, va entrainer de graves troubles:

- de la perméabilité,
- de la protection du cytoplasme
- de tout le métabolisme cellulaire

2/Les mitochondries

Moteurs de la cellule, qui consomment des nutriments par réaction enzymatique oxydative et dégagent de l'énergie sous forme d'ATP.
Pour cela plus une cellule est active plus elle a besoin d'ATP et plus elle possède de mitochondries et inversement.
➔ Elles modifient donc **leur nombre** et **leur taille** dans différentes circonstances.
-Le gonflement des mitochondries : au cours de **l'hypoxi**e et de la **chute de leur activité.**
- Leur nombre est augmenté (spectaculairement !) dans une **maladie héréditaire du muscle strié** et dans des cellules dites ***oncocytes*** à cytoplasme fortement acidophile.
(Les oncocytes sont retrouvés dans des lésions tumorales ou non des glandes salivaires, thyroïde et autres glandes).
-Une importante augmentation de leur taille avec formation de *mégamitochondries* provoquée par plusieurs **intoxications** dont celle de l'alcool.

3/Réticulum endoplasmique:

Système canalaire qui dans sa forme rugueuse, transporte et distribue les protéines. Il est alors très développé dans les cellules sécrétrices.
De nombreuses modifications morphologiques peuvent l'atteindre, les plus importantes sont :
a/le détachement des ribosomes
b/La formation de citernes, lesquelles, observées en microscopie électronique sont chargées de produits protéiques de synthèse ou de substance toxique qu'il tente de dissoudre.
c/ la fragmentation des particules
d/ l'enrobement de particules virales nues pour former leurs enveloppes

4/Le noyau :

Contient les gènes cellulaires ou ADN qui commandent et régulent la constitution de l'organisme.
Il renferme les codes de synthèse des protéines.
Les altérations du noyau sont :
a/La condensation et margination de la chromatine avec séparation des composants fibrillaires et granulaires en réponse à une agression aigue.
b/La formation de vacuoles et pseudo vacuoles (par replis de sa membrane) à la suite d'une irradiation
c/Les inclusions dans certaines viroses.
d/Des anomalies de la mitose dans les cancers
e/ Une augmentation de leur nombre dans les macrophages inflammatoires et dans les cellules cancéreuses.
f/Les images de noyau détruit au cours de la nécrose ou fragmenté dans des corps apoptotiques.

5/Les lysosomes :

Sont des sacs à enzymes hydrolases destinées à digérer, par **autophagie,** les structures cellulaires usées par le vieillissement ou autres agressions, et par **hétérophagie** les substances étrangères qui pénètrent la cellule.
A l'état normal les lysosomes ont un rôle dans :

- la maturation des hématies érythrocyte
- la résorption osseuse
- la maturation de la cellule épidermique en kératocyte.

Les membranes lysosomiales :
Eléments protecteurs : **la vitamine E, les anti-inflammatoires** et le **cholestérol.**
Eléments altérants : **l'excès de vitamine A**, **les radiations ionisantes** et les **endotoxines bactériennes** ➔ perte de l'imperméabilité ➔ autodigestion de la cellule.

La seule lésion qu'ils peuvent manifester est la rupture de leur membrane. Mais leurs rôles dans les maladies sont liés:
a/ soit à la rupture de leur membrane.
b/ soit aux déficiences enzymatiques congénitales transmises sur un **mode récessif**.
Exemple : la déficience en α1 antitripsine et la maladie de chediak-higashi *(où le polynucléaire manque de certaines enzymes).*

6/ *Le cytosquelette*

Réseau protéique complexe distribué dans le cytosol et constitué de :
-microtubules - filaments intermédiaires - micro filaments - autres protéines contractiles.

Il détermine la forme cellulaire, permet sa mobilité, soutient les organites et constitue une structure de transport moléculaire intracellulaire.

Leur altération morphologique est représentée par une accumulation de matériel fibrillaire mal orienté.
Exemple: ***Les micro filaments*** **d'actine et de myosine** permettent l'émission de **pseudopodes** nécessaires à la phagocytose et au déplacement cellulaire mais les effets néfastes de certains **champignons vénéneux** relie ente eux les filaments d'actine constituant ainsi cet aspect de regroupement fibrillaire.

Adaptation cellulaire

En cas de stimuli pathologiques persistants et prolongés, les cellules réagissent en modifiant un ou plusieurs caractères de croissance normale.

a/ Si un stimuli pathologique régit une **activité fonctionnelle accrue,** le tissu surexcité de façon persistante va :

- augmenter le nombre de ses cellules (*hyperplasie*), ou ;
- augmenter la taille de ses cellule (*hypertrophie*), ou ;
- augmenter les deux à la fois.

b/ Si **l'activité fonctionnelle est contrainte à un ralentissement**, la cellule va :

- réduire sa taille, (*atrophie*).

c/ Certaines agressions induisent une double modification chez la cellule par **changement de sa fonction et de sa forme (***métaplasie*).

Ces types de modifications cellulaires dénoncent un trouble chronique et continu de leur croissance et expriment *'l'adaptation cellulaire'* face à une modification de paramètres environnementaux.

Remarques :

-Toutes les images d'atrophie, hypertrophie, hyperplasie et métaplasie peuvent être retrouvées dans des situations pathologiques ne correspondant pas au phénomène d'adaptation.

-La dysplasie serait selon la tendance actuelle considérée comme une réponse d'adaptation mais en réalité, elle ne s'adapte pas à une croissance cellulaire normale. C'est plutôt un trouble de la croissance cellulaire

Définition :

Les réponses d'adaptation cellulaire :

1/ L'adaptation cellulaire est une réponse à des exigences physiologiques,
2/C'est un phénomène actif : la cellule entreprend elle-même le changement dans le cadre du contrôle de sa croissance normale.
3/ Il en résulte de nouveaux états d'équilibre compatibles avec la vie des cellules.
4/ Elles exercent une fonction qui résiste aux stimuli pathologiques.
5/Elles peuvent apparaitre dans un contexte physiologique ou pathologique.
6/elles sont Commandées par un signal initiateur environnemental.
7/Elles sont réversibles en cas de levée des stimuli pathologiques.

L'atrophie :

Elle signifie une réduction de la taille**.** Elle peut concerner :

- la cellule
- tout un tissu.
- un organe

A savoir que **dans** un **organe** ou dans **tissu** l'atrophie peut être due à :
a/un processus **Malformatif (**rein de petite taille constitué de cellules normales dont le nombre est réduit) **(……hypoplasie)**
b/un processus **Dégénératif** (atrophie de la peau des vieilles personnes)
c/un processus **Inflammatoire** (atrophie intestinale)
d/une **compression (** par un dépôt extracellulaire)

Dans ces 4 cas il **ne s'agit pas de réponse d'adaptation cellulaire** car cet état d'atrophie **ne s'adapte pas** à la croissance normale de la cellule.

- Toute atrophie est suivie d'une consommation minimum d'énergie et par conséquent d'une réduction de la fonction.
- Les circonstances d'apparition de l'atrophie sont déterminées par leurs étiologies et leurs mécanismes

Causes des atrophies :

1/ Ischémie et hypoxie (Trouble de la circulation sanguine)
2/Chute ou arrêt d'une activité physiologique (Immobilisation prolongée d'un membre ; atrophie d'une glande par substitution hormonale prolongée**)**
3/ Insuffisance de l'apport nutritionnel (Amaigrissement sous régime alimentaire)
4/Interruption de la stimulation trophique (Insuffisance hormonale)
5/Diminution du signal trophique (Trouble métabolique)

Mécanismes biomoléculaires des atrophies :
a/ La voie **ubiquitine-protéasome** qui est responsable de la protéolyse cytoplasmique
b/ Le phénomène d**'autophagie.**

L'hypertrophie :
L'hypertrophie signifie une **augmentation de la taille**.

- Elle peut concerner une cellule, un tissu ou un organe.
- L'augmentation du nombre ou de la taille des cellules dans un tissu provoquent son hypertrophie**.**
- Les hormones induisent une hypertrophie physiologique des organes sexuels à la puberté et celle de la glande mammaire en cour de gestation.
- L'hypertrophie des organes et tissus est le plus souvent due à une hyperplasie.

A savoir que l'hypertrophie d'un organe n'est pas forcement adaptative (œdème d'un membre inférieur ; si elle ne concerne pas une modification cellulaire)

- **L'hypertrophie cellulaire** est surtout adaptée par les **cellules à potentiel reproductif faible ou nul, (**hypertrophie du myocarde).
- Elle concerne **les cellules permanentes,** comme celles du muscle strié.
- Elle représente le phénomène inverse de l'atrophie : la cellule possède donc plus d'organites et **maintient un haut niveau de synthèse protéique.**

Mécanisme de l'hypertrophie : **une majoration de la transcription et de la traduction** par le mRNA accompagne ce trouble de la croissance cellulaire

L'Hyperplasie :
L'hyperplasie est augmentation du nombre de cellules dans un tissu ou un organe, elle peut cependant constituer son hypertrophie. Mais **l'hypertrophie du myocarde** n'est jamais associée à une hyperplasie car ses cellules sont permanentes(ne se divisent pas)
La cellule qui entre en hyperplasie doit **accroître sa capacité à synthétiser des protéines** et ses acides nucléiques essentiellement.
Causes des hyperplasies :
a/ Réaction compensatoire : Elle peut être régénératrice et bénéfique si elle assure le comblement d'une perte tissulaire (au niveau du foie restant après hépatectomie partielle).
b/ Réaction réparatrice : au cours de l'inflammation pour restituer les cellules altérées et perdues **(**Remplacement d'un épithélium de revêtement abrasé).
c/ Réaction secondaire en réponse à une stimulation hormonale exagérée.
A savoir que **les hyperplasies** apparues sur **glandes endocrines** et celles qui constituent les **pseudotumeurs virales (condylome)** peuvent constituer le site d'éclosion **d'une pathologie tumorale grave.**

Les mécanismes qui président à **cette multiplication cellulaire contrôlée** impliquent l'intervention de :

a/ Facteurs de croissance d'une part
b/ intervenants biomoléculaires de la prolifération cellulaire

La Métaplasie :
Définition : conversion de la forme et de la fonction d'un ensemble de **cellules** dans un tissu. Elle intéresse essentiellement les épithéliums de revêtements, **mais n'épargne pas les autres tissus (les tissus conjonctifs).**
Installation d'un nouveau type de **cellules,** plus **aptes à résister aux stimuli pathologiques.**
Exemples:

- Le tissu fibreux doté de plasticité peut se calcifier et devenir osseux pour gagner de la solidité.

- Au niveau des bronches, l'épithélium pluristratifié (couches cellulaires multiples et épaisses) protège mieux que la muqueuse cylindrique unistratifiée, contre les agressions infectieuses et chimiques (nicotine).
- Au niveau du col de l'utérus l'épithélium stratifié protège contre les agressions physiques et autres.

- Il s'agit **de l'expression de nouveaux gènes de contrôle de la différenciation**: de nouveaux facteurs de transcription gouvernent une nouvelle cascade de gènes qui conduisent à un **nouveau phénotype** lequel ordonne **une modification de la fonction.**
- **Les gènes habituels de la différenciation cellulaire d'un tissu sont alors remplacés par des gènes de différenciation d'un autre tissu.**
- **La métaplasie ne représente pas un tissu nouveau méconnu en histologie normale** : il s'agit d'une substitution d'un type cellulaire ou tissulaire normal par un autre type cellulaire ou tissulaire normal : **c'est le siège du nouveau tissu qui est non conforme à l'activité tissulaire physiologique**

L'ADN constitue un moule pour la synthèse des protéines => fonction et forme de la cellule :
Protéines structurelles (membranes + organites)
Protéines de fonction (Enz, molécules d'adhésion, récepteurs, P transduction, ….)
Protéines de sécrétion (hormones, Enz, Ac, F de croissance, cytokine, chimokines….)

Il faut savoir que dans la métaplasie la **conversion** ne s'établie qu'**entre tissus de même origine embryonnaire:**
a/ un tissu épithélial demeure toujours épithélial après métaplasie
b/un tissu conjonctif ne peut se convertir qu'en un autre tissu mésenchymateux.

A savoir que:
a/ La transformation physiologique du cartilage en tissu osseux au cours de la croissance des individus se fait par métaplasie enchondrale, mais en fait dans ce cas il ne s'agit pas d'une réponse adaptative, Il s'agit tout simplement d'un mode de croissance naturel et non pas une réponse à des stimuli pathologiques
b/ La métaplasie ne peut en aucun cas être confondue avec une involution ou une dégénérescence.

Exp : L'involution adipeuse d'une glande mammaire de femme ménopausée et la dégénérescence fibro-adipeuse du thymus de l'adulte) : dans les deux cas les cellules spécialisées se sont atrophiés et ont disparues laissant place à un tissu fibro-adipeux qui est:
1/ **origine matriciel (** non parenchymateuse)
2/ **n'est pas de même origine embryologique**

Nomenclature des métaplasies :
- La métaplasie est identifiée et nommée selon le tissu adaptatif installé.
- Le qualificatif donné à la métaplasie correspond au nouveau type de tissu,

Elle peut être alors :
- Oncocytaire (augmentation du nombre de mitochondrie => donne couleur rose au cytoplasme)
- épidermoïde, le plus répandu
- cylindrique (métaplasie intestinale),
- osseuse,
- et autres…
- **L'épithélium de Barret** correspond à une métaplasie intestinale au niveau du bas œsophage visant à protéger cette partie contre l'acidité du suc gastrique en cas de reflux gastrique chronique.
- **Le mécanisme** de la métaplasie fait intervenir les **gènes spécifiques de la différenciation cellulaire.**

Quelques types de métaplasie :

Type de métaplasie	Origine cellulaire et tissulaire	Circonstances d'apparition
Métaplasie osseuse	Tissu conjonctif	Traumatisme chronique
Métaplasie épidermoïde	Epithélium cylindrique glandulaire	Déficit métabolique
		Stimulation hormonale
	Epithélium cylindrique de l'endocol	Microtraumatismes et infections chroniques
	Epithélium cylindrique cilié bronchique	Bronchite chronique et tabac
	Epithélium transitionnel de la vessie	Traumatisme par lithiase

LA DYSPLASIE :

La **tendance actuelle** est de classer la dysplasie parmi les réponses d'adaptation car :

a/C'est des réponses à des stimuli pathologiques persistants

b/Elles peuvent êtres réversibles à un certain degré.

c/Commandée par un signal initiateur environnemental

Mais elles ne sont:

a/ ni compensatrices ni bénéfiques comme les autres réponses adaptatives

b/ et ne protègent pas contre les stimuli pathologique**s.**

Définition : L'architecture habituelle d'un tissu est **bouleversée avec** perte de l'uniformité des cellules.

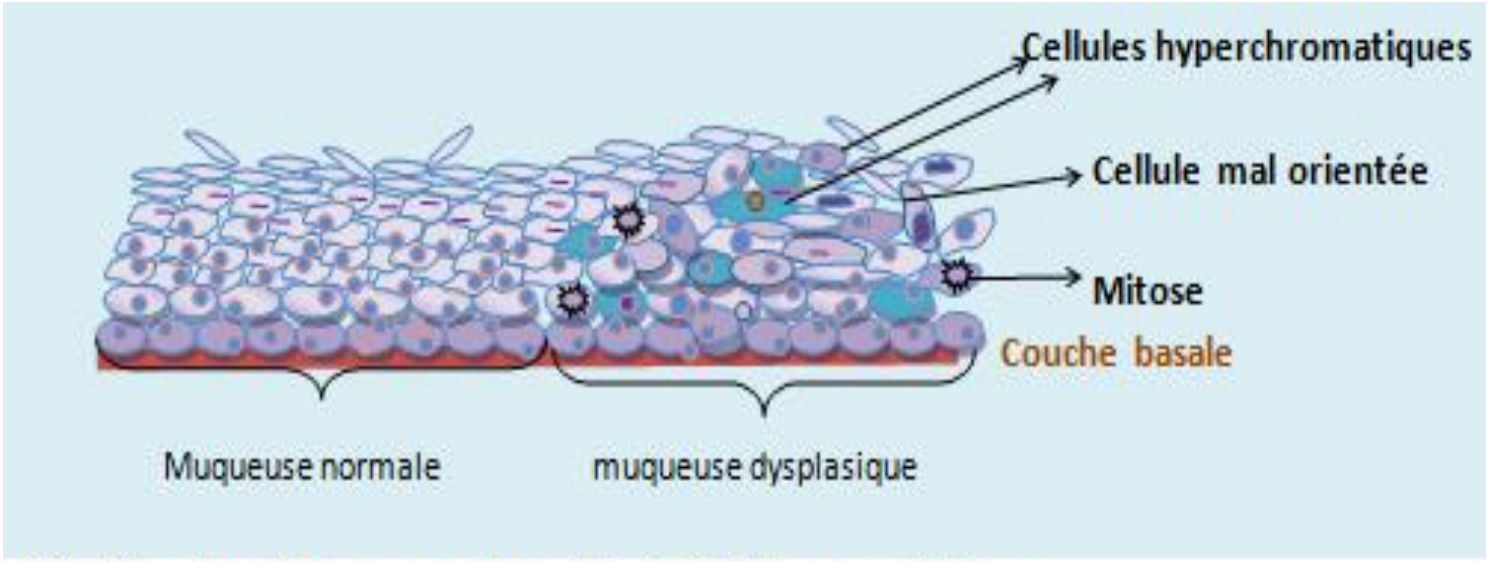
Les cellules y sont retrouvées mal **agencées** et à **différents niveaux de maturation.** Elle révèle des **altérations architecturales et cyto-nucléaires** avec :

1/ modification de la forme cellulaire,

2/augmentation de taille du noyau par rapport au cytoplasme

3/bouleversement de l'agencement cellulaire (perte de la polarité).

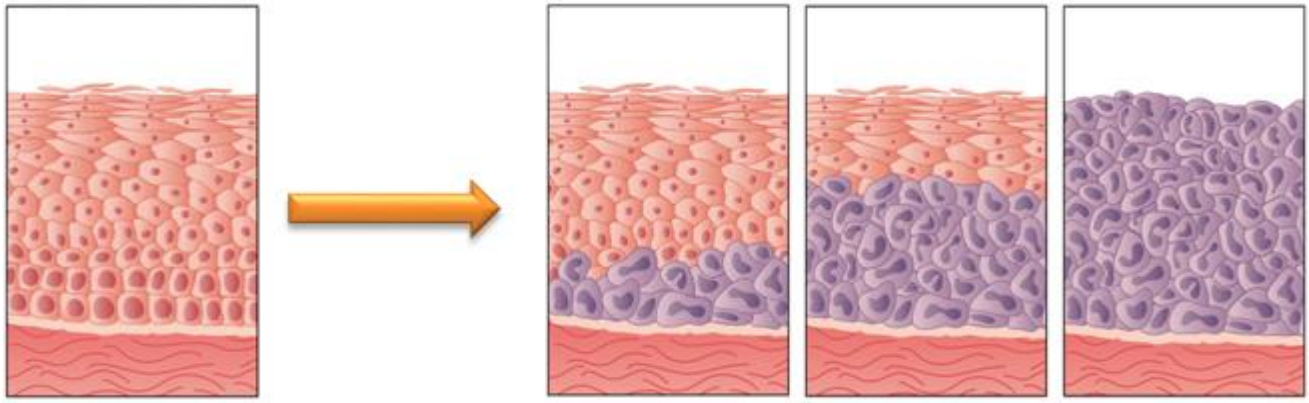
Son image désordonnée **exprime** un **trouble du rythme de la croissance et de la différenciation cellulaires**



altérations dysplasiques au niveau d'un épithélium mapighien

- Elle est la plus étudiée dans la muqueuse de l'endocol mais **intéresse tous les autres épithéliums de revêtements qu'ils soient cutanés, muqueux ou glandulaires.**

- Selon les degrés de son étendue et l'importance de ses anomalies cytologiques; une dyslpasie serait légère, modérée ou sévère.

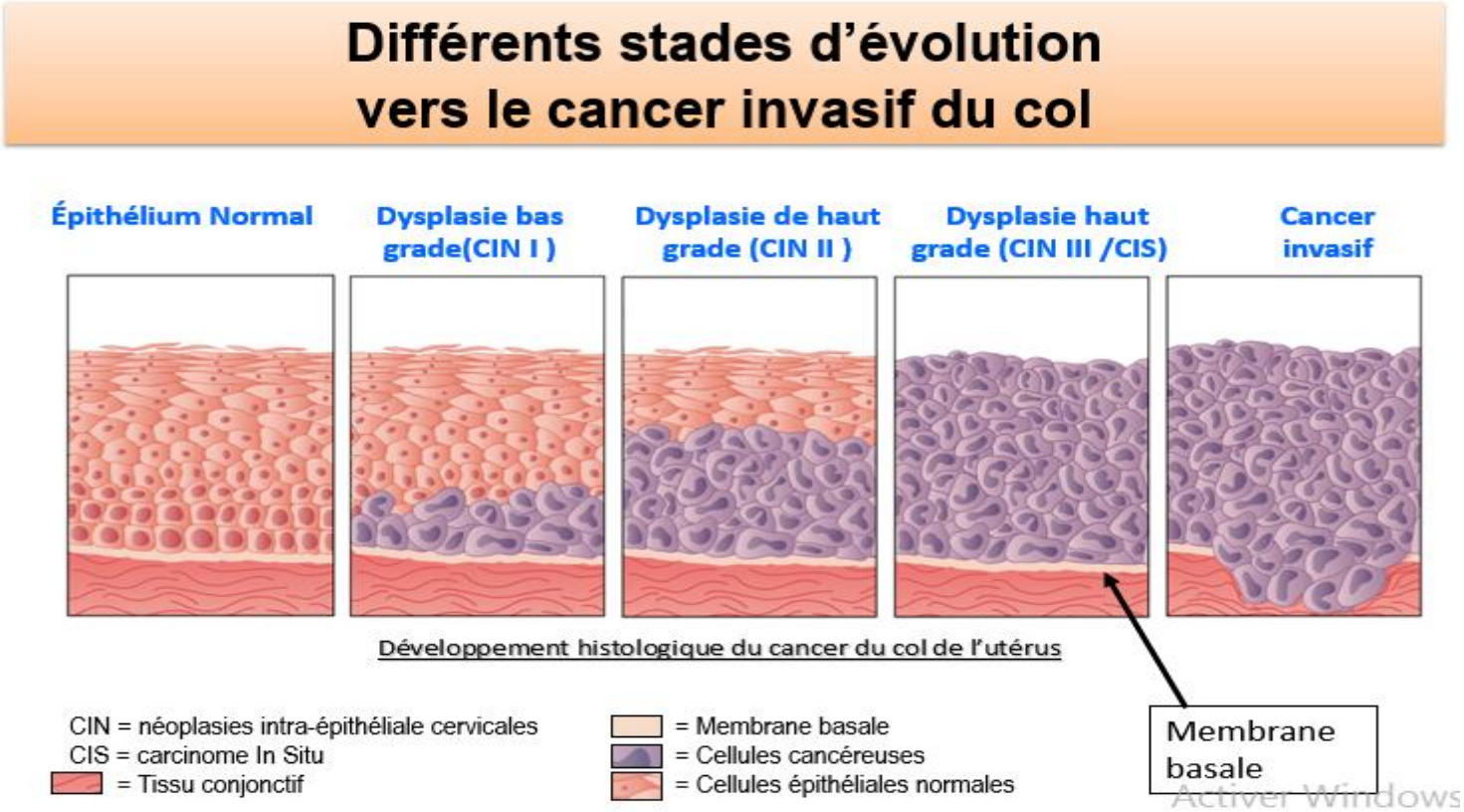


Elle complique une zone d'hyperplasie ou de métaplasie au niveau du col utérin et de la muqueuse bronchique, et peut ainsi régresser avec l'interruption de l'agent stimulant (infection à HPV ou tabagisme) et la disparition de la lésion sur laquelle elle s'est développée.

Toutefois ce trouble de la croissance cellulaire semble peu réversible.

La cellule dysplasique ne jouit pas de toute son autonomie comme la cellule cancéreuse ; car les gènes de la croissance cellulaire subissent des mutations successives au cours de son évolution.

- Ces mutations vont atteindre le seuil de perte du contrôle de la croissance et mener la dysplasie à la prolifération cancéreuse.
- La limite entre dysplasie sévère et cancer est bien souvent confondue.
- Dans certains tissus la dysplasie est une lésion précancéreuse obligatoire pour le passage à la malignité.



Les **Gènes du control du cycle cellulaire :**
Les protooncogénes : en cas de sur-activation >> transformation en oncogènes >> néoplasie.
Les génes suppresseurs de tumeur : (anti-oncogènes) >> apoptose et arrêt du cycle cellulaire, Exp : Rb, P53 …
Les gènes de maintien de l'intégrité : (care takers) >> surveillance de l'intégrité du génome (Exp : MSH2, MSH6),
Réparation de l'ADN : (Exp : BRCA1, rad50, MLH-1).

Conclusion :
La cellule est autonome dans sa croissance et son développement, mais elle reste soumise à différentes régulations.
La métaplasie n'est pas réversible , la dysplasie est réversible à un certain degré.
L'hypoplasie est un développement embryologique anormal (mal formation congénitale) d'un viscère ou d'une partie d'un viscère aboutissant à un organe fonctionnel mais trop petit,

Morts cellulaires et tissulaires

I /Introduction :

Le terme mort est utilisé au pluriel afin de rappeler que la mort peut présenter **plusieurs aspects morphologiques** en fonction de son **étiologie**, de son **mécanisme**, et de son **mode évolutif.**

La mort peut être :
Physiologique ➔ le renouvellement de certains individus (apoptose et autophagie) ➔ ***mort programmée*.**
pathologique ➔ **des altérations irréversibles** menant à la destruction cellulaire ➔ ***mort accidentelle*.**

BUT : connaitre exactement **le niveau de stress** qui mène certainement aux transformations fatales (**mort**)
Ce passage de l'état vital à l'état non vital est appelé point **de non retour.**

Il devrait être connu pour pouvoir, dans un but thérapeutique, soit le déclencher soit l'éviter.

II/Les morts cellulaires et tissulaires

A/Définitions :

la cellule morte présente les critères suivants :

1/ Un métabolisme définitivement arrêté.
2/elle tend à être désintégrée.
3/Elle tend à être éliminée par l'organisme (ce dernier doit être vivant).

L'autolyse: l'autolyse est le processus **d'autodestruction** cellulaire **après la mort** de la cellule qui aboutit à la dégradation d'un tissu ou d'un organe.
ex :La mort cellulaire hors de l'organisme(après prélèvement) .

Putréfaction+++: suit et s'associe étroitement à l'autolyse. Processus de **décomposition des matières organiques** sous l'action de **ferments microbiens** avec production de substances toxiques et de gaz fétides; résultat de ce processus
Ex:- La mort cellulaire par altération cadavérique.

La mort cellulaire survient dans un corps vivant, dans un cadavre c'est une putréfaction

B/Classification des morts cellulaires :

La classification des morts cellulaires avait été surtout basée sur leurs **aspects morphologiques** qui permettent de décrire:

a/ Des formes lytiques (**nécrose**),
b/ Des fragmentations cellulaires isolées (**apoptose**),
c/ Des **catastrophes mitotiques(** La catastrophe mitotique est une forme de mort cellulaire peu connue, associée à une **activation inappropriée** du **complexe Cdkl/cycline B**):
d/ Une autodestruction intra-cytoplasmique de la cellule par elle-même (**autophagie**).
e/ la **cornification** (mort des cellules de la couche superficielle de l'épiderme après la perte du noyau).

En fait, pour mieux identifier la mort cellulaire et **en plus des caractères morphologiques**, une classification satisfaisante tient en compte:
a/ **l'étiologie** (physiologique ou pathologique)
b/les **critères fonctionnels** (accidentelle ou programmée)
c/les **critères biochimiques** (enzymes responsable)
d/le **caractère immunologique** (implication des cytokines)
e/ le **caractère biomoléculaire** (*voie de signalisation utilisée*)

III/La nécrose où la mort est accidentelle.

Cause : Apparait au cours d'une **pathologie inflammatoire**, **cancéreuse** ou **ischémique**.
- Intéresse souvent un **ensemble de cellules voisines** (*concernées par la même agression*)

Aspect : Se caractérise par des **destructions=lyse** des **structures cytoplasmiques** et **nucléaires** à la suite d'une agression par les **enzymes** libérés par rupture des membranes lysosomiales **(lésion sublétale)** et par des **enzymes extracellulaires**.

- Les protéines cytoplasmiques **coagulent** alors et s'**imprègnent** fortement par **l'éosine** en coloration de routine (HE)
-Le noyau qui ne transcrit plus l'ADN passe par une série de modifications létales qui sont:
1/Pycnose : rétraction et densification du noyau
2/ Carryorrhéxie :fragmentation de ce noyau densifié
3/Caryolyse : lyse de ces fragments

Le devenir de la nécrose est représenté par l'une des situations suivantes :
a/ Détersion par phagocytose et installation d'une fibrose cicatricielle si le territoire est important .
b/ Liquéfaction et drainage vers l'extérieur (*nécrose sous cutanée, nécrose pulmonaire extériorisée par expectoration*).
c/ Imprégnation par des sels : calcification

Il existe différents types de nécroses tissulaires:
- plus une nécrose est étendue, plus la fonction de l'organe est lésée.
- la différence entre nécrose cellulaire et nécrose tissulaire est purement quantitative
- **la nécrose cellulaire** a une uniformité morphologique
- mais **la nécrose tissulaire** revêt des aspects morphologiques différents (*types)* dépendant directement :
a/De la nature du tissu,
b/Des facteurs évolutifs et
c/ De l'agent causal.

A/ Les types de nécroses:

1/ La nécrose de coagulation d'un grand nombre de ces cellules constitue des plages de 'matière homogène non structurée', comme coagulée. les protéines intracytoplasmiques issues de la lyse (nécrose), sont coagulées et prennent la forme de leur cellule. C'est le type le plus **fréquemment** rencontré

2/La nécrose de liquéfaction apparait comme une substance relativement fluide et 'liquéfiée'. Elle est représentée par :
a/le '*pus*' : dans le cas d'une infection bactérienne (si la bactérie est anaérobie le pus est d'odeur fétide), les polynucléaires sont nombreux et synthétisent bcp d'hydrolases (pus = polynucléaires lésés + débris cellulaires)
b/ le produit de ramollissement du cerveau.
*Le système nerveux central est riche en **enzymes hydrolytiques** responsables d'une lyse cellulaire rapide et de type 'liquide'.* Cette nécrose va **s'enkyster** et demeurer dans le cerveau tout au long d'une vie.
L'importance de l'handicape que cette zone va provoquer est fonction de l'étendue et de la spécificité topographique dans le cerveau.

3/La cytostéato-nécrose* (nécrose graisseuse) se voit dans le **tissu adipeux**. Elle se rencontre essentiellement dans le **pancréas** ; la **glande mammaire, l'hypoderme** (la *peut succeder une ecchymose), elle prend une allure de pseudotumeur

4/La nécrose caséeuse est spécifique des lésions de tuberculose, dans la TB le pus est appelé **caséum**

5/La nécrose hémorragique correspond à une nécrose de coagulation inondée de sang.

6/La momification se produisant sous l'effet **d'une dessiccation** (déshydratation). La **dessiccation** est un procédé d'élimination de l'eau d'un corps à un stade *poussé*. Il s'agit d'une déshydratation visant à éliminer autant d'eau que possible. Ce phénomène peut être naturel ou forcé
Conclusion :

* En somme la nécrose est un enchaînement de modifications cellulaires macroscopiques et microscopiques consécutives à la mort cellulaire dans un **tissu vivant** (dans un tissu mort c'est la putréfaction) et accomplie par des enzymes à la suite de **lésions cellulaires irréversibles.**
* Ces lésions irréversibles ne sont pas dues à des **altérations biomoléculaires** ni à des **altérations de la croissance cellulaire** (auquel cas la mort serait programmée) mais à des **causes extrinsèques**.
* Des produits de nécrose sont déversés dans le sang, et leur recherche à des taux significatifs permet d'établir des diagnostics précoces ou post-mortem.
Exp: **amylases du pancréas**, **troponine du myocarde**

C/Mécanisme moléculaires de la mort accidentelle :

Mécanismes fondamentaux des lésions cellulaires sublétales et nécrosantes
Les mécanismes biochimiques qui interviennent dans l'apparition des lésions sont multiples. Ils ciblent les **organites**.
Les lésions causées à un système conduisent à une série de réactions qui altèrent, à leur tour, d'autres systèmes. Ces troubles fonctionnels peuvent induire des lésions sublétales, c'est-à-dire des lésions pouvant s'aggraver et induire la mort cellulaire.

1/La perte d'ATP Les *adénosine triphosphate* sont produites par la **voie aérobie de la phosphorilation oxydative mitochondriale** et par la **voie anaérobie de la glycolyse**.
Les ATP assurent le transport membranaire (pompes) et la biosynthèse cellulaire (des protéines et lipides). Par conséquent leur absence va induire:
a/la perturbation de la pompe ionique avec pour conséquences un gonflement cellulaire,
b/une chute de la synthèse des protéines et des phospholipides membranaires.

Toute altération de leur source va conduire à une perte de leurs fonctions avec les conséquences qui s'en suivent.

2/Perte de l'homéostasie du calcium:
à l'état normal:
-le calcium libre est en très faible quantité dans le cytosole.
-Son élimination extracellulaire est ATP dépendante .
-Le reste du calcium cellulaire est emmagasiné dans le **réticulum endoplasmique** et dans les **mitochondries**.
-Le calcium libre intervient , toujours à faible quantité, dans **l'activation des enzymes cytosoliques (phospholipases + protéases)**.

Ce **catalyseur** est responsable des effets délétères pour la cellule si sa concentration augmente, car il **activerait toutes les enzymes** et **détruirait tous les composants cellulaires (nécrose)**.
Les causes de l'augmentation du calcium cytosolique sont, en réalité, intriquées et représentées par :
- L'agression de la membrane avec altération de la pompe à calcium.
- La libération du calcium lié aux mitochondries.
- La libération du calcium du réticulum endoplasmique
- La diminution des ATP**.**

3/Le stress oxydatif est déclenché par les **métabolites réactifs de l'oxygène** ou **ROS** (**R**eactive **O**xygene **S**pecies) exp: **OH., H_2O_2, OCl- , O^{-2}**
OH est le plus dangereux .
Sont en général des produits de **réduction de l'oxygène** , ils **réagissant à tout ce qui les entoure**.

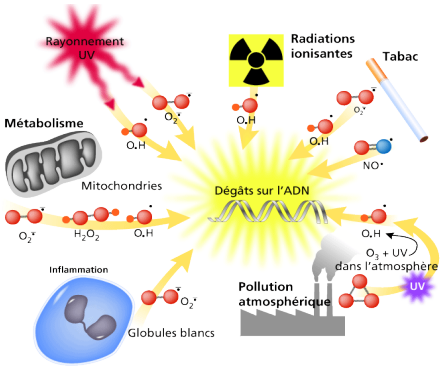
Ces métabolites de l'oxygène sont **normalement produits dans la cellule**.

Il sont éliminés de la cellule par un **système enzymatique protecteur**. Mais l'élément fâcheux est le faite qu'au cours de sa dégradation un ROS peut en générer d'autres, parfois plus réactifs .
Lorsque les ROS sont produits en excès et que les enzymes protectrices sont insuffisantes pour les éliminer le stress oxydatif apparait.
Les ROS sont générés par:

a/causes intrinsèques:
- Un ROS peut en générer d'autres ROS au cours de sa dégradation.
- l'oxydation de *la **xantine** par la **xantine-oxydase*** (La xantine est un métaboliteissu de la dégradation de bases puriques (adénine →ATP, uanine) qui s'accumule dans les tissus hypoxiques**)**.

b/stimuli pathologiques:

- l'irradiation,
- les gazes toxiques (tétrachlorure de carbone CCl_4),
- les produits chimiques (médicaments, tabac)



Enzymes et co-enzymes anti ROS :

-glutation
-peroxyde dismutase
-catalases
- coenzymes: vitamine E, vitamine C , rétinol qui est un précurseur de la vitamine A

4/Les altérations des membranes et du cytosquelette :

-Elles sont représentées dans toutes les formes de lésions cellulaires.
-Elles concernent la membrane cytoplasmique, les organites et la charpente de soutient cellulaire.
Les membranes sont souvent agressées par des **facteurs immunitaires**, ainsi l'activation de la fraction **C9** du **complément** va provoquer des **perforations transmembranaires** livrant un passage au **calcium extracellulaire** vers le cytosole.

la perte des ATP empêche la réparation membranaire par défaut de phosphorylation.???

L'activation des enzymes cytosoliques par le calcium libre altère le cytosquelette (avec perte du soutien et de la motilité cellulaires)et les autres structures cellulaires.

La membrane plasmique est sensible à divers agents **chimiques** ou **physiques** ,aux agressions **infectieuses** et à tant de molécules cyto-**toxiques**.

IV/Morts programmées

Les morts programmées sont régies par des **gènes spécifiques** qui engagent le mécanisme d'exécution de la mort cellulaire**.**
Nous allons décrire dans ce chapitre
-l'apoptose,
-la mort par autophagie
-la cornification

1/ L'apoptose, terme venant du grec **apo** signifiant **éloignement** et ***ptosis*** signifiant **chute**.
-C'est un phénomène actif orchestré par des gènes spécifiques et pouvant répondre à des situations **pathologiques** **(**cancer**)** ou **physiologiques** **(**vieillissement, renouvellement cellulaire (cycle mensuel), séléction dans le thymus)
-A l'état normal toutes les cellules possèdent **le gène porteur du programme de l'apoptose**, mais leur croissance et leur développement sont protégés par **un facteur trophique spécifique.**
-C'est l'expression d'une série de séquences morphologiques bien coordonnées visant à achever la vie d'une cellule et à l'éliminer.
-Le processus apoptosique vise à : une **fragmentation**
1/ fragmenter le noyau,
2/constituer des **corps apoptotiques**,
3/ les éliminer par **phagocytose** (l'inflammation est minime p/r à celle de la nécrose)

La **membrane cytoplasmique**, tout en maintenant son intégrité, elle est fragmentée et elle englobe les fragments nucléaires et du matériel cytoplasmique dans des bulles dites '***corps* apoptotiques**'

Mécanismes moléculaires de l'apoptose

Les mécanismes de l'apoptose s'accomplissent selon des voies biochimiques diverses, et cela, en fonction des stimuli qui vont en induire la signalisation.

L'apoptose est **exécutée** par des **enzymes : les *caspases*.**
Les enzymes concernées par l'induction du signal apoptotique vont :

1/ Désintégrer les protéines du cytosquelette et celles de l'enveloppe nucléaire.
2/ Activer les endonucléases

Les voies(facteurs mis en jeux) **d'activation des enzymes proapoptotiques et de propagation du signal sont :**
1 / la voie du complexe ligand/récepteur
2/ La voie mitochondriale avec libération de cyt C (en cas de carence de GF ou mécanisme toxique)
3/La voie immunologique avec libération de protéases lymphocytaires (**granzymes** libérées par les **LT** et **NK**)
4/ La voie du facteur de transcription **P53** (en cas d'ADN endommagé)
VOIR WIKIPEDIA "APOPTOSE"

Apoptose (processus actif):
- contraction cellulaire
- condensation de la chromatine
- fragmentation de l'ADN
- fragmentation du noyau
- maintient de l'intégrité des organites
- bourgeonnements cellulaires et formation de corps apoptotiques
- maintient de l'intégrité mb plasmique
- phagocytose des corps apoptotiques
- pas de processus inflammatoire

Rôles de l'apoptose :
- Intervient dans le développement physiologique par un mécanisme d'homéostasie destiné à maintenir la forme et la taille des organes. Elle évite aussi une surpopulation cellulaire malformative.

- **intervient dans le développement embryonnaire** pour effectuer la régression de certaines structures anatomiques par exemple celle du mésonéphros en faveur du métanéphros. Elle détruit l'espace interdigital des palmes de l'embryon pour former des doigts et des orteils.

-Elimine les cellules inactives (vieillissement) ou **altérées,** qui ne peuvent pas être réparées.
-Un moyen de 'self défense' contre l'infection, impliquant des réactions immunitaires(dans l'hépatite).
- Elimine les cellules portant des altérations génomiques et **des mutations** nocives à leur croissance.
- Prévient l'éclosion du cancer en évitant une surpopulation incontrôlée.

2.La mort par autophagie

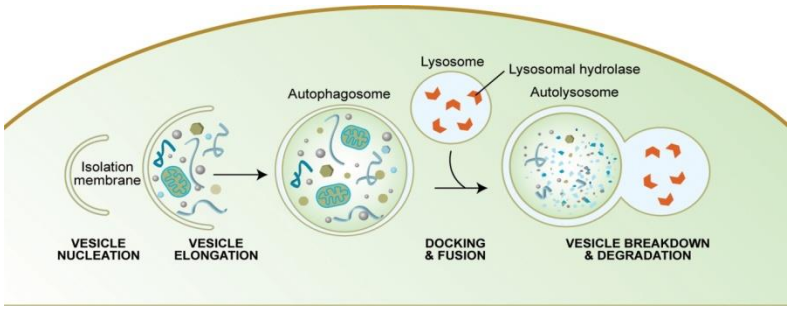
Pour la cellule le phénomène de l'autophagie est nécessaire à sa progression et à la régulation de son homéostasie.
L'autophagie a (comme l'apoptose) la capacité de remodelage tissulaire **physiologique** (embryologie) ou **pathologique** (atrophie).
Selon les circonstances elle sera responsable, de **la survie et de la protection cellulaire** ou, au contraire de **la mort cellulaire** par autophagie.

Circonstances d'apparition : elles sont diverses:
- **L'hypoxie**: période néonatale précoce
- **Les carences protéiniques :** le vieillissement, Les neuropathies dégénératives
- **L'irradiation**: Le cancer
-**L'infection :** l'envahissement bactérien:

L'autophagie est caractérisée par la **séquestration de matériel cytoplasmique** dans des **vacuoles spécifiques** où seront déversées les **enzymes catabolytiques des lysosomes** (acides hydrolytiques).

Morphologie: La microscopie électronique permet

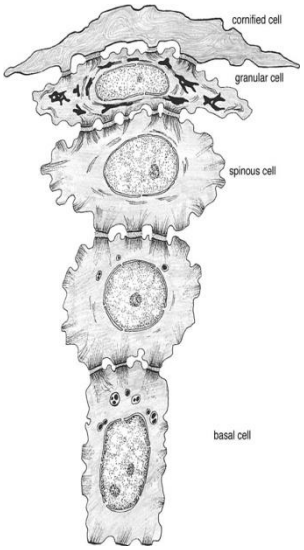
- d'une part, de mettre en évidence ce phénomène
-d'autre part de différencier, en fonction de leur **composition**, les **vacuoles de surcharge** (*en substance quelconque, ex : toxique*) **et les corps apoptotiques** (qui ne sont pas intracellulaires, mais fait difficile à percevoir en *microscopie optique*) **des autophagosomes** (autophagie)



3.La cornification = kératinisation

C'est la mort programmée des cellules de l'épiderme. C'est une mort **physiologique**.

Elle représente l'étape terminale du programme de **différenciation/maturation** des **cellules épidermoides** en **kératocyte**. Elle intéresse la partie supérieure de l'épiderme. (*La **pluri-stratification** et la formation de la **couche cornée** sont nécessaires à la protection de l'organisme contre l'environnement externe*).



Morphologie : Pour se cornifier la cellule épidermique va:
1/éliminer les organites.
2/Modifier la membrane cytoplasmique.
3/Eliminer le noyau : sa chromatine se concentre, sa taille se réduit puis il disparait.
4/déverser des lipides (acides gras et céramides) dans l'espace extracellulaire.
5/ Elaborer de la kératine.
6/Desquamer.
Le kératocyte est constitué uniquement d'une **membrane plasmique** et de la **kératine**.

Lésions élémentaires des espaces et matrices extracellulaires

Synonymes d'espace extracellulaire : selon les organes
- *Interstitium*
- *Stroma*
- *Chorion*
- *Derme*
- *Tissu conjonctif*

L'espace extracellulaire ou **tissu conjonctif** est constitué :
- De cellules (fibroblastes, macrophages)
- **D'éléments de la MEC** (fibres (de **Collagène** ; de **Réticuline**; fibres **élastiques**), glyco-amino-glycanes, glyco-protéines de soutien)
- De protéines à bas poids moléculaire, vitamines, eau, ions, hormones, et de glucose provenant du plasma (*le liquide tissulaire, qui permet l'échange des substances, entre capillaires sanguins et cellules).*

La Matrice Extra Cellulaire = MEC ou (ECM=**E**xtra **C**ellular **M**atrix)

- C'est un tissu protéique **ubiquitaire** existant chez tout être pluricellulaire.
- **C'est l'ensemble des molécules extracellulaires des tissus**.
- Elle constitue **un réseau** qui maintient les cellules dans **leur forme** et **leurs positions** respectives les unes par rapport aux autres en déterminant ainsi la forme des organes, et toute atteinte à cette intégrité serait responsable de malformations.
- La MEC composée **d'un enchevêtrement et d'un fluide de macromolécules** constitue **l'environnement** dans lequel les cellules vont **croître.**

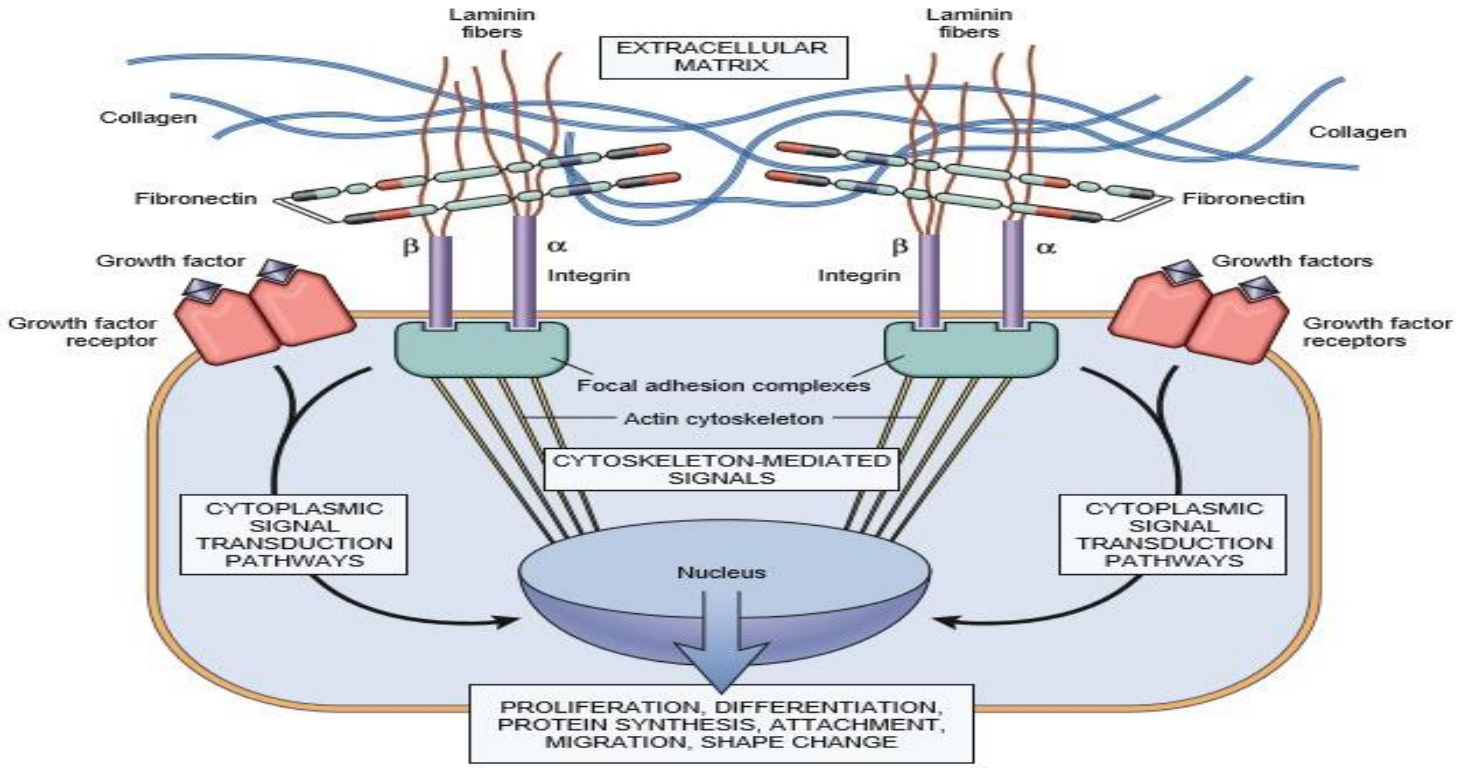
Les macromolécules matricielles très diversifiées contrôlent les fonctions cellulaires et orientent leur comportement spécifique.

- Les constituants de la matrice extracellulaire ont des **domaines de liaison** avec les cellules et, ces interactions cellules/ECM sont assurées par les **intégrines**, ce qui permet:

1/ la mobilité des cellules, **2/** leurs adhérences et **3/** leur régulation.

- A savoir: L'espace matriciel est le siège de:
  - Progression des processus pathologiques: inflammatoire, tumoral et dysmétabolique.
  - De dépôts de substances diverses (pigments, amylose…)
  - De surcharges (eau= œdème)

Mais ces lésions appartiennent à des processus lésionnels particuliers, et ne représentent pas des lésions élémentaires de la MEC



II - Fonctions tissulaires régulées par les constituants de l'ECM :

a/ La migration cellulaire par le pouvoir chimiotactique et la formation de surface d'adhésion

b/ La prolifération cellulaire, par la présence de GF et de macromolécules adhérant aux intégrine

c/ La morphogénèse tissulaire avec acquisition de la configuration de l'organe

d/ Le métabolisme tissulaire

e/ La modulation du phénotype tissulaire, soit la différenciation. L'hydratation des tissus mous par le contrôle d'absorption d'eau et d'électrolytes

f/ L'absorption des sels minéraux. (Calcium pour la trame osseuse)

g/ Participation au processus inflammatoire et à la cicatrisation.

h/ Développement de l'angiogéne

III - Siège topographique de l'ECM dans les tissus :

- La MEC est en grande partie **produite localement .**
- n'intéresse pas uniquement les tissus solides : certains de ses constituants non fibrillaires sont retrouvés dans le sang.
- Elle est donc **présente dans tous les tissus** de l'organisme avec une abondance variable, très grêle entre les cellules épithéliales mais en quantité importante dans les tissus conjonctifs lâches.
- Elle s'intercale d'une part entre les cellules tissulaires spécialisées, pour constituer la *trame conjonctive ou squelettique*, d'autre part elle forme une lame limitant les épithéliums de revêtement et les endothéliums vasculaires dite *membrane basale, lame basale* ou *vitrées (lamina lucida).*

La membrane basale

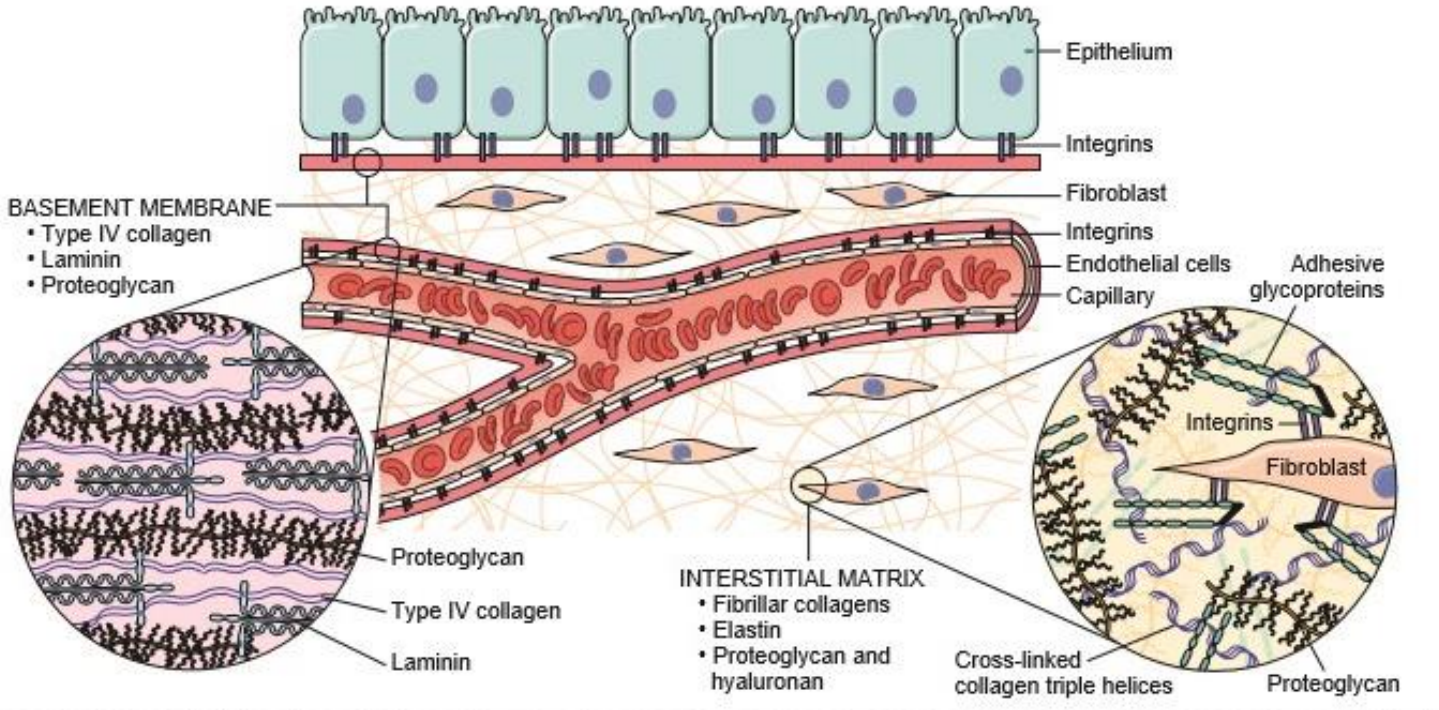
- C'est une mince couche qui sépare les cellules qui la produisent de la matrice conjonctive sous jacente. Ces membranes se reconstituent **continuellement à rythme lent**.
- **Quelques composants des membranes basales provenant de l' ECM**

- Le collagène amorphe non fibrillaire très particulier de type IV.
- La laminine en proportions importantes.
- Les protéoglicanes .

- **Morphologie:**

- En microscopie optique: la coloration histochimique de **PAS** qui les fait apparaitre **rouges** et la coloration **argentique** qui leur confère une teinte **brune**.

- La microscopie électronique révèle leur structure bilaminaire.



IV - Les composants de la MEC :

1/composants fibrillaires:

a/ collagène et réticuline

b/ élastine

À savoir : le collagène n'est pas forcément fibrillaire (collagène IV)

2/Glycoprotéines d'adhésion : responsables du contact et la communication intercellulaires avec la matrice extracellulaire

a/ laminine

b/ fibronectine

c/ Les thrombospondines.

d/ autres

3/ Protéoglicanes (gel)

a/ Acide hyaluronique et Autres

1 - Les composants fibrillaires :

I /Les collagènes:

- Ils représentent les protéines **les plus abondantes** du règne animal. Ils sont essentiellement constitués de molécules dont le rôle est de **résister à l'étirement.**
- Il existe plusieurs types de collagènes avec des structures et des rôles différents, par exemple :

- le type VII permet d'adhésion des membranes basales des épithéliums épidermoides au tissu conjonctif sous jacent soit le derme superficiel,
- le type IV est amorphe non fibrillaire.

- Les différents types de collagènes sont désignés par numéros **dans l'ordre de leurs découvertes** et indépendamment de leurs propriétés fonctionnelles

Type	Description
I	90 % du collagène d'un vertébré. Il constitue la trame de l'os, et plus généralement des tissus conjonctifs banals. Il se trouve dans les os, la peau, les tendons, la cornée et les organes internes.
II	Forme de fines fibrilles dans la substance fondamentale du cartilage hyalin (avec les collagènes IX, X et XI) dans le *nucléus pulposus* du disque intervertébral et dans le corps vitré de l'œil.
III	Il est constitutif des fibres de réticuline trouvées en proportion importante dans les tissus hématopoïétiques. À l'état de collagène, il se trouve en particulier dans le muscle squelettique et dans la paroi des vaisseaux sanguins.
IV	Spécifique des lames basales.

Les facteurs communs aux différents types de collagènes :

a/ Leur structure segmentaire ***hélicoïdale***

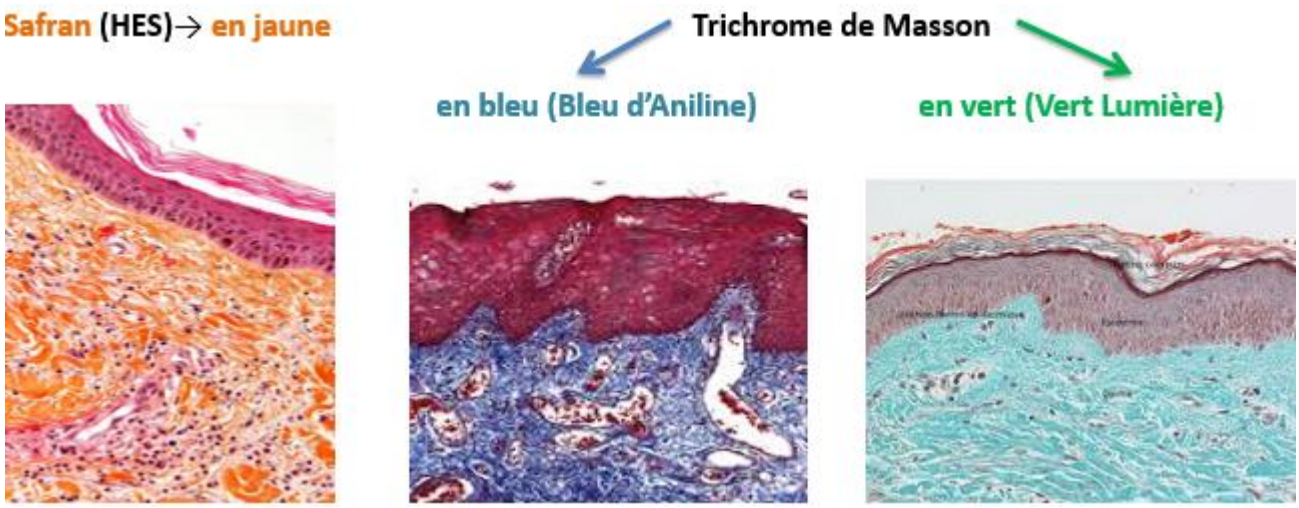
b/ Leur unité fondamentale = ***chaîne polypeptidique α.***

c/ Leur richesse en ***glycine*** et en ***proline.***

d/ L'assemblage de ses molécules par des ***liaisons hydrogène*** (c'est ***l'hydroxylation***).

Morphologie des fibres :

- Les fibrilles de collagène se regroupent en fibres puis en faisceaux **safranophyles** à la coloration HE**S**; ils sont bien mis en évidence par la coloration au **trichrom**e qui leur donne une teinte **bleue ou verte.**



II - La réticuline :

Représente un type de collagène fibrillaire **argentaphile** *(coloré en brun/noir par les sels d'argent)* ne constituant pas de faisceaux**.**

Elles constituent la **charpente conjonctive normale** de certains organes **(foie, rate, ganglion, Moelle osseuse)**

Fibres grêles, anastomosées en un réseau, **ne constituant pas de faisceaux.**

III - L'élastine :

- c'est une protéine **hydrophobe**
- élaborée par les fibroblastes embryonnaires et juvéniles.
- L'élastine s'enroule d'une **microfibrille** pour former la **fibre élastique.**
- Abondantes dans certains tissus : *poumon*, *derme*, *parois artérielles* (aorte) et *ligaments articulaires…*
- A l'examen histologique, les fibres élastiques apparaissent **ondulées, auto-fluorescentes** et **mêlées aux fibres de collagène** dont elles limitent l'étirement.
- Elles se reconnaissent à leur apparence **brune à la coloration par l'orcéine.**

fibres	m.optique	colorations	m.electronique
collagène	Faisceaux allongés +/- feuilletés	Safran : jaune Trichrome de Masson : bleu, vert	Microfibrilles cylindriques à striation périodique régulière de 68 µm
réticuline	Fibres grêles anastomosées en réseau	Argent : brun noir PAS : rose fushia	
élastique	Réseau très fines allongées ondulantes et anastomosées	Orcéine : brun	Fibres sans périodicité

2 - Les glycoprotéines de liaison et les protéines de liaison.

Les glycoprotéines de liaison et les protéines de liaison:

- Elles sont **variées** et **ubiquitaires**.

Les protéines structurelles : La fibronectine ,et la laminine sont les mieux connues

- Elles interviennent dans le développement embryonnaire et les processus fibrogéniques cicatriciels.
- Elles peuvent être fibrillaires comme la ***fibronectine***.
- Certaines entrent dans la constitution des membranes basales : la ***laminine***.
- Elles relient les membranes basales à des récepteurs spécifiques de surface cellulaire : les ***intégrines***.

Protéines de liaison non structurelles :

Ce sont les ***protéines matricellulaires***, ou ***protéines adaptatrices*** dont nous citons la ***thromboplastine*** et la ***ténascine*** qui interviennent beaucoup au niveau des tissus inflammatoires.

Assurent aussi les interrelations entre la matrice, les cellules et les facteurs de croissance.

3 - Les glycoaminoglycanes :

- Ils constituent le ''**gel**'' de l'ECM
- Ils protègent les tissus contre les pressions extérieures
- Ils permettent la mobilité cellulaire, par exemple: ***l'acide hyaluronique*** inhibe l'adhésion intercellulaire et permet la mobilité des cellules dans l'inflammation et au cours de l'embryogénèse.

V – Turn-over et dégradation des constituants matriciels :

- Les composants de l'ECM sont essentielement dégradées par des enzymes à activité Zinc dépendante : **M**atriciel **M**étalo-**P**rotéinases.

V - PATHOLOGIE DE L'ESPACE EXTRACELLULAIRE

- Toute atteinte structurale, quantitative, ou modification biomoléculaire d'un composant de l'ECM va mener à une pathologie distincte et en rapport avec le rôle du composant.
- Les altérations primitives de l'ECM sont héréditaires pour la plupart et dues à des mutations de gènes

- Les lésions les plus fréquentes concernent l'amplification de cet espace et l'excès du constituant fibrillaire de l'ECM que l'on nomme *fibrose* ou *sclérose*.
- La raréfaction du composant fibrillaire peut avoir des conséquences en rapport avec leurs diverses fonctions. Elle peut intéresser plusieurs tissus et représente des symptomatologies très variées surtout en maladies rhumatismales

PATHOLOGIES SECONDAIRES AUX CARENCES EN COLLAGENE

*** anévrysmes ; varices ; déchirure ou rupture des tissus conjonctifs ; ulcérations ; hernies ; prolapsus**

*** Fragilisation et inflammation des ligaments tendons et cartilages**

***instabilité des articulations avec douleurs**

*** désintégration du cartilage et déformation articulaire**

***amincissement de la peau ; mauvaise cicatrisation**

***pathologie oculaire et dentaire**

***pathologies associées aux maladies auto-immunes (Lupus érythémateux et rhumatisme articulaire)**

Pathologies des surcharge en fibres :

La fibrose *ou* ***la sclérose:***

C'est une **augmentation** de la **quantité** d'un ou plusieurs des **constituants fibrillaires** de l'espace extracellulaire, nous en distinguons (3) types en fonction de la nature des fibres: :

>>>> ***Fibrose collagène***

fibroses : >>>> ***Fibrose réticulinique*** *(*dans moelle osseuse et ganglion)

>>>> ***Fibrose élastique*** *(* peau, poumon, vaisseaux

***La fibrose collagène**: augmentation quantitative des fibres collagènes; **c'est la plus fréquente.**

*** La fibrose réticulinique**: augmentation des fibres de réticuline. Elle est moins fréquente

Elle s'observe au niveau:

- foie→ hépatites chroniques
- ganglions lymphatiques → lymphomes
- Moelle osseuse → lymphome, pathologie chronique,…

*** La fibrose élastique**: augmentation des fibres élastiques. Elle est rare

Exemple: fibro-élastose du poumon

A - La fibrose collagène :

Étiologies des fibroses collagènes :

- ***Les fibroses inflammatoires*** participent à la cicatrisation et caractérisent toutes les inflammations chroniques.
- ***Les fibroses dystrophiques*** répondent à des ***troubles métaboliques*** : Les étapes biochimiques sont nombreuses dans le contrôle de la biosynthèse du collagène et tout défaut moléculaire sera responsable de lésion fibreuse d'apparence primitive (idiopathique) ce sont:

a/ Les altérations enzymatiques et génétiques avec l'exemple des *myopathies congénitales* et celui de la *chéloïde* (fibrose dermique) qui apparait chez certains sujets, surtout de race noire.

b/ Les effets iatrogènes comme dans *l'hypertrophie gingivale* due à une hydantoïne.

c/ Les troubles circulatoires avec hypoxie chronique.

d/Le vieillissement qui associe fréquemment fibrose et atrophie tissulaire.

- ***Les fibroses tumorales*** occupent le stroma fibreux et abondant de certaines tumeurs dites *squirrhes*.

L'évolution des fibroses : est pratiquement irréversible.

Une fibrose ancienne ne peut se résorber car c'est un tissu pauvre :

1/ en vaisseaux

2/ en cellules, essentiellement en cellules qui sécrètent les MMP (Matrix Metallo-Proteinase).

Cependant les fines travées fibreuses de l'hépatite virale se résorbent en grande partie après guérison et le foie est alors réparé

- Dans un même organe ou tissu une **fibrose** peut être **hypertrophiante** ou **atrophiante** (occupe un volume supérieur ou inférieur à celui du tissu normal),
- Pour cela un foie cirrhotique (*la cirrhose* est la fibrose du foie) peut tout aussi bien être augmenté que diminué de volume. Aussi, au niveau du derme une cicatrice peut être exubérante de type *chéloïde* ou linéaire fine voir punctiforme.
- Elles peuvent avoir un retentissement fonctionnel et structural .
- **Les fibroses étendues sont toujours néfastes car** elles induisent des insuffisances fonctionnelles du tissu qu'elles atteignent
- ***la fibrose hypertrophique** → entraine une hypertrophie de l'organe. Ex: **la chéloïde** (cicatrice cutanée hypertrophique)
- ***la fibrose atrophique** → l'organe fibreux est atrophique. Ex: **vésicule biliaire scléro-atrophique, cirrhose atrophique…**

Topographie et conséquences des fibroses :

- ***Les fibroses de pénétration** ou **fibrose mutilantes :*** fibrose **non systématisée** qui *comble* les zones de tissu détruit au cours de l'inflammation mais ne restaurent pas la fonction de l'organe et détruit son architecture.

- Par ailleurs, au cours de leur évolution les fibroses compriment les cellules parenchymateuses et les **atrophie** sévèrement jusqu'à leur disparition.
- Elles peuvent provoquer des **sténoses** lorsqu'elles se développent dans un organe tubulaire comme au niveau de l'œsophage après ingestion de produit caustique ou de l'intestin grêle dans la maladie de Crohn (maladie inflammatoire).
- dans les organes creux et entre les feuillets viscéraux la fibrine inflammatoire se transforme en fibrose et constitue des brides appelées *synéchies*. Les synéchies utérines sont nocives pour le mécanisme de reproduction.

- ***Les fibroses d'encerclement, d'enkystement** ou **encapsulante :***

la fibrose délimite un territoire tissulaire altéré, sans le remplacer, (**Exp :** enkystement d'un abcès ou d'une caverne tuberculeuse…)

- Lorsqu'elles deviennent *anciennes*, *sclérosées* (dures) et parfois même *calcifiées* on les appelle ***coques fibreuses*** enveloppant essentiellement les ***formations kystiques*** (le contenu est de consistance molle ou liquide).

- au niveau des vaisseaux les fibroses épaississent la paroi provoquant d'une part leur fragilisation avec hypertension et d'autre part un risque d'ischémie par diminution du flux sanguin et risque d'hémorragie par rupture et manque d'élasticité. De plus des *dilatations anévrismales* peuvent se voir en amont des foyers de fibrose.

- ***Les fibroses systématisées*** accentuent la charpente conjonctive normale d'un tissu et l'architecture reste reconnaissable.; elles occupent l'espace interstitiel comme dans les *septas interalvéolaires* où elles conduisent à une insuffisance respiratoire. Ex : sclérose systématisée du poumon, dans les cloisons interalvéolaires et interlobulaires.

- ***La fibrose disséquante*** est surtout examinée au niveau du foie lorsqu'elle forme des travées reliant les espaces portes.

- ***La fibrose contractile*** se constitue avec plissement d'une cicatrice cutanée ou une rétraction des aponévroses. Une fibrose au niveau des plis du genou ou celui du coude va limiter leur extension.

Les fibroses s'accompagnent souvent d'une régénération épithéliale qui tend à réparer les pertes cellulaires: ainsi la cirrhose associe une fibrose et des nodules de régénération hépatocytaires**.**

Les *fibromatose*s sont des lésions d'origine génétique ou imprécise fort productrices de collagène.

Les mécanismes des fibroses:

- **Les mécanismes fibrogéniques** font intervenir:

a/ des cellules spécialisées

b/ des biomolécules.

- Le *myofibroblaste* est la principale cellule productrice de collagène, elle provient des *fibrocytes*, et de *cellules épithéliales* ou *endothéliales* par un processus de *transition épithélio-mésenchymateuse* ou *endothélio-mésenchymateuse*.

Dans le foie le myofibroblaste provient de *la cellule étoilée*.

- Les cellules de l'inflammation chronique, *lymphocyte* Th_2 et *polynucléaire éosinophile*, sont des sources pour les *cytokines profibrotiques* qui interviennent dans le mécanisme fibrogénique.

RQ : Certaines bactéries, tel que l'agent de la syphilis, et virus, comme celui de l'hépatite B provoquent le phénomène fibrogénique.

N.B. Dans la plupart des maladies fibrogéniques un remaniement vasculaire précède la fibrose. Les néo-vaisseaux apparaissent au début et disparaissent progressivement au cours du processus. En fait **la fibrose est associée à la perte des vaisseaux sanguins dans un territoire tissulaire.**

- Le turnover du collagène est **lent** et régulé par des médiateurs à rôles antagonistes soit :

a/ d'une part les MMP (matrix metallo-proteinase) qui sont des enzymes de dégradation des composés matriciels

b/d'autre part leurs antagonistes profibrogéniques.

- **Un déséquilibre de la régulation du remodelage de l'ECM favorise la synthèse du collagène et l'installation de la fibrose.**

Pathologies matricielles autre que la fibrose collagène :

- En dehors des lésions fibro-scléreuses, et plus rarement, le collagène peut manifester des altérations structurales et biochimiques responsables d'une ou plusieurs des perturbations de ses rôles spécifiques; ces affections peuvent être **acquises** comme le scorbut et le vieillissement ou plus souvent **innées** par mutation de gènes codant pour l'un des types de collagènes.

❖ **Le scorbut** est une maladie des membranes basales vasculaires qui provient d'une carence en acide ascorbique (la vitamine C). Cet acide est nécessaire à l'hydroxylation de la proline et de la lysine pour constituer l'hydroxyproline et l'hydroxylysine.

❖ **le vieillissement** : avec l'âge, la biosynthèse du collagène subit des conversions, celui-ci augmente alors sa résistance à l'étirement et à la dégradation enzymatique.

La mutation	Les conséquences
gène qui code la molécule du collagène de type I	a/ une perte de la résistance aux tensions avec fractures osseuses b/ une perte de l'adhésivité cellulaire avec amincissement de la peau et contusions faciles
gène qui code la molécule du collagène IV et autres constituants des membranes basales	graves maladies au niveau : a/ du rein avec altération de la filtration b/ de la peau avec formations de bulles comme la pemphingoïde bulleuse et l'épidermolyse bulleuse. c/ atteinte de divers organes (voir tableau suivant :*Quelques exemples de maladies héréditaires*).

TYPE de COLLAGENE	MALA DIE HEREDITAIRE	ROLE
Col I	Ostéogénèse imparfaite	le plus abondant constitue les os, tendons
Col II	Collagénopathies type II	50% des protéines du cartilage
Col III	Sd.d'Ehler-danos type vasculaire	renforce les paroi des viscères , . intestins ; cœur et artères ;utérus.
COL IV	Sd d'Alport Néphropathies à membrane basale fine	Membrane basales des épithéliums
Col VI	Myopathies (d'Ullrich , de Bethlem)	
Col VII	Epidermolyse bulleuse Dystrophique	
Col IX, X, XI	Dysplasies ostéo-articulaires. (plusieurs syndromes)	
Col XVII	Epidermolyse bulleuse jonctionnelle	

B - La pathologie des fibres élastiques :

Peut-être soit :

- **due à une cause génétique,** innée (congénitale), et la plus connue est la **mutation de la fibrilline** causant le syndrome de Marfan dont les manifestations diverses incluent l'anévrysme de l'aorte, luxation du cristallin et une scoliose

-en relation avec le vieillissement ou **des lésions photo-induites** par l'exposition exagérée au soleil.

RQs :

- Les lésions des fibres élastiques sécrétées par les fibroblastes dans la peau et le poumon ne se réparent pas, alors que celles des vaisseaux sécrétées par les myocytes se réparent assez rapidement.
- L'atteinte des fibres élastiques est responsable de lésions diverses dont les rides, les anévrysmes, les relâchements de sphincters (et donc incontinence), les prolapsus (descente d'un organe ou d'une partie d'organe), les vergetures et anétodermies (Atrophie maculeuse de la peau).

C - Pathologie des molécules d'adhérence :

- Les modifications pathologiques concernant les composants non fibrillaires de l'ECM ne s'expriment pas par des images histologiques directes, comme les fibroses, elles s'expriment plutôt par les conséquences de la défaillance moléculaire.
- Les altérations de la laminine pourraient constituer un exemple : La laminine α2 est indispensable pour l'activation du signal de croissance cellulaire via les intégrines.
- Elle participe ainsi à :

a/ la constitution de lame basale structurée indispensable à l'intégrité musculaire et une mutation dans cette sous unité engendre la mort progressive de ces fibres suite à des troubles métaboliques sévères.

b/ La constitution des gaines de myéline des nerfs périphériques.

c/ L'adhérence derme/épiderme.

Nous comprenons donc que toute défaillance ou absence de laminine α2 est responsable de :

a/ *dystrophie musculaire congénitale*,

b/ neuropathie périphérique avec perte de la stimulation musculaire

c/ formation de lésions bulleuses cutanéo-muqueuses.

Dépôts dans l'espace intercellulaire

Généralités :

L'espace intercellulaire peut subir des lésions diverses. Ses lésions élémentaires concernent ses composants matriciels.

Il peut abriter des dépôts de substances diverses ou être le lieu d'infiltrations. Ce chapitre expose les lésions dues à des dépôts.

A/Provenance des dépôts :

Origine cellulaire	Hémosidérine, bilirubine
Origine plasmatique	protéines, œdème.
infiltration directe	dans un but esthétique pigment, botox.

B/Nature des dépôts :

Des métaux	Calcium, fer, cuivre
Composés chimiques	urate de sodium, anthracose, silice, amiante.
Lipides	flaques graisseuses et dépôts de cholestérol
Protéine	amylose, bilirubine
dépôts non pathologiques sont produits dans un but esthétique	Tatouage

Certaines de ces substances qu'elles soient, organiques, minérales, métalliques ou organo-métaliques sont des pigments. Le pigment étant une matière colorante et insoluble

C/Pathologie des dépôts intercellulaires :

1/Les calcifications :

Formations très souvent rencontrées en pathologie, accumulation anormale de sels minéraux (surtout calcium). En dehors du tissu osseux les calcifications sont pathologiques.

Cas particulier : La calcification enchondrale est un processus normal de minéralisation de l'os par les sels calciques

Nomenclature : établie selon le siège ou le tissu qu'elles occupent :

Calcifications	se déposent dans une zone de nécrose
Calculs	collectées dans un organe creux
médiacalcose	calcification des parois vasculaires
sympexion	Concrétion sphérique ou ovoïde, stratifiée, qui se rencontre dans les culs-de-sac glandulaires de la prostate.
C*alcosphérite*	Concrétion calcaire sphérique qui se forme dans le stroma de certaines tumeurs.
Psammome	Tumeur contenant des calcifications analogues à des grains de sable.

Les calcifications ne sont jamais décrites dans la cellule (mort obligatoire quand le taux de calcium cytosolique est augmenté), elles sont décrites en pathologie dans le milieu extra-cellulaires quel que soit leur type.

En dehors des calculs, qui représentent une forme particulière, et selon les circonstances de découvertes on classe les calcifications en dystrophiques ou métastatiques :

Les calcifications métastatiques	***Les calcifications dystrophiques***
rarement rencontrées en clinique	très fréquentes
se constituent dans un tissu sain	dépôts de sels calciques dans des zones tissulaires altérées et non viables.
en rapport avec une hypercalcémie, Le calcium circulant se dépose dans les tissus dont le pH est devenu alcalin	focales et indépendantes du taux de calcium sérique.

Mécanismes des calcifications :

Toute calcification produite en dehors du tissu osseux est pathologique.

*Les épithéliums de revêtements glandulaires altérés par une **dégénérescence** ou par une **néoplasie**, assurent un rôle primordial dans l'apparition des calcifications.*

Les calcifications apparaissent donc soit :

- *Par sécrétion importante de calcium et précipitation dans des points d'attache tissulaires.*
- *soit dans des cellules lésées qui augmentent leur teneur en calcium au niveau des **mitochondries** et de la **membrane plasmique** :* en produisant des **microcristaux** contribuant à la genèse de **calcifications microscopiques.**

Les taux élevés de calcium et de phosphates seuls ne suffisent pas pour constituer des cristaux : intervention de plusieurs autres éléments. Ce sont:

Protéines adaptatrices de l'espace conjonctif	*régulent la formation des calcifications. Ces protéines sont:* *1/Les protéines ostéo-formatrices, comme **l'ostéopontine*** *2/ les protéines inhibitrices **MGP (Matrix Gla Protein)**.*
Facteurs intervenant dans l'ossification	*1/ le **ca++** lui-même,* *2/les facteurs ostéogéniques (tel que le **BMP=Bone Morphogenic Protein**)* *3/des facteurs inhibiteurs de la résorption osseuse.*

***Les calcifications dystrophiques et métastatiques possèdent les mêmes caractéristiques morphologiques** :*

A l'examen macroscopique	*Crayeuse, blanc jaunâtre, taille variable (grain de sable à plaque calcifiée athéromateuse)*
A la coupe	*crient sous le couteau.*
A l'examen histologique	*basophiles, amorphes, granulaires ou lamellaires, extra cellulaires.*

2/Dépôts de pigments :

*Substance naturellement **colorée, exogène** ou **endogène**, **insoluble** dans les tissus, de **nature variable** (organique, métallique, minérale).*

Pigments exogènes :

***1/ Carbone** : Le charbon, les hydrocarbures, et le tabac consumés libèrent du carbone. Ce pigment, s'accumule à la respiration dans les **ganglions lymphatiques intra-pulmonaires** et **médiastinaux,** phénomène en général très bien toléré.*
-Le carbone du tabac est associé à la nicotine cancérigène, il donne une coloration brunâtre.

***2/ Tatouage** : Introduction sous la peau de pigments indélébiles, résistants à la destruction par les macrophages.*

Pigments endogène :

Fer, Cuivre, Mélanine, bilirubine

1. Pigment ferrique :** Correspond aux grains d'**hémosidérine :

Répartition localisée	***Hémossidérose :** affection bénigne, due à la rupture de petits vaisseaux partraumatisme.*
Répartition diffuse	***hémochromatose** : grave maladie génétique (mutation chromosome 6 gène C282Y). avec hyper-siderhémie et de hyper-transferrinemie.*

***2. La melanine:** pigment qui colore la peau et les yeux (sécrété et excrété par les melanocytes)*

Hyperpigmentation: Provient essentiellement d'une prolifération tumorale des mélanocytes. Extrêmement fréquente sous sa forme bénigne (grains de beauté, éphélides, et naevus).

***Congénitale :** plaque plus ou moins étendue, souvent associée à un développement excessif de poil. Petit risque de transformation cancéreuse.*

***Acquise :** taches pigmentées, surélevées ou planes, quelques fois framboisées en surface. Certaines ont un risque de transformation maligne (mélanome).*

Atteint la peau et les muqueuses dans l'insuffisance surrénalienne

3. La bilirubine : *pigment de l'ictère provient de la dégradation de* ***l'hème,*** *lui-même provenant de la dégradation de l'hémoglobine.*

-colore la peau et les muqueuses, peut faire suite à une cholestase.

3/Dépôts protéiques : L'amylose

Protéines fibrillaires anormales ß plissées, sans formule biochimique unique et spécifique (diversité du composé protéique).

Les dépôts tissulaires d'amylose se font à partir d'un ***précurseur ou protéine fibrogénique,*** *il est différent selon les étiologies.*

L'amylose peut accompagner des processus pathologiques ***inflammatoires****,* ***tumoraux*** *ou* ***dysmétaboliques***

Structure et composition de l'amylose, caractères communs :

Quel que soit le précurseur l'amylose a les mêmes bases structurelles qui sont:

1-*La conformation en* ***feuillets ß plissés.***

2- ***Nature fibrillaire en ME*** *: constitue des amas de fibres parallèles avec des orientations différentes pour chaque amas.*

3-*Les dépôts tissulaires de cette substance fibrillaire sont toujours* ***mêlés****, à faible pourcentage, à des* ***composés du tissu conjonctif*** *constituant des* ***crampons*** *dans les sites pathologiques.*

4-*une répartition anatomique* ***extracellulaire.***

5-*des* ***affinités tinctoriales.***

Composition d'un dépôt d'amylose :

95 % Protéine fibrillaire + 5 % (Composant P, lipoprotéines et glycoprotéines).

Composant P	*protéine sérique produite par les hépatocytes. Sa présence constante dans tout type d'amylose pourrait expliquer l'inhibition de la dégradation enzymatique de l'amylose par les protéases****.***
Glycoprotéines	*des membranes basales* ***:*** *Laminine, collagène IV et Perlecan*
Lipoprotéine	*de transport du cholestérol : Apo E*

Les différents précurseurs produisent des amyloses biochimiquement distinctes. La protéine responsable peut être :

une hormone	*calcitonine dans le cancer médullaire de la thyroïde*
une immunoglobuline	*dans le myélome multiple*
une autre protéine	*protéine de la phase aigüe de l'inflammation.*

Etude anatomo-pathologique :

L'examen macroscopique	*Ne possède plus d'intérêt grâce aux progrès thérapeutiques*
La microscopie optique *(coloration HE)*	*révèle, dans l'espace conjonctif et les membranes basales, des dépôts* ***éosinophiles homogènes et d'apparence hyaline***

.

Affinités tinctoriales :

Rouge Congo en lumière polarisée	*biréfringence avec reflet verdâtre très caractéristique.*
Les autres colorations	*abandonnées au profit de l'IHC (immuno-histo-chimie)*
Scintigraphie au composant P marqué*	*permet la répartition des petits foyers amyloïdes.*

Nomenclature et identification des substances amyloïdes :

Les différentes substances amyloïdes sont désignées par une première lettre *A (amylose) suivie par l'abréviation du type de protéine :*

AA	***Amylose Associée, synthétisée par le foie***
AL	*Amylose Light, dérivée des chaines légères d'immunoglobulines plasmocytaires*
A med	***Amylose de l'athérosclérose***
Aβ	*Amylose de la maladie d'Alzheimer*
Aβ2m	***Amylose des dyalisés chroniques***
APP	*Islet Amyloid PolyPeptide qui apparait dans le diabète de type 2*
TTR	***TransThyRétine***

Classification des amyloses :

Retrouvée dans une grande variété d'expressions cliniques. *Les caractéristiques cliniques et étiologiques ne sont pas en rapport absolu avec les caractéristiques biochimiques et anatomiques.*

La classification clinique se base sur la répartition anatomique des dépôts, elle est :

Systémique	*si plusieurs organes (le rein, la rate, le foie, le cœur, le tube digestif et la langue) sont atteints.*
Localisée	*quand elle concerne un seul organe ou tissu.*
Primitive, le plus souvent systemique.	*sans cause évocable*
Secondaire, le plus souvent systemique.	*elle fait suite à une inflammation chronique ou à un trouble immunologique*
Familiale, héréditaire, le plus souvent systémique	*Transmission familiale.*

Les protéines fibrillaires amyloïdosiques sont actuellement identifiées pour chaque maladie qui en comporte, une même protéine telle que la ***transthyrétine*** *peut composer une amylose primitive ou secondaire.*

Pour cela la meilleure classification est celle qui tiendrait compte de la clinique et de la protéine responsable.

Pathogénie :

L'amylose représente le substratum anatomique d'une ***altération métabolique du précurseur****, ce précurseur est* ***toujours soluble****,* ***l'amylose*** *qui en provient est un composé fibrillaire intra-tissulaire* ***solide*** *et* ***insoluble****.*

Plusieurs questions persistent :

Les raisons de cette transition (précurseur/dépôt tissulaire),

La substance amyloïde semble résister à la protéolyse.

Les stimuli qui provoquent l'augmentation du taux du précurseur ne sont pas identifiés.

Le taux du précurseur doit rester trop longtemps élevé (quelques années) pour les inflammations chroniques et la dialyse) mais apparait presque simultanément dans la maladie d'Alzheimer et dans les tumeurs.

L'altération d'une protéine n'est pas obligatoire pour constituer des dépôts d'amylose : une transthyrétine normale est retrouvée dans l'amylose cardiaque.

Troubles hémodynamiques

Introduction :

Les troubles vasculaires sont généralement de nature dynamique. Le plus souvent, elles ne sont pas en rapport avec des altérations de l'appareil circulatoire ou du tissu sanguin proprement dit mais à des troubles des fonctions **d'irrigation** et **d'échanges** assurés par les vaisseaux et le sang.

Le point commun à la plupart des troubles vasculo-sanguins est la **suppression de l'apport de l'oxygène aux tissus.**

La circulation sanguine normale: apporte des nutriments, de l'O2 et élimine les déchets, maintient l'équilibre des fluides dans le corps.

I. Congestion :

Définition: Augmentation de la quantité de sang dans les vaisseaux d'un tissu, dilatation vasculaire avec souvent un œdème. Deux types:

Congestion active (hyperhémie) **:**	**Congestion passive** (stase en rapport avec un mécanisme circulatoire Cardiaque ou veineux).
augmentation de l'apport de sang artériel par **Vasodilatation active** des artérioles : Rougeur et chaleur locales. **Mécanismes:** -Nerveux réflexe -Adaptation lors d'une sollicitation fonctionnelle accrue (muscle en exercice) -phase initiale d'une inflammation, par médiateurs chimiques.	Ralentissement du drainage sanguin veineux (stase). S'accompagne d'une dilatation passive des veines et capillaires + diminution du débit sanguin. Les cellules endothéliales sont les premières altérées par l'hypoxie, ce qui, associé à une augmentation locale de la pression hydrostatique >>> **œdème** organes de poids augmenté, froids, bleu violacé (= cyanose par désaturation de l'hémoglobine), La congestion passive peut être: **Localisée:** d'origine veineuse, liée à une stase, à une oblitération (thrombose) ou à une compression veineuse. **Généralisée:** par insuffisance cardiaque (IC) dont les conséquences sont variables selon le type : **ICG :** Stase en amont des cavités gauches, Congestion passive du poumon (**poumon cardiaque –poumon de stase**) **ICD ou globale :** Entraîne une hyperpression dans l'oreillette droite, les veines caves et sus-hépatiques, Congestion passive du foie (foie cardiaque –foie de stase)

Anatomie pathologique :

Poumon de stase (Poumon cardiaque) :

Congestion en rapport avec une **IC gauche** >> hyperpression dans la circulation veineuse pulmonaire

Stase aiguë	**Stase chronique**
OAP, **réversible.** Poumons lourds, crépitants, laissant échapper à la coupe un liquide spumeux hémorragique. **Histologie:** Alvéoles inondées par de l'œdème et des hématies. Capillaires de cloisons alvéolaires gorgés d'hématies.	induration brune des poumons, **irréversible.** **Histologie:**-Accumulation des sidérophages dans les alvéoles (macrophages avec l'hémosidérine) -Fibrose des cloisons alvéolaires, ralentissant les échanges gazeux, -Fibrose des parois vasculaires qui accroît l'hypertension dans la circulation pulmonaire. **-Coloration de Perls :** pour différencier le pigment d'anthracose de l'hémosidérine.

Foie de stase (Foie cardiaque - Foie muscade) :

Conséquence d'une IC **droite ou globale**, La stase prolongée entraine une fibrose hépatique :

Stase aiguë	Stase chronique
foie gros, lisse, ferme, rouge sombre, écoulement à la coupe de sang noirâtre par les veines sus-hépatiques dilatées. **Tranche de Section:** Surface de coupe bigarrée (foie muscade) : un réseau rougeâtre se détache sur un fond jaune. **Histologie:** **Région centro-lobulaire congestive :** dilatation des veines centro-lobulaires et des capillaires sinusoides. -Atrophie et nécrose hémorragique hépatocytaire. **Région médio-lobulaire:** Stéatose hépatocytaire (par anoxie) **Région péri-portale :** hépatocytes intactes (car recevant le sang oxygéné de l'artère hépatique).	Fibrose de la paroi des veines et capillaires centro-lobulaires >> devient **mutilante,** remplaçant les zones de nécrose et englobant des **dépôts d'hémosidérine.** Au maximum, les zones de fibrose sont confluentes et entourent les territoires péri-portaux résiduels : c'est la**« cirrhose cardiaque»**, rare (traitement e des IC plus précoce). Lésions hépatiques similaires au foie cardiaque en cas d'obstacle sur la circulation veineuse sus-hépatique : **-le *syndrome de Budd-Chiari*** (thrombose des gros troncs veineux sus-hépatiques), **-la *maladie veino-occlusive*** (fibrose sténosante de la paroi des petites veines sus-hépatiques centro-lobulaires).

Microscopie :

Stade1 : congestion veineuse (région centro-lobulaire) + stéatose anoxique de la région médio-lobulaire

Stade2 : nécrose de la région centro-lobulaire et stéatose de la région médio-lobulaire (foie en cocarde)

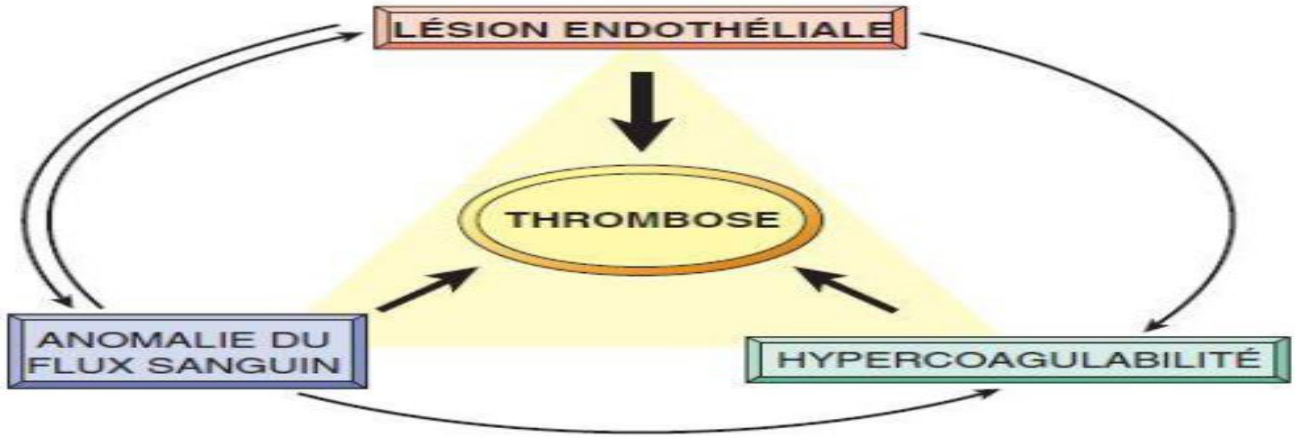
Stade3 : nécrose des régions centro et médio-lobulaires (foie à lobules intervertis)

Stade 4 : sclérose dystrophique affectant surtout l'espace porte et la région péri-portale (le terme de « cirrhose », parfois employé, est à éviter car il n'y a pas de régénération ou mutilation du tissu hépatique >> le terme cirrhose n'est pas utilisé pour la description anatomo-pathologique).

II. Thrombose

Définition: **coagulation du sang** dans une cavité vasculaire (coeur, artère, veine, capillaire) au cours de la vie. *Le thrombus* exclut: Les caillots formés après la mort et la collection de sang coagulé hors d'une cavité vasculaire (c'est un hématome).

Pathogénie : Triade **de Virchow**



Trois facteurs principaux interviennent dans la formation d'un thrombus :

	Facteur pariétal	Facteur hémodynamique	Facteur sanguin
Physiopathologie	➢ lésion de la paroi vasculaire +++ ➢ contact entre le sang et la matrice extra-cellulaire sous-endothéliale ➢ facteur nécessaire et suffisant pour déclencher le processus thrombotique ➢ souvent isolé dans les thromboses artérielles et intracardiaques	➢ La stase :facteur prédominant (formation des thromboses veineuses. ➢ entraîne une souffrance endothéliale par hypoxie. ➢ favorise surtout l'augmentation de taille d'une microthrombose déjà constituée	hypercoagulabilité = des altérations des voies de la coagulation favorisant la thrombose
Causes	➢traumatismes, ➢turbulences, ➢circulatoires ➢inflammation, ➢athérosclérose.	➢ veines : varices, décubitus prolongé, immobilisation plâtrée ➢ artères : anévrisme, hypotension.	➢ les maladies de la coagulation sanguine proprement dites, génétiques ou acquises ➢ les états d'hyperviscosité sanguine(polyglobulie,hémoconcentratin) ➢ la contraception orale,l'hypercholestérolémie

Mode de formation :

Le thrombus formé in vivo, est ferme, sec, adhérent à la paroi vasculaire. Il est différent du caillot post mortem qui est élastique, lisse et moule les cavités.

Différentes variétés de thromboses :

Suivant sa structure, on distingue trois variétés:

Thrombus blanc:	fréquent, de petite taille, c'est un caillot de conglutination, formé de plaquettes et d'un peu de fibrine. Il s'observe dans les capillaires et les petites artères.
Thrombus rouge	exceptionnel in vivo, constitué par un caillot rouge identique à celui que l'on obtient par la coagulation brusque du sang in vitro. **Au microscope :** réseau fibrineux enserrant les éléments figurés du sang. injection accidentelle ou expérimentale d'une substance coagulante (sang hétérologue) ou substance toxique (venin de serpent).
Thrombus mixte :	le plus fréquent, trois parties: -**la tête** : blanchâtre, formée de plaquettes conglutinées. **-le corps**: partie intermédiaire stratifiée, alternance de zones blanches et rouges. **zones blanches =** conglutination plaquettaire et à de la fibrine, **zones rouges =** coagulum fibrino-cruorique. alternance due à l'effet de turbulence circulatoire engendrée par la thrombose. -**la queue**: rouge, formée par un caillot de coagulation; prolonge le thrombus

Selon sa topographie:

Le thrombus oblitérant: petits vaisseaux et surtout les veines; il obstrue totalement la lumière du vaisseau.

Le thrombus pariétal: grosses artères, cœur. Rétrécit la lumière.

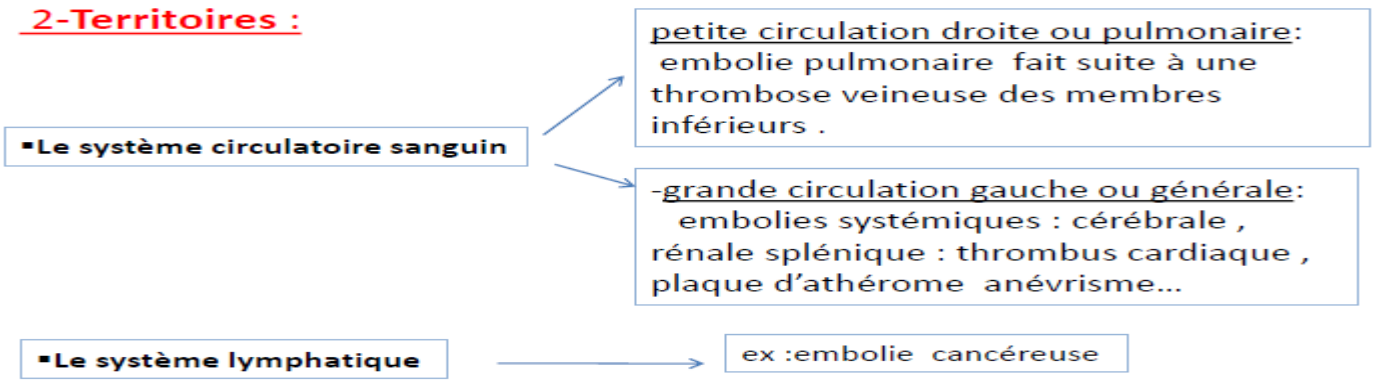
Thrombose veineuse	**siège :** membres inférieurs+++, profondes (pelviennes, porte, mésentériques). **Causes :** variées, obstétricales, chirurgicales, médicales. **Conséquences :** **locales :** oedème, lésions trophiques, complications des thromboses profondes (thrombose portale) **générales :** embolie.
Thrombose artérielle	ubiquitaire, mais fréquente dans les coronaires et les artères cérébrales. Due à des lésions pariétales importantes (athérome, endartérite). **conséquences:** l'infarctus et la gangrène.
Thrombose cardiaque	thrombus mural au contact d'un infarctus du myocarde. Thrombose de l'oreillette gauche au cours du RM (pseudo myxome). Thrombose valvulaire des endocardites.
Thrombose Capillaire	coagulation intravasculaire disséminée CIVD •C'est la formation de multiples thromboses dans le lit capillaire, •S'accompagne de consommation des facteurs de coagulation avec hémorragies et fibrinolyse (accidents obstétricaux, embolies graisseuses, septicémies)

Evolution anatomique du thrombus :

1-L'organisation :	-Evolution habituelle. -Mobilisation des cellules conjonctives de l'intima -Pénétration des cellules dans le réseau de fibrine et multiplication -formation de fibres de collagène qui remplacent le réseau de fibrine. -A partir des vasa vasorum >> capillaires à travers la média dans le tissu conjonctif néoformé. Ces néo vaisseaux peuvent, dans de rares cas, être fonctionnels et assurer une reperméation partielle de la thrombose.
2-Autres :	Le ramollissement puriforme s'observe dans les volumineux thrombus riches en leucocytes. -Le ramollissement purulent -La mobilisation du caillot est l'accident évolutif majeur et entraîne **une embolie** -La lyse spontanée

III. Embolie

Définition: arrêt en un point du système vasculaire d'un corps figuré ou embole véhiculé par le courant circulatoire



Classification des embolies :

Selon la nature de l' embole	Selon le trajet de l' embole
Cruorique sanguine +++ (95%des cas) *mobilisation d' un thrombus*	**Directes ++++ :** *sens du courant circulatoire*
Infectieuses : *bactérienne,* *parasitaire,* *mycosique*	Rétrogrades : *à contre-courant (embolies veineuses ou surtout lymphatiques)*
Cellulaires : *cancéreuse,* *amniotique* *trophoblastique*	Paradoxales : *passage de la circulation sanguine droite à la circulation gauche par une déhiscence anormale (foramen ovale perméable…)*
Graisseuses *moelle osseuse, lors des fractures …* *médicaments*	
Gazeuses *accident de plongée (maladie des caissons)*	
Athéromateuses *par ulcération d'une plaque d' athérome*	

Conséquences des embolies :

•sont fonction de **la taille** et du **siège de l'embolie**

•La **majorité** d'entre elles sont **indépendantes de la nature** de l'embole

•Dans les embolies non cruoriques, la nature de l'embole peut avoir des conséquences particulières.

Embolies de la grande circulation:	**Mécanismes :** arrêt circulatoire responsable d'une ischémie du tissu vascularisé avec diminution ou abolition de l'apport de sang artériel. >> hypoxie ou anoxie aiguës ou chroniques, totales ou relatives. -Dans les membres inférieurs: simple intolérance à l'effort entraînant une **claudication intermittente douloureuse** ou des lésions irréversibles de **gangrène ischémique.** -dans les viscères: intolérance à l'effort entraînant une **angine de poitrine (angor) ou des lésions irréversibles d'infarctus**
Embolies de la petite circulation (embolies pulmonaires)	L'embolie entraîne un « coeur pulmonaire aigu » **Mécanismes :** HTAP brutale entraînant une insuffisance cardiaque droite brutale, avec anoxie et choc avec manifestations générales du **simple malaise à la mort subite**. conséquences chroniques : —réduction de l'oxygénation par le tissu pulmonaire —insuffisance cardiaque droite chronique

Conséquences dépendant de la nature de l'embole :

Locales :	Embolie bactérienne : anévrismes infectieux de la paroi vasculaire, abcès… Embolie parasitaire : métastase parasitaire Embolie cancéreuse : métastase tumorale
Générales:	Fibrinolyse aiguë par embolie amniotique due à l'activation du plasminogène sanguin

IV. Ischémie-Infarctus

Ischémie : Diminution (ischémie relative) ou **abolition** (ischémie complète) de l'apport sanguin **artériel** dans un territoire limité de l'organisme.

Les causes de l'ischémie : sont **les causes d'oblitération partielle ou totale d'une lumière artérielle :**

Artérite (=maladie inflammatoire primitive de la paroi artérielle), **Embolie,**

Thrombose (sur plaque d'athérome ou sur lésion inflammatoire d'artérite) **Athérosclérose,**

Compression extrinsèque (tumeur, garrot…) **Dissection artérielle**

Spasme artériel prolongé

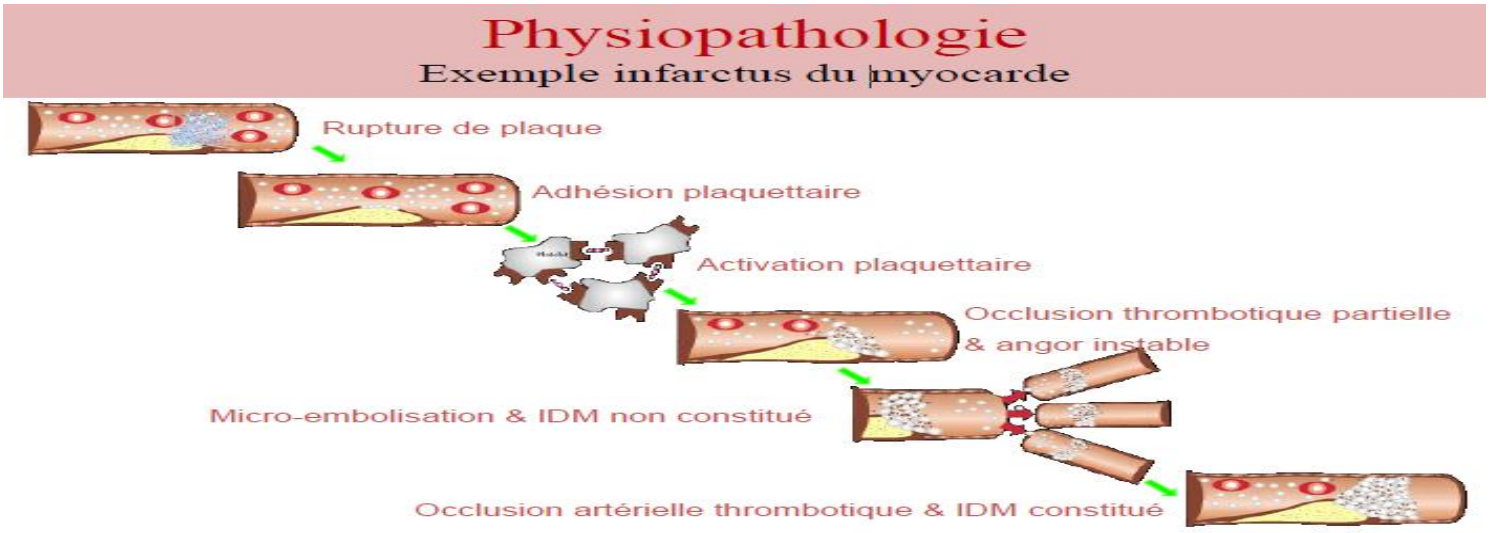
Les conséquences d'une oblitération partielle d'une lumière artérielle peuvent être aggravées par des conditions générales : chute du débit cardiaque ou anémie profonde.

Conséquences de l'ischémie : Hypoxie, anoxie…

Ischémie complète et étendue :	nécrose du territoire d'ischémie : infarctus, ramollissements, gangrène
Ischémie incomplète et transitoire :	douleurs intenses mais transitoires survenant lors de la phase ischémique : claudication intermittente d'un membre inférieur /angor d'effort / angor intestinal
Ischémie incomplète et chronique :	atrophie et apoptose des cellules les plus fonctionnelles, remplacement par de la fibrose (ex : sténose de l'artère rénale responsable d'une atrophie et d'une fibrose du rein)

Infarctus : Foyer circonscrit de nécrose ischémique due à l'interruption brutale de l'apport sanguin artériel d'un tissu dépassant les possibilités de suppléance collatérale.

-Terme choisi par Laennec pour décrire la lésion dans le poumon (du latin infarcere "remplir de sang")



Variétés morphologiques de l'infarctus :

1-Infarctus blanc

Territoire de nécrose ischémique **exsangue**, dans un organe plein, par **obstruction** d'une **artère terminale**.

Le territoire atteint subit une nécrose de coagulation.

Siege : le coeur, les reins, la rate, le cerveau…

Aspects macroscopiques : plusieurs phases :

• ***De 6 (et surtout de 24) à 48 heures***, la lésion devient visible. Correspond à un *territoire de distribution artérielle (forme pyramidale à base périphérique),* plus ***pâle*** et ***mou*** que le reste de l'organe, devenant plus nettement ***blanc*** *ou* ***jaunâtre*** *et entouré d'un* ***liseré congestif rouge.***

• Au cours des ***1ère et 2ème semaines*** : *limites plus nettes*, *surface est déprimée* par rapport au tissu sain. Il est *entouré d'un tissu mou et rouge* (tissu de granulation inflammatoire, puis bourgeon charnu)

• A partir de la ***3ème semaine***, se constitue progressivement une ***cicatrice blanchâtre***, ***fibreuse***, *avec amincissement et rétraction de la zone lésée*

Exemple : **Infarctus du myocarde :**

Importance particulière	fréquence et gravité
Cause principale	l'athérosclérose coronaire.
Topographie	fonction du siège de l'obstruction.
étendue	variable selon l'épaisseur de la coronaire atteinte
distribution dans l'épaisseur de la paroi	-transmural occupant toute l 'épaisseur de la paroi -sous-endocardique limité aux couches les plus internes
complications locales	-thrombose murale intra cavitaire, -rupture de pilier avec insuffisance valvulaire aiguë, la rupture pariétale avec hémopéricarde, -péricardite, l'anévrisme ventriculaire

Aspects microscopiques :

Avant 6 heures (stade précoce), *pas d'anomalie microscopique visible* avec les techniques de MO conventionnelle

De 6 à 48 heures, *nécrose de coagulation*, *progressivement entourée et pénétrée par une réaction inflammatoire aiguë*, riche en polynucléaires

Reste de la 1ère semaine, le territoire nécrosé subit une *détersion progressive, centripète*, par des macrophages, avec *remplacement du tissu nécrosé par un bourgeon charnu*

Après 1 à 2 semaines, débute la cicatrisation : *organisation conjonctive, fibrose*

formes topographiques et évolutives :

Ramollissement *:*	*infarctus blanc cérébral (qui prend très rapidement une consistance très molle)*
Gangrène sèche	*nécrose ischémique localisée d'une extrémité (orteil, membre, nez, oreille) consécutive à l'oblitération d'une artère terminale*
Suppuration	*surinfection, ou lors d'un infarctus après migration d'embole septique*

2.Infarctus rouge

territoire de nécrose ischémique par obstruction d'une artère terminale, ***où apparaît secondairement une inondation hémorragique****, due à une* ***double circulation ou avec une abondante circulation collatérale***

Ce type d'infarctus touche notamment :

• *les* ***poumons****(double vascularisation artérielle, pulmonaire et bronchique)*

• *l'****intestin****(collatérales nombreuses)*

Infarctus pulmonaire :

Cause : *embolie (dans des artères pulmonaires périphériques) : embolie de l'artere pulmonaire, fibrinocruorique, à partir d'une thrombose veineuse profonde, varices du MI, phlébites.*

-Le territoire d'infarctus est initialement rouge sombre, mal limité, plus ferme que le tissu adjacent

-forme pyramidale, à base périphérique (versant pleural)

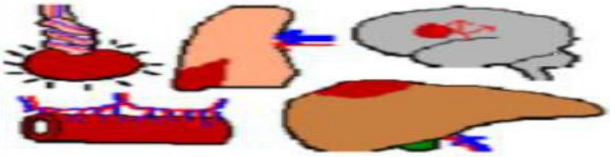
-Histologiquement : *nécrose de coagulation épargnant l'architecture alvéolaire pré-existante, mais avec infiltration hémorragique massive du tissu. L'évolution est semblable à celle d'un infarctus blanc, mais la cicatrice restera pigmentée, englobant des histiocytes chargés de pigment hémosidérinique*

Infarctus intestinal (mésentérique)

-Cause : *athérome (sténose ou emboles de cholestérol)*

-Infarctus rouge (réseau artériel anastomotique) Touche d'abord la muqueuse >> hémorragie, nécrose ischémique

-Gravité : *perforation intestinale, péritonite*

INFARCTUS BLANC	INFARCTUS ROUGE
	
Défaut de perfusion artérielle +	
Apport sanguin unique +	Double apport sanguin ou
Pas de reperfusion	Reperfusion

V-Infarcissement :

Nécrose viscérale hémorragique par obstruction d'une veine de drainage. Degré maximum de l'anoxie due à une stase veineuse. Pas d'obstruction artérielle

Causes	Thrombose veineuse (intestin : thrombose de la veine mésentérique), compression veineuse (exemple : torsion du pédicule vasculaire au cours d'un volvulus)
Siège	Intestin grêle et mésentère, poumon, cerveau, testicule, ovaire…
Aspect	Nécrose hémorragique à limites floues. Caractères morphologiques et évolution sont souvent identiques de ceux d'un infarctus rouge

L'inflammation

1 - Définition :

- Réponse des tissus **vivants, vascularisés,** à une agression, comprend :

1- Des phénomènes locaux : l'inflammation se déroule dans le tissu conjonctif vascularisé

2- Des phénomènes généraux exprimés:

- Cliniquement de façon variable (fièvre, AEG)
- Biologiquement par un syndrome inflammatoire

- Le siège de l'inflammation :

Dans les tissus conjonctifs contenant les vaisseaux nécessaires à son déroulement.

Les tissus dépourvus de vaisseaux (cartilage, cornée..) sont incapables de développer une réaction inflammatoire complète.

Les tissus épithéliaux n'ont pas de rôle actif dans la réaction inflammatoire. Ils jouent le rôle de « barrière » mais ce sont souvent eux qui sont **altérés** lors du processus inflammatoire et **réparés** au cours de la phase terminale de l'inflammation.

2 – Étiologies de l'inflammation :

CAUSES = TYPES D'AGRESSION		EXEMPLES
Exogène	• **infection**	bactéries, virus, parasites, champignons
	• **agents physiques**	traumatisme (fracture osseuse, entorse, blessure), chaleur, froid, radiations…
	• **agents chimiques**	caustiques, toxines, venins…
	• **corps étranger**	fil de suture.
Endogène	• **défaut de vascularisation**	secondaire à une **nécrose ischémique**
	• **agression dysimmunitaire**	anomalie de la réponse immunitaire (allergies, auto-immunité)
	• **corps étranger**	cristaux d'urate de la goutte

L'inflammation n'est donc pas synonyme d'infection mais l'infection peut être cause d'inflammation.

- Un agent pathogène peut **entraîner des réactions inflammatoires différentes** selon **son potentiel pathogénique** et selon **l'état de défense immunitaire de l'hôte**

3 - But de l'inflammation :

- L'inflammation est un processus de défense **habituellement bénéfique** pour l'organisme, son but est de :

- ✓ Limiter le territoire de l'agression.
- ✓ Eliminer l'agent pathogène.
- ✓ Eliminer le tissu endommagé.
- ✓ Réparer les lésions tissulaires et rétablir la fonction des tissus concernés

- Mais, parfois l'inflammation **peut être néfaste,** du fait de :

- L'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance (Hépatite B, C, HPV)
- Siège de l'inflammation (foie, cœur, cerveau, rein ….)
- Anomalies de régulation du processus inflammatoire (auto-immunité, allergie)
- Anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation

4 - Eléments mis en jeu dans une réaction inflammatoire :

Composant	Rôle
1/ vaisseaux	acheminer les éléments de défense biologique
2/ cellules	Phagocyter les Ag, sécréter des anticorps protecteurs
3/ médiateurs chimiques (*cytokines*, *chimiokines*)	coordonner et activer les mécanismes cellulaires et vasculaires
4/ composants de la matrice extracellulaire	faciliter la migration, la réparation et la cicatrisation

- **Il faut savoir que :**

a/ Le système de défense peut avoir une prédominance d'un élément de défense par rapport à un autre

b/ Tous ces éléments ne sont pas forcement et automatiquement déployés face à une agression

5 - Diagnostic d'une maladie inflammatoire, examens :

a/ Cliniques : Fièvre, rougeur, tuméfaction, lymphadénite, AEG …..

b/ Biologiques : « syndrome inflammatoire » : Accélération de la VS, présence de marqueurs de l'inflammation (CRP…), hyperleucocytose, Microbiologie…

c/ Histo-Pathologiques : Modifications vasculaires, Infiltrat interstitiel

=> l'étude histologique permet de déterminer le mode d'évolution (aigu ou chronique) et de rechercher l'étiologie d'une inflammation.

6 - L'inflammation Aigue :

- C'est **la réponse immédiate** de l'organisme face à l'agression, elle est de **courte durée** (quelques minutes, quelques heures voir quelques jours) et **d'installation souvent brutale.**

- Elle est caractérisée par **les 4 signes cliniques cardinaux suivants (tétrade de Celse):**

➢ **La rougeur (Rubor) :**	dilatation des vaisseaux, et augmentation du débit sanguin dans la région enflammée
➢ **La chaleur (Calor) :**	
➢ **La douleur (Dolor)** :	compression des terminaisons nerveuses par la tuméfaction, et par l'action directe de certains facteurs chimiques libérés dans la région atteinte.
➢ **La tuméfaction (Tumor) :**	présence d'exsudat

- Elle comporte **histologiquement 3 phénomènes:**
  - **Une congestion active** due à la vasodilatation et au ralentissement du flux sanguin local.
  - **L'extravasation** de liquide et de protéines du plasma => œdème.
  - **Diapédèse leucocytaire** (++ les PNN)
- Elle doit aboutir à:
  - **Une détersion** du foyer par destruction de l'agent pathogène et par résorption des déchets.
  - **Une restauration totale** des tissus lésés**.**
  - **Un départ des cellules** de l'inflammation.

- En cas d'échec d'une ou de plusieurs des étapes de l'inflammation aigue (**trouble du déroulement ou de l'activité médiatrice**), le processus inflammatoire: **persiste, engage d'autres participants et aboutit à l'*inflammation chronique*'.**

- RQ : le stade aigu de certaines inflammations chroniques n'est pas toujours patent, il **peut être insidieux**.

7 - Rôles de chacun des participants à l'inf. Aigue :

A - Les vaisseaux :

1/ Une vasodilation, déclenchée rapidement par un *mécanisme nerveux* (nerfs vasomoteurs) et par l'action de *médiateurs chimiques* (l'histamine…) ➔ augmentation de l'apport sanguin

2/ Un ralentissement du flux sanguin ➔ margination les leucocytes **(**rapprochement de la paroi endothéliale)

3/ Une augmentation de la perméabilité des vaisseaux ➔ passage des cellules, de l'eau, des sels, et des protéines plasmatiques (fibrinogène, Ig…) et formation de *l'œdème* dans l'espace intercellulaire.

*** L'œdème inflammatoire aigu :**

- Composition : ***exsudat*** riche en **protéines** (> 30 g/l) : Ig, fibrine...et en **cellules** (PNN, qq macrophages...)

- Localisation : espace extra-vasculaire et extra-cellulaire de la zone agressée**.**

- Origine : vaisseaux sanguins régionaux, par (2) mécanismes : 1- vasodilatation pré-capillaire qui entraine une élévation de la pression capillaire et 2-augmentation de la perméabilité vasculaire.

- Devenir : - réabsorbé par les **vaisseaux lymphatiques** ou transformé en **fibrine**.

- Rôle et conséquences :

* **Apport** local **de médiateurs chimiques et de moyens de défense** (Ig, F. coagulation, protéines du complément)

* **Dilution et tamponnement des toxines** accumulées dans la lésion.

* **Limitation du foyer inflammatoire** par une **barrière de fibrine** (provenant du fibrinogène plasmatique), ce qui **évite la diffusion de micro-organismes infectieux** ;

* **Meilleure circulation** des cellules et des facteurs solubles.

- Aspects anatomiques : La composition de l'exsudat inflammatoire aigu varie, et dépend du site et des causes de la réponse inflammatoire :

1 - L'*exsudat séreux* ou ***effusion :*** excès de fluide dans une cavité de l'organisme (péritoine, plèvre); caractérisé par l'absence de réaction cellulaire.

2 - L'exsudat *séro-sanguin :* augmentation de la perméabilité vasculaire >> extravasation de GR. Exp : grippe maligne.

3 - L'exsudat *fibrineux :* riche en fibrine qui se constitue par activation du système de coagulation, notamment lorsque les séreuses sont entreprises (surfaces du péricarde, des plèvres et du péritoine), se voit par exemple dans l'angine fibrineuse, la pleurésie fibrineuse ou la péricardite fibrineuse.

4 - L'exsudat *purulent :* est une *effusion* riche en **PNN** et en *germes pyogènes*. Le ***pus*** est le produit d'une **nécrose de liquéfaction** et s'associe aux infections suppuratives.

B – Les cellules :

***La transmigration :**

Traversée active de la paroi vasculaire par les cellules sanguines vers l'espace conjonctif irrité (***leucodiapédèse :*** passage des globules blancs, ***érythrodiapédèse :*** passage des hématies).

- Toutes les cellules circulant dans les vaisseaux sont capables de franchir la barrière endothéliale pour gagner les espaces tissulaires.

***Les cellules de l'inflammation aigue :** sont essentiellement les cellules endothéliales et les PNN (rôle mineurs des macrophages).

A/ les cellules endothéliales :

Activées par : Médiateurs chimiques de l'inflammation, **Endotoxines** et **Cytokines**

- Au cours de l'inflammation aigue, l'endothélium:

1/ Augmente la quantité des facteurs sécrétés (facteurs vasoactifs, facteur de croissances…)

2/ Modifie sa forme : tuméfaction et rétraction des cellules endothéliales qui ne constituent plus un revêtement cellulaire continu.

3/ augmente l'expression des molécules d'adhésion favorisant l'adhérence des PNN.

- Les récepteurs endothéliaux se lient aux ligands des PNN et inversement. Cette complémentarité moléculaire est sous contrôle de médiateurs chimiques (cytokines et autres**) capables de moduler l'expression et l'avidité des molécules d'adhésion**.

- **2 voies** essentielles permettent la transmigration des PNN :

a - passage par des **pores laissés** entre deux cellules endothéliales rétractées et détachées de leurs ponts d'unions

b - passage à travers une '**fenêtre'** creusée dans le cytoplasme endothéliale

B/ les PNN :

- Elles produisent :
  - **1/ des enzymes lysosomiales**
  - **2/ des radicaux libres (bactéricides)**
  - **3/ l'acide arachidonique.**
- **Leur participation est proportionnelle à l'intensité des dommages causés:** dommages légers : les neutrophiles déjà présents dans la circulation suffisent, sinon : la MO accroît la livraison de neutrophiles >> *hyperleucocytose*.
- Les neutrophiles sont attirés vers les tissus lésés par **des chimiokines**
- **Le polynucléaire activé :**

  1/ Se range en périphérie du flux sanguin : *la* ***margination***, favorisée par le ralentissement du courant circulatoire

  2/ ***adhère*** aux cellules endothéliales**, grace aux *molécules d'adhésion.***

  3/ réalise une ***transmigration.*** *Les PNN émettent* des ***pseudopodes, s'insinuent entre les jonctions intercellulaires*** *des cellules endothéliales, puis* ***traversent la membrane basale grâce*** *à une dépolymérisation transitoire provoquée par* ***leurs enzymes.***

  4/ Se déplace dans l'espace interstitiel le long d'un gradient de concentration de *chimiokines* (*chimiotactisme*)
- Le recrutement des leucocytes **dans les veinules post-capillaires** provoque **une traversée sans retour** de la paroi vasculaire pour atteindre le milieu conjonctif.
- **Les neutrophiles sont des phagocytes de vie courte (qq heures)** par conséquent l'apport de neutrophile dans les tissus lésés doit être constant.

***La phagocytose :**

L'activation des leucocytes vise à **détruire les micro-organismes** et à **éliminer les tissus endommagés** et **leurs particules insolubles.** Ces rôles sont réalisés grace à la ***phagocytose.***

Etapes de la phagocytose :

1/ Reconnaissance et fixation de la particule à détruire :

- **L'identification de la particule à phagocyter** se fait à travers des opsonines (**Immunoglobulines et une fraction du complément**) qui se fixent sur des antigènes de surface.

- A savoir que :

a- **Les germes résistants** (exp : BK ..) se protègent par une enveloppe polysaccharidique, des protéines particulières ou des protéoglicanes, empêchant la fixation du complément et des immunoglobulines et échappant ainsi à l'opsonisation et à la phagocytose.

b- **La phagocytose non opsonique est possible** car il existe des récepteurs spécifiques sur les polynucléaires aptes à se lier aux LPS sans intervention des immunoglobulines ni celle de la fraction du complément

2/ Signalisation

3/ Enrobement ou incorporation

4/ Digestion et dégradation du matériel ingéré

A l'intérieur du phagosome le corps étranger sera chimiquement détruit:

a/ soit par les **enzymes granulaires**

b/ soit par les **métabolites de l'oxygène** suivant la voie oxydative

*** Troubles de la fonction du PNN :**

- Une production excessive de molécules actives du PNN dans l'inflammation aigüe provoque des effets indésirables : comme dans le *syndrome de détresse respiratoire aigue, l'asthme, le choc septique*

- La fonction du PNN débute à l'adhésion et se poursuit jusqu'à la destruction de l'agresseur. Une anomalie congénitale ou acquise peut survenir à n'importe quelle étape de l'activité leucocytaire. Actuellement ces anomalies sont le plus souvent induites par la chimiothérapie anticancéreuse.

Certains troubles de l'activité leucocytaires sont rencontrés dans des situations pathologiques diverses et fréquentes, par exemple:

- Trouble de l'Adhésion dans l'hémodialyse
- Trouble du Chimiotactisme dans l'Immunodépression et le cancer
- Trouble de la Phagocytose dans la malnutrition

C - Les molécules d'adhésions :

(4) familles différentes, chaque membre d'une famille a des caractéristiques fonctionnelles en rapport avec, l'adhésion ou la transmigration : **Sélectines, Intégrines, Immunoglobulines et Glycoprotéines**.

D - Le chimiotactisme, chimiotaxie ou chimio-attraction des leucocytes :

- Le ***chimiotactisme*** est le phénomène chimique qui assure le déplacement **unidirectionnel** des leucocytes dans l'espace conjonctif.
- La migration des neutrophiles depuis les lumières vasculaires jusqu' aux tissus lésés est réglée par des substances appelées *facteurs chimiotaxiques* qui sont: des **médiateurs chimiques** et les **produits nocifs** libéré par les bactéries.
- Ces facteurs se lient aux récepteurs mbaires du polynucléaire >> activent les messages secondaires >> augmentation du calcium cytosolique >> organisation du cytosquelette >> émission de pseudopodes >> mobilité cellulaire.

8 – Les médiateurs chimiques :

- Ce sont des facteurs chimiques qui modulent le déroulement de l'inflammation aiguë. Ils interviennent dans l'activation et la régulation des différentes étapes de l'inflammation.

- d'origine *plasmatique*, *cellulaire* et *matricielle*.

- peuvent avoir des **effets antagonistes** selon le type de cellule.

- peuvent avoir des cibles multiples : *pléiotropie*.

- Leur équilibre fonctionnel est régulé par le contrôle mutuel de leur taux.

- durée de vie très courte. Éliminés en fin d'activité, par :

  - **Epuisement** (métabolites de l'acide arachidonique)
  - **Dissolution enzymatique**
  - Inhibition et inactivation par un **antagoniste**.

- RQ : Les médiateurs chimiques peuvent être **néfastes avec des effets graves, mais heureusement rares ;** exemples de *l'œdème de Quick* et du *syndrome de la réponse inflammatoire systémique* lies à un excès de l'activité des molécules médiatrices.

***L'œdème de Quick** réaction exsudative exagérée et démesurée, agression par un allergène avec un abondant œdème laryngé qui provoque un rétrécissement de la voie respiratoire haute conduisant à une **asphyxie**.

***Le syndrome de la réponse inflammatoire systémique (SRIS) :** activation généralisée de l'endothélium par les cytokines pro-inflammatoires (TNFα et IL1) >> vasodilatation et agrégation plaquettaire + dysfonctionnements secondaires de certains organes (++ les reins, le foie, les poumons et le cœur…)

9 - Conclusion :

L'inflammation aigue est une **forme** d'inflammation et non pas une phase ni un stade du processus inflammatoire.

Ses éventualités évolutives sont:

1/ **la résolution,** lorsque les dommages des tissus sont modérés et que les cellules normales peuvent se multiplier (*les cellules nerveuses et musculaires cardiaques ne se divisent pas et la destruction de ce type de cellules est permanente*.)

2/ **la réparation cicatricielle**, par de la fibrose collagène (*le tissu cérébral endommagé cicatrise par prolifération des astrocytes et non par formation de tissu cicatriciel de collagène*)

3/ la complication par une **inflammation chronique**, lorsque le facteur d'agression persiste

Evolution de la réaction inflammatoire aigue

Dans les circonstances favorables, la réaction inflammatoire aiguë maitrise la lésion et prépare la cicatrisation. L'évolulion de la réaction dépend de l'évacuation de l'exsudat inflammatoire et son remplacement par des cellules normales (**restitution** ou **résolution**) ou par du tissu cicatriciel (**réparation fibreuse**).

I - la résolution:

C'est la restauration de l'intégrité des tissus (restitution anatomique et fonctionnelle) **sans cicatrice fibreuse.** Elle constitue la solution idéale ☺

* Conditions requises pour la résolution : La résolution implique un arrêt de toutes les séquences du processus soit :

1. La suppression des stimuli
2. L'arrêt de l'activité des médiateurs chimiques et des signaux qu'ils provoquent.
3. Le rétablissement du flux sanguin
4. La détersion des tissus endommagés :

L'exsudat peut être éliminé par liquéfaction grâce aux enzymes des PNN (avec réabsorption du liquide dans les lymphatiques) et par phagocytose des débris cellulaires par les macrophages.

5. L'inactivation des cellules inflammatoires
6. La restauration de l'espace intercellulaire
7. La régénération des cellules parenchymateuses : Elle est aisée pour les cellules épithéliales dont le cycle de reproduction est plus ou moins rapide (cellules labiles et stables), mais pour les cellules permanentes ce renouvellement cellulaire est difficile ou nul.

*** RQ :** La régénération ne s'observe qu'au niveau des cellules capables de se régénérer

Les cellules nerveuses et musculaires cardiaques ne se divisent pas et la destruction de ce type de cellules est permanente.

Les cellules hépatiques et rénales peuvent se diviser lorsqu' qu'il y a perte tissulaire.

D'autres cellules comme les cellules épithéliales, se divisent constamment, et ont donc un pouvoir de régénération élevé.

II - la réparation cicatricielle, par de la fibrose collagène :

Elle est assurée par l'installation d'un tissu inflammatoire néoformé et éphémère. C'est le tissu de granulation inflammatoire (ainsi appelé par analogie à l'aspect microscopique granulaire que lui confère la colonie cellulaire).

Les cellules immigrantes (macrophages, fibroblastes, et myofibroblastes...) vont constituer une population au niveau de la zone lésée.

*Les constituants du tissu de granulation inflammatoire sont :

- ✓ **Un réseau vasculaire:** Les capillaires, du tissu sain entourant la lésion, pénètrent dans la zone endommagée par prolifération de leur endothélium et glissement des membranes basales.
- ✓ **Des macrophages :** phagocytent l'exsudat inflammatoire et les tissus morts.
- ✓ Cellules de soutien de l'espace conjonctif : fibroblastes, myofibroblastes….
- ✓ Collagène (plus ou moins)
  - ➢ ***Au début de son installation :*** le tissu de granulation est riche en vaisseaux ***: tissu de granulation vasculaire.***
  - ➢ ***Par la suite : tissu de granulation fibro-vasculaire***
    - ✓ Le tissu devient plus riche en cellules de soutien (multiplication des *fibroblastes*, *myofibroblastes*).
    - ✓ S'appauvrit en vaisseaux : une grande partie des capillaires néoformés régressent pour ne laisser qu'une trame vasculaire discrète.
    - ✓ Les fibroblastes sécrètent du collagène pour donner une résistance au tissu.
    - ✓ Les myofibroblaste, grâce a leur contactions, contribuent à diminuer la surface la zone endommagée.
  - ➢ ***Finalement,*** les composants du tissu de granulation disparaissent laissant en place le réseau collagène ou cicatrice fibreuse résistant aux tensions mécaniques : ***tissu de granulation fibreux.***

cicatrice uniforme

- ✓ La cicatrice occupe l'espace du tissu détruit,
- ✓ c'est une lésion irréversible car la dégradation du collagène se fait trop lentement.

➢ ***Avec le temps***, la cicatrice peut s'atrophier.

* Conditions requises pour la réparation/cicatrisation : La réparation se fait donc suite à:

1. La Migration des cellules conjonctives par chimiotaxie
2. Le Remodelage du tissu par installation du tissu de granulation : Angiogenèse et Multiplication cellulaire et par Métamorphose du fibrocyte en fibroblaste et myofibroblaste. Participation **des vaisseaux** et **des enzymes** de ***dégradation des protéines matricielles*** (**MMP** = Matrix Metalo Proteinase)
3. La Régénération (cellules labiles et stables) par multiplication et différenciation cellulaire
4. La Sécrétion du collagène III qui sera dégradé et remplacé par le collagène I, c'est la fibrogénèse.

* Les facteurs de croissance et autres molécules ont différents rôles complémentaires : ils interviennent dans :

- ❖ la multiplication et la différenciation cellulaire
- ❖ la migration cellulaire (chimiotaxie et mobilité)
- ❖ l'angiogenèse
- ❖ la sécrétion de collagène cicatriciel (fibrogénèse)

III - Persistance de la réaction inflammatoire aigue et passage à l'inflammation chronique :

- Ces situations apparaissent sous l'une des deux conditions:

1. ***Persistance de l'agression.***
2. ***Une défaillance d'un mécanisme de régulation du processus (phagocytose, chimiotaxie,…)***

- Persistance de la réaction inflammatoire aigue et passage à l'inflammation chronique II :

Si l'agression perdure, les phénomènes de nécrose, d'organisation et de réparation se déroulent de **façon simultanée**

Les moyens de défense du **système immunitaire** accompagnent alors l'inflammation aiguë et se mettent en place autour de la zone lésée: les tissus sont infiltrés de cellules lymphoïdes activées.

L'examen histologique du tissu entrepris montre des débris cellulaires nécrotiques, un exsudat inflammatoire aigu, un tissu de granulation vasculaire et fibreux, des cellules lymphoïdes, des macrophages et une cicatrice collagène. Ces phénomènes constituent l'inflammation chronique qui persiste tant que le facteur d'agression n'est pas supprimé ou neutralisé.

- La cicatrice fibreuse témoigne la fin du processus : la guérison ne peut s'établir,
- L'inflammation usera de nouveaux moyens de défense ; c'est le passage à la chronicité, avec établissement d'une lésion qui va durer plusieurs mois, voir des années tant que le facteur d'agression n'est pas supprimé ou neutralisé. (ex : L'ulcère bulbaire, le botryomycome* et l'abcès …)
- Dans ces conditions la lésion associe alors les deux formes de l'inflammation, l'aigue et la chronique.
- Les traitements par anti inflammatoires trouvent leur intérêt dans la capacité à bloquer les récepteurs aux médiateurs chimiques et d'empêcher la synthèse du collagène.

- Les MC dérivent essentiellement des :

1. Métabolisme des phospholipides membranaires : métabolites de l'acide arachidonique (*Prostaglandine, Thromboxan (TX), Leucotriènes, Lipoxine), PAF* (Plaquettes Activating Factor)
   - ➢ Les prostaglandines sont responsables de la formation de l'œdème (car vasodilatatrices) donc de la douleur, donc tout traitement palliatif vise à empêcher leur élaboration. (ex : ***stéroïdes*** >> >> inhibition de la phospholipase A2 >> limitent la production d'acide arachidonique et ses ses métabolites)
2. Granules cytoplasmiques (de réserve) : Histamine, Sérotonine, Hydrolases lysosomiales.
3. Oxyde nitrique : sécrété localement par l'endothélium, c'est un puissant **vasodilatateur**.
4. Les ROS (métabolites réactifs de l'oxygène).
5. Les protéines d'agression.
6. Neurokinines

7. Les protéines matri-cellulaires

=> Toutes ces substances et molécules représentent des classes de médiateurs chimiques intervenant dans le processus inflammatoire.

*** BOTRYOMYCOME :** Petite tumeur inflammatoire bénigne, presque toujours pédiculée, d'aspect framboisé, due à une infection chronique à pyogènes ; elle siège surtout aux doigts ou à la plante des pieds. SYN. ***GRANULOME PYOGÉNIQUE.***

Formes de l'inflammation aigue

Introduction :

Le processus inflammatoire se déroule en 03 phases : **vasculo-exsudative**, **cellulaire** et de **réparation** (aboutit à la cicatrisation).

La réaction inflammatoire présente des variations liées aux facteurs suivants :

- l'agent déclenchant (agresseur)
- l'organe où elle se déroule
- le terrain et le statut immunitaire de l'hôte.
- la prédominance des constituants de l'inflammation.

2 grandes formes anatomo-cliniques : Inflammation aigue et chronique

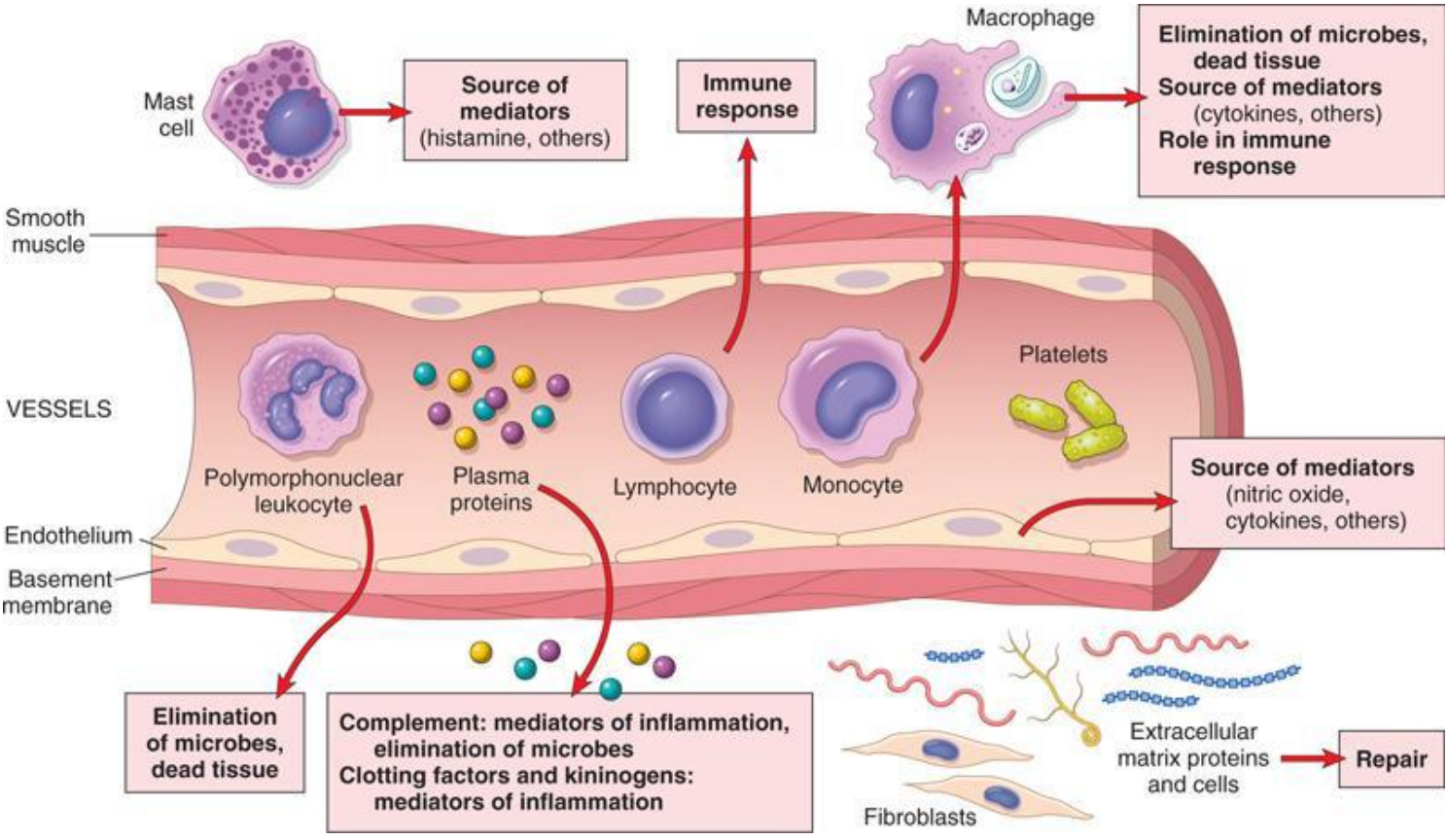
Déroulement de la réaction inflammatoire :

- Phase d'initiation (vasculaire)
- Phase d'amplification (cellulaire)
- Phase de résolution (reparation)

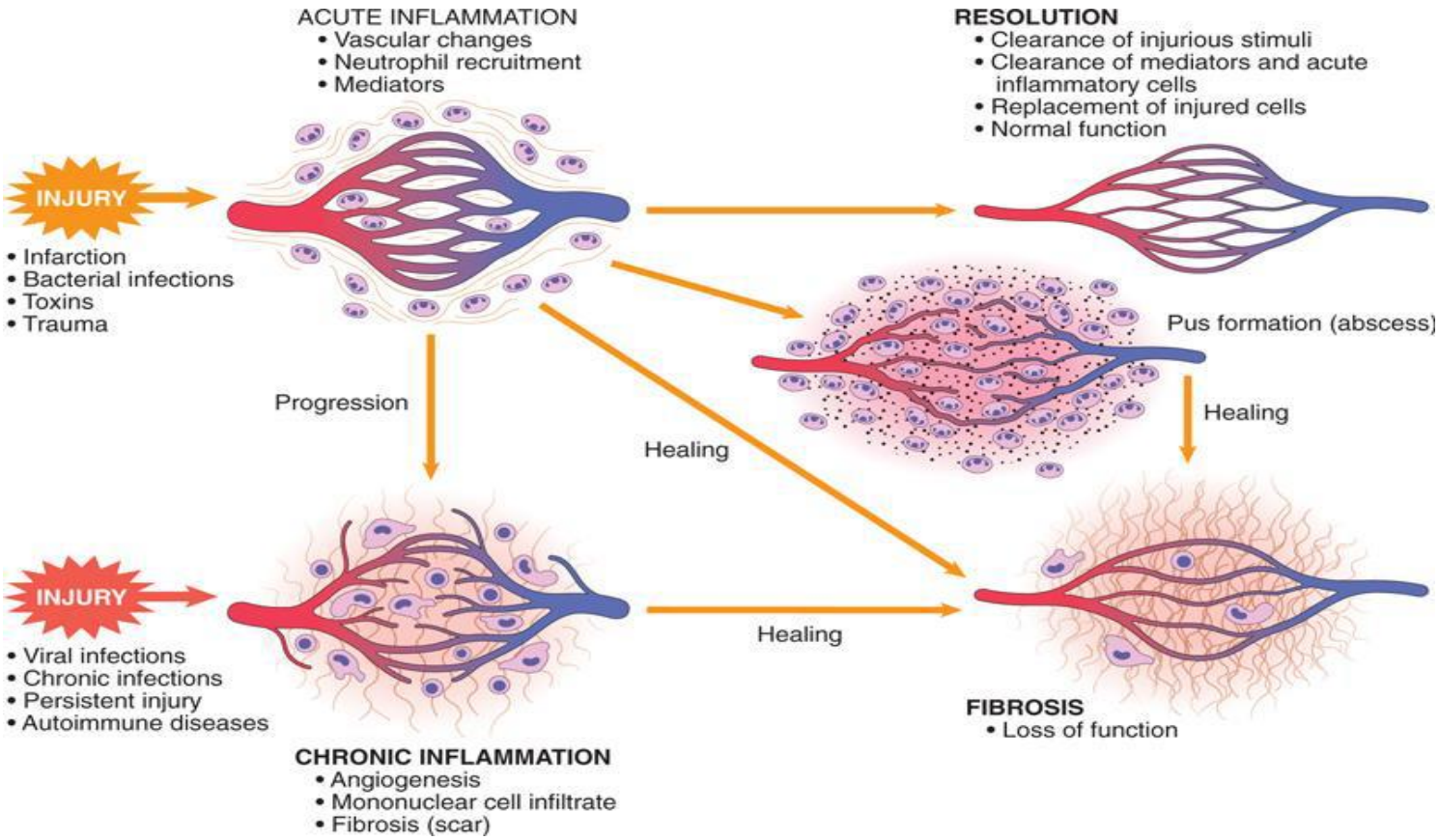
Signes cliniques :

LOCAUX	**GENERAUX**
Chaleur	Fièvre ++ ,
Rougeur	Asthénie,
Douleur	Amaigrissement
Oedème	+/- AEG

Les composants des réponses inflammatoires :



Evolution de l' inflammation :



Notions d'inflammation aiguë et d'inflammation chronique :

Inflammation aigue	**Inflammation chronique**
- Installation souvent brutale - Durée courte (quelques jours ou semaines) - Signes cliniques : **Réactions vasculo-exudatives** - Guérison spontanée ou avec traitement. -persistance de séquelles si la destruction cellulaire est importante.	- Inflammation de durée prolongée, due à la persistance des facteurs d'agression - Peut suivre l'inflammation aigue où débuter de façon insidieuse ou sous forme d'une réponse de faible intensité, souvent asymptomatique - Prédominance de la phase cellulaire et la fibrose propre de la réparation avec parfois des aspects **spécifiques** - Association à une réponse immunitaire tissulaire (présence de lymphocytes)

Formes de l'inflammation aigue : congestive / hémorragique / **œdémateuse ou séreuse** / fibrineuse ou séro-fibrineuse / **purulente** / thrombosante / **gangréneuse et nécrosante**.

1. Inflammation congestive :

Clinique : rougeur – chaleur - sensation de brûlure

MO :

- les petits vaisseaux sont dilatés et remplis de sang

-les cellules endothéliales sont turgescentes et la matrice extracellulaire parait distendue et pâle.

Exemples:

- **Coup de soleil** avec formation de vésicules par accumulation d'oedème sous épidermique.

- **Réaction allergique** au niveau de la muqueuse nasale ou du larynx

- **OAP** au cours d'une infection virale.

- **Maladies éruptives :** avec un exanthème qui s'efface à la vitro-pression (**rougeole, scarlatine**).

Evolution : En fonction de l'organe atteint, habituellement résolutive sans séquelles.

2. Inflammation hémorragique:

Définition : Extravasation de globules rouges par augmentation exagérée de la perméabilité capillaire et altération des cellules endothéliales, ou bien ulcérations d'une muqueuse et de ses vaisseaux.

Exemples:

- purpura des maladies infectieuses / purpura rhumatoïde, vascularites
- œdème pulmonaire hémorragique de la grippe
- poussée aiguë d'une rectocolite hémorragique (RCH)

3. Inflammation œdémateuses ou séreuse :

La congestion vasculaire est suivie d'un **exsudat plasmatique pauvre en fibrine** responsable d'un œdème local dont l'intensité et la gravité varient en fonction de la cause, du terrain et du siège.

Le liquide d'exsudation selon le lieu d'agression provient de :

- sérum sanguin
- sécrétions de cellules mésothéliales des séreuses.

Exemples :

- certaines réactions allergiques: urticaire, œdème de Quincke.
- laryngite aigue (œdème laryngé)
- œdème cérébral accompagnant une méningite.
- dans une cavité naturelle: articulation; cavité pleurale, ascite…

Évolution : La résolution complète / parfois grave voire mortelle.

4. Inflammation fibrineuse :

Elle se produit à la suite de lésions marquées >> perméabilité vasculaire accrue >> passage du fibrinogène à travers la barrière endothéliale.

L'exsudat riche en fibrinogène, coagule dans le foyer inflammatoire ou à sa périphérie, à la surface d'une ulcération ou d'une séreuse

Macroscopie: dépôt de filaments très fins ou épais « fausses membranes »: blanches ou blanc grisâtres, adhérentes, saignant quand on les arrache.

Histologie: masse de fibrine coagulée, contenant ou non des PNN, reposant sur un tissu de granulation.

Exemples:

- Angine à fausses membranes de la diphtérie
- Alvéolite fibrineuse de la pneumonie à pneumocoques
- Péricardite aiguë fibrineuse

Évolution:

Lyse complète de la fibrine par les enzymes des PN et guérison sans séquelles.

Détersion incomplète de la fibrine >> organisation >> constitution d'un tissu fibreux à la place de la fibrine >> adhérences fibreuses locales des séreuses **« *brides* »** ou adhérence diffuse des feuillets séreux **«*symphyse*»**

* *Inflammation fibrino-leucocytaire : Variante de la précédente, associant à l'exsudation riche en fibrine, une diapédèse leucocytaire*.

5. Inflammation purulente ou suppurée :

Phénomène essentiel = leuco-diapédèse.

Souvent secondaire à une inflammation à germes pyogènes: >> **formation de pus.** L'aspect macroscopique (++ la couleur…) du pus, son odeur et sa consistance peuvent orienter vers un germe particulier :

Exemples :

- **pus jaunâtre épais => staphylocoque**
- **pus verdâtre => pneumocoque**
- **aspect grumeleux => streptocoque**

Peut-être aseptique après arrivée massive de PN dans le site inflammatoire et libération massive de leurs enzymes.

Mo: Foyer inflammatoire composé de :

-fibrine + PN normaux + PN altérés

-Macrophages : ayant parfois phagocyté des PNA, de germes pathologiques ou corps étrangers

Variétés de l'inflammation purulente : Abcès, Phlegmon, Empyème, Pustule.

a – Abcès:

Définition : suppuration localisée, collectée dans une poche néoformée par refoulement des tissus.

Stades évolutifs:

Phase d'inflammation diffuse	phlegmoneuse
Phase de limitation	-la cavité où le pus se rassemble se creuse par nécrose tissulaire de liquéfaction due aux enzymes protéolytiques des PN: **élastases** et **collagénases.** La collection s'annonce par : Une élévation thermique, une douleur lancinante et une insomnie
Phase de détersion et de guérison	comblement de la perte de substance laissant une cicatrice.

Macroscopie:

Caractère fluctuant de la collection

A l'ouverture : poche contenant du pus, délimitée par une paroi jaunâtre = *la membrane pyogène*.

Microscopie:

Cavité centrale	pus fait de PN normaux, PNA, de germes et de débris tissulaires
Membrane pyogène	tissu de granulation (capillaires, PN, macrophage, histiocytes, lymphocytes, fibroblastes) Les phénomènes d'exsudation et de diapédèse prédominent vers la cavité et sont entretenus par la non détersion. Les fibroblastes prédominent vers la périphérie
Coque fibreuse	sépare l'abcès du tissu sain, faite de fibroblastes et de collagène réalisant une fibrose d'encerclement.

Evolution :

- Favorable: après détersion spontanée complète ou chirurgicale >> organisation cicatricielle normale avec fibrose.

- Défavorable: en absence de la détersion et passage à la chronicité :

Fistulisation (fistule de nécessité) provoquant une détersion insuffisante retardant la cicatrisation.

Enkystement de la nécrose par une fibrose excessive (détersion défectueuse ou retardée). La nécrose enkystée peut se calcifier.

b - Phlegmon:

Suppuration diffuse, non circonscrite, intéressant surtout le tissu conjonctif (gaines tendineuses, entre les aponévroses et entre les faisceaux musculaires)

Infection par des bactéries secrétant des enzymes dégradant le tissu conjonctif, l'inflammation s'étend sans se collecter. Le pus est liquide, séro-hématique, infiltre et indure les tissus de manière extensive.

Évolue fréquemment vers la chronicité avec une fibrose.

c - Empyème: Suppuration collectée dans une cavité préexistante (plèvre, articulation, péritoine, vésicule biliaire, trompe…)

d - Pustule: Accumulation du pus dans l'épaisseur de l'épiderme et sous l'épiderme décollé.

6. Inflammation thrombosante :

Caillots sanguins oblitérant les petites veines et artères possible à tout foyer inflammatoire surtout dans les lésions directes des parois vasculaires ou de l'endocarde.

Exemples:

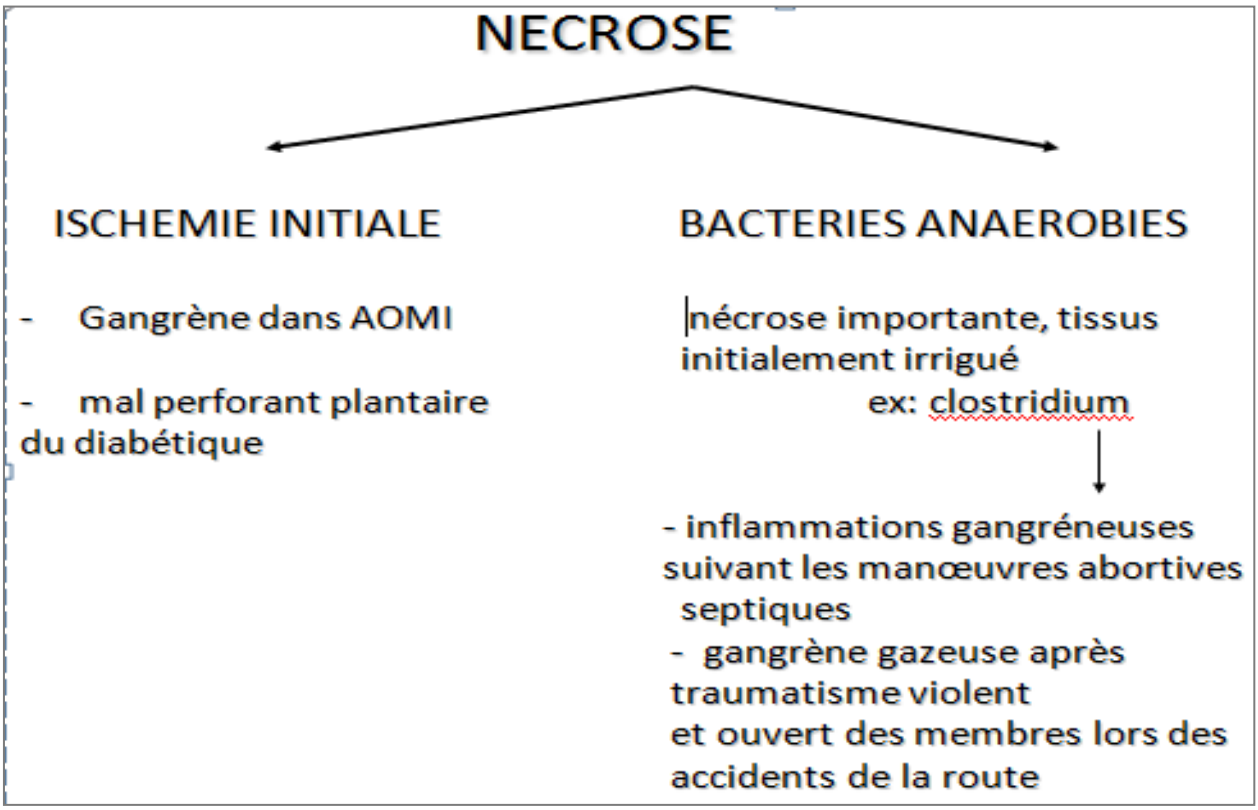
- Vascularite systémique

- Atteinte vasculaire des rejets aigus de greffes rénales

- Endocardite infectieuse: les valves cardiaques sont ulcérées et recouvertes de thrombus friables et septiques (appelés végétations).

7. Inflammation gangréneuse et nécrosante:

Les phénomènes de nécrose prédominent dans (2) circonstances schématiques :



L'inflammation chronique

L'inflammation chronique peut apparaitre dans deux circonstances et représente alors :

-soit une réponse secondaire à une forme aigue persistante entretenue par **une agression continue,**

-soit une réponse primaire.

Elle perdure avec la persistance de l'agent déclenchant, elle y résiste au prix d'une perte de l'intégrité tissulaire avec une guérison, toujours de type cicatriciel.

A-Les Agents déclenchants :

Agents infectieux	bactérie, virus, parasites, champignons
Inflammation aigue	Si persistance de l'agression
Anticorps des maladies auto-immunes	Exp : thyroïdites ; arthrose
Corps étrangers exogènes ou endogènes	kératine, pigment, talc, sable, écharde …
Cellules cancéreuses	Considérées comme étrangères

B-Les constituants histologiques :

Infiltrat cellulaire lympho-histiocytaire
Nécrose par destruction parenchymateuse
Composants de l'inflammation aigue
éléments de réparation (vaisseaux et fibroblastes)
Fibrose collagène

Ces éléments sont retrouvés à des **pourcentages** et à des **organisations structurelles** variables.

-Les cellules de l'inflammation chronique peuvent être **sériques ou tissulaires**, elles ont des formes et des fonctions différentes et leurs propriétés d'intervention dépendent du type d'agression.

C-Les conditions nécessaires :

-Agent causal initiateur :

1-**sérique :** comme les anticorps des maladies auto-immunes qui agressent des tissus cibles.

2-**local :** comme tout agent stérile (**corps étranger**) : 2-A : **déposé** (cholestérol)

2-B : **introduit dans une partie de l'organisme** (talc,pigment).

-Médiateurs chimiques.

-cellules activées

-néovascularisation capillaire éphémère

-remodelage de l'espace intercellulaire avec installation d'une fibrose.

D-Les cellules de l'inflammation chronique :

Tissulaires	**Sériques**
Macrophages	Plasmocytes
Histiocytes macrophagiques	Lymphocytes
Cellules endothéliales des néovaisseaux	Monocytes
Fibroblastes et myo-fibroblastes	Polynucléaires éosinophiles et basophiles

Les cellules sériques (comme les monocytes) arrivent au site endommagé par chimiotactisme >> adhérence à l'endothélium >> transmigration. Les cellules tissulaires se multiplient.

Le macrophage :

-Provient du monocyte

-activé par des médiateurs chimiques : cytokines lymphocytaires (interféron γ de la cellule TH), CD 34, toxines bactériennes, protéines matricielles (fibronectine).

-cellule la plus importante de l'inflammation chronique **:** régule la réponse lymphocytaire aux antigènes.

-Il sécrète:

a/ les facteurs de croissance fibroblastique et vasculaire : PDGF; TGFβ; FGF.

b/ des ROS, du NO

c/des facteurs chimiotactiques.

d/ des activateurs du plasminogène et des facteurs de la coagulation.

-Il synthétise :

a/des enzymes phagocytaires

b/ des enzymes de destruction tissulaire : (protéases et élastases des histiocytes des septas interalvéolaires >> détruisent les parois >> emphysème).

-Synthèse protéique importante >> il modifie sa configuration >> devient ***cellule épithéloïde*** *(*ressemble aux cellules épithéliales) avec un abondant cytoplasme et un noyau allongé. Fusion des cellules épithéloïdes >> formation de grosses cellules avec plusieurs noyaux >> ***cellule géante multi-nucléée***.

-Le macrophage reste immobile dans le site tant que sa mission phagocytaire n'est pas accomplie.

-Les macrophages ont une durée de vie plus longue que celle du neutrophile.

-il n'est pas toujours détruit par l'agresseur étranger qui reste séquestré indéfiniment dans le cytoplasme histiocytaire l'empêchant ainsi de poursuivre la stimulation. Exp : pigments du tatouage et cholestérol du xanthélasma (dépôts de cholestérol dermiques). Ici, il n'y a pas de réaction inflammatoire notable.

B/Le plasmocyte : particulièrement riche en anticorps dirigés contre les antigènes locaux.

C/Les lymphocytes T et B : assurent la réponse immunitaire

- Ils produisent des cytokines qui agissent dans l'infection virale et bactérienne.

- Le T sécrète *les lymphokines (interféron* par exemple*)* responsables du recrutement et de l'activation des macrophages : le lymphocyte et le macrophage s'activent mutuellement par des médiateurs chimiques.

D/Le fibroblaste : très dispersé dans l'organisme provient de la cellule mésodermique.

-possède des récepteurs de surface >> interaction avec d'autres cellules (lymphocyte par des médiateurs chimiques)

-peut se métamorphoser en myofibroblaste.

E/Le PNE : agit dans les inflammations chroniques **parasitaires** et **allergiques.**

F/Les cellules dendritiques : sont des CPA.

L'infiltrat inflammatoire de l'inflammation chronique occupe les parties lésées dans un tissu. Il peut être **nodulaire** ou **diffus** et sa constitution cellulaire est variable. Le regroupement de ses cellules constitue ***le granulome*****.**

La constitution du granulome témoigne de: l'incapacité des neutrophiles à neutraliser l'agresseur et **l'engagement de cellules immuno-compétentes.**

L'inflammation granulomateuse est une inflammation chronique définie par son aspect histologique : infiltrat cellulaire constitué de macrophages surtout, et de lymphocytes. D'autres cellules : plasmocytes et polynucléaires par exemple, peuvent s'y associer.

Les macrophages, cellules essentielles du granulome vont :

-S'organiser dans l'infiltrat inflammatoire qui sera nodulaire ou diffus.

-Adopter une configuration en relation avec la cause stimulante : épithéloïde ou géante multi-nucléée.

Granulomes = amas de macrophages : **Type tuberculoïde =Follicule épithélio-gigantocellulaire**

Type à corps étranger = Cellules géantes macrophagiques

Type tuberculoïde : granulome constitué par de petits amas microscopiques de **cellules épithéloïdes** regroupées en palissade, orientées vers le centre du follicule**,** associées à des **cellules géantes multi-nucléées** et à des **lymphocytes.**

Ce type est retrouvé dans certaines infections chroniques : tuberculose, syphilis tertiaire, maladie des *griffes de chat*, sarcoïdose et certaines viroses et mycoses,

Le turn over des cellules épithéloïdes dépend de la toxicité de l'agent. Quand la cellule meurt, elle libère le corps nocif qui provoque la réaction inflammatoire aigue et l'afflux des PNN

Type à corps étranger : Les corps étrangers biologiques (kyste épidermique ou kyste parasitaire rompu), ou non (talc) vont s'entourer de cellules géantes macrophagiques et constituer *le granulome à corps étranger*.

Les aspects structuraux des granulomes étaient considérés comme spécifiques de certaines étiologies précises. Ceci n'est plus d'actualité, la seule spécificité est **l'agent déclenchant.**

Tous les granulomes tuberculoïdes présentent un même aspect histologique, mais le diagnostic de tuberculose n'est certain que lorsque les lésions sont **folliculaires** et **nécrosées.**

Les mycoses sont diagnostiquées sur la présence de **filaments** et de **spores** qui se colorent *en **rouge** par **la fuscine*** (PAS)

E-Evolution de l'inflammation chronique :

Dans l'inflammation chronique, la réparation va aboutir:

a/ A une modification de l'espace intercellulaire : prolifération de fibroblastes >> surproduction de collagène >> altérations tissulaires **architecturales** et **fonctionnelles.**

b/ Parfois, à une régénération épithéliale de type **métaphasique** au niveau des **muqueuses**.

-Métaplasie intestinale dans les cholécystites et les gastrites chroniques,

-Métaplasie épidermoïde dans les endocervicites et les bronchites chroniques.

- **Les molécules anti-inflammatoires actuelles et les antibiotiques ont largement modifié le cours évolutif des inflammations quelques soit leur forme**.
- Certaines inflammations virales chroniques (l'hépatite, la cervicite à Papilloma virus humain (HPV), l'adénite du VIH), **peuvent se compliquer de dégénérescences néoplasiques malignes**.
- La **nécrose caséeuse** de la tuberculose ne se résorbe pas :

  -soit, elle se **liquéfie** >> éliminée par une voie naturelle

  -soit, elle reste sur place avec **enkystement** ou **calcification**.

Inflammations virales, parasitaires et mycosiques

1-L'inflammation virale :

Les virus sont des micro-organismes à parasitisme intracellulaire obligatoire, ils sont constitués d'un seul acide nucléique, ARN ou ADN, entouré d'une capside protéique, leur réplication dépend de la cellule hôte.

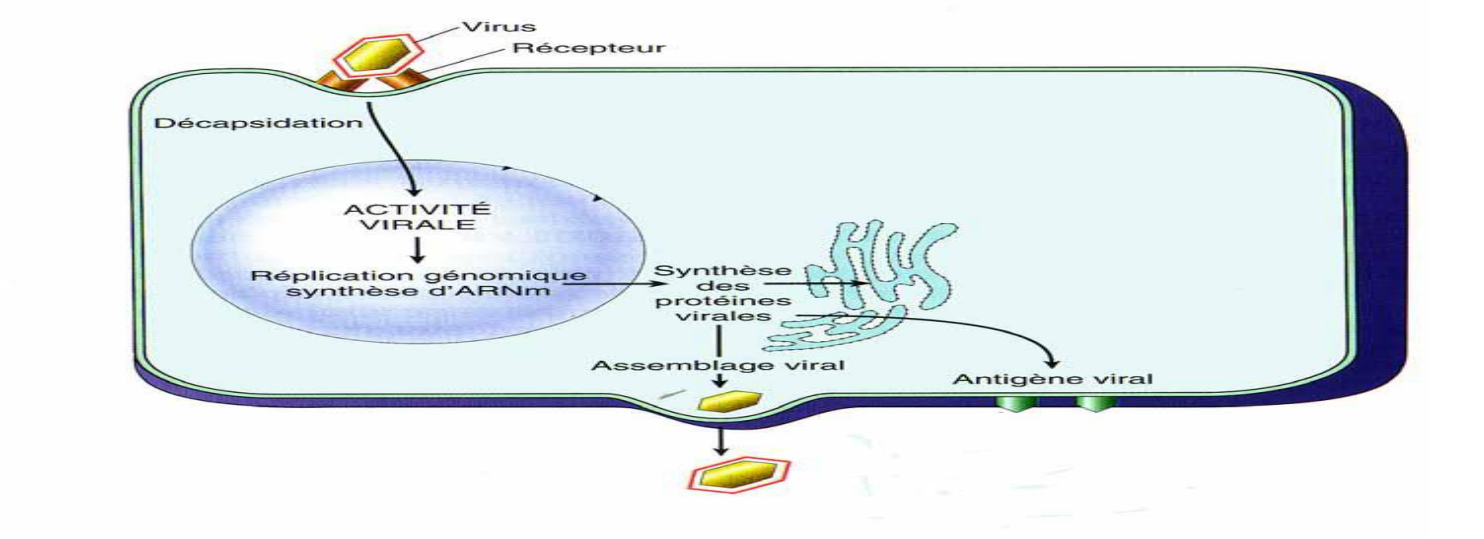
Dans les maladies virales, l'inflammation n'est pas provoquée directement par la présence du virus mais **indirectement** par la nécrose cellulaire ou les réactions immunitaires.

L'infection d'une cellule par un virus peut déterminer 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.

L'inflammation virale Déclenche dans l'organisme des réactions variables qui dépendent : >>> Du virus >>> de la porte d'entrée >>> des organes cibles >>> de l'état des défenses immunitaires.

Voies de contamination : >>> Digestive (poliomyélite)/ >>> Respiratoire (grippe) />>> Cutanée et muqueuse (HSV, HPV) />>>Sanguine (VHB, VHC, VIH)/ >>>Maternelle (rubéole)

Rappel sur le cycle viral : 1. Attachement 2. Entrée dans la cellule 3. Libération dans le cytoplasme 4. Réplication 5.Assemblage 6. Sortie : par lyse ou par bourgeonnement



Lésions directes dues au virus : (effet cytopathogène) : Fusion membranaire >> production de plasmodes >>Corps d'inclusion >> Lyse cellulaire.

1-Fusion membranaire avec production de plasmodes :

Paramyxoviridae : cause la Rougeole.	Glycoprotéines de l'enveloppe >> rôle clé dans la fusion entre plusieurs cellules >> cellule géante multinuclée de Warthin-Finkeldey
Virus de Sendai	utilisé pour les fusions cellulaires pour la production des anticorps monoclonaux)
HIV et Herpès HHV-1	Glycoprotéines jouant un rôle dans la fusion (HIV >> gp41 est responsable de la fusion des lymphocytes infectés)

PLASMODE= Cellule multi-nucléée formée par la fusion de plusieurs cellules dont les noyaux restent indépendants à durée de vie courte, assure la propagation directe entre cellules du virus qui échappe ainsi au système de surveillance immunitaire puisqu'il peut infecter une nouvelle cellule sans passer par le milieu extérieur.

2-Corps d'inclusion :

Structures correspondant à une accumulation de matériel viral, certains reflètent une organisation cristalline du virus. Fréquemment observés dans les maladies virales s'accompagnant de lyse cellulaire : herpès, rage (*Lyssavirus*).

Maladie des inclusions cytomégaliques : inclusions volumineuses **intranucléaires** et/ou **intracytoplasmiques**, dans des cellules de grande taille.

3-Lyse cellulaire :

Peu de souches virales la réalisent, favorise la propagation des virus (liberation en grande quantité), relève de mécanismes variés et complexes (arrêt brutal de la synthèse de macromolécules du métabolisme …)

La souffrance cellulaire peut être moins brutale : Ballonisation cellulaire par modification de la perméabilité membranaire, rupture des liaisons intercellulaires et à la matrice extracellulaire, altération du cytosquelette.

Lésions indirectes dues au virus : résultent de la réponse immunitaire : facteurs cytotoxiques des cellules immunitaires >> action non spécifique >> s'exerce aussi sur les cellules saines. Les conséquences peuvent être :

Modestes	simple congestion vasculaire avec œdème et infiltration transitoire de cellules mononuclées.
Importantes	notamment au cours des hépatites virales chroniques (hépatite B et C) avec retentissement fonctionnel et possible évolution fibrosante pouvant aboutir à une cirrhose.

Effets oncogéniques des virus :

Expérimentalement, de nombreux virus peuvent produire des tumeurs, mais l'implication des virus en cancérologie humaine est moins bien caractérisée. L'interaction entre l'infection virale et le cancer, est **indirecte** et **complexe**.

6 types de virus sont associés aux tumeurs chez les patients infectés (EBV ; HBV ; HCV ; HHV-8 ; HPV ; HTLV).

Intérêt des examens anatomopathologiques :

-Diagnostic : il s'agit parfois du seul examen permettant le diagnostic (pas de sérologie disponible)

-infection virale : type et aspect du virus, conséquences, évolution virologique.

-intensité des lésions inflammatoire, destruction tissulaire : cirrhose, dysplasie, cancer (si virus oncogènes)

Exemples d'inflammations virales :

Virus épidermotropes	**Virus du groupe herpès (herpès, varicelle, zona) :** responsables de vésicules cutanéomuqueuses. Dégénérescence ballonisante des cellules épithéliales >> vésicules situées dans le corps muqueux de Malpighi. Cellules avec cytoplasme clair, noyaux augmentés de volume, inclusions intranucléaires. Peuvent aussi devenir plurinucléées
HPV : Human Papilloma virus	virus à ADN : plus de 70 types, IST, lésion muqueuse gynécologique: condylome plan ou acuminé. **Histologie, cytologie :** prolifération épithéliale, koilocytes, dyskératose, dysplasie, les HPV types 16 et 18 sont oncogènes.
Virus mucotropes	Virus de la grippe, de la rougeole et l'adénovirus (essentiellement les muqueuses respiratoires).
Virus adénotropes	**virus de la rubéole** **virus d'Epstein-Barr** : mononucléose infectieuse, associée à certaines proliférations tumorales : lymphome B, lymphome Hodgkinien et carcinomes du nasopharynx.
Rétrovirus	**Human Tcell leukemia virus (HTLV1)** : oncovirus impliqué dans les leucémies et lymphomes T et dans des myélopathies et neuropathies périphériques **VIH** : lentivirus responsable du syndrome d'immunodéficience acquise

2-L'inflammation parasitaire :

Une infection parasitaire peut être diagnostiquée en anatomie pathologique, mais le diagnostic précis nécessite aussi les résultats parasitologiques (examen direct, sérologie...).

Certaines infections sont le plus souvent observées en zone tropicale. Mais les voyages devenus fréquents sont à l'origine de parasitoses importées.

Moyens diagnostiques : la majorité des parasites sont visibles sur l'HES : les adultes, les larves et les œufs ont une taille caractéristique qui oriente vers leur identification intra-tissulaire.

Colorations histochimiques : permettent de confirmer certaines parasitoses et de mettre en évidence certains parasites non ou mal visibles sur l'HES :

Giemsa (cryptosporidies, plasmodium, Leishmanies)
Warthin-Starry
Gram modifiée, type Brown-Brenn (microsporidies)
PAS (Isospora, Toxoplasma).

Étude immunohistochimique : avec des anticorps spécifiques : antiToxoplasma gondii, anti-Leishmania, etc.

Examen ultra-structural : utile uniquement pour les petits parasites comme les **micro-sporidies.**

Réaction inflammatoire au contact du parasite :

à polynucléaires éosinophiles	Exemple des helminthiases
à polynucléaires neutrophiles	les protozooses
absence de réaction inflammatoire	Les kystes toxoplasmiques sont bien tolérés, on peut les observer isolés au niveau du parenchyme cérébral, musculaire ou cardiaque.
fibrose extensive	certains parasites peuvent entraîner une réaction inflammatoire chronique, par exemple la fibrose extensive et les calcifications notées lors de la ***bilharziose***

Le kyste hydatique (hydatidose) :

Parasitose due aux œufs du ténia Echinococcus granulosus, se transmet par l'ingestion d'aliments contaminés par les déjections d'un chien porteur, lui-même infecté après avoir mangé des viscères d'un herbivore infecté.

-Les kystes hydatiques sont solitaires dans 2/3 des cas avec une taille qui varie de 1 à 7 cm.

-contiennent de nombreuses vésicules filles et un liquide eau de roche,

-Paroi fibreuse, blanc nacré à surface interne luisante, parfois calcifiée on y retrouve de l'ext vers l'int : l'adventice, la mb anhiste et la mb proligère.

La leishmaniose :

3 formes principales : viscérale « kalaazar » (la plus sévère), cutanée (la plus fréquente) et cutanéo-muqueuse. Due à un protozoaire du genre Leishmania, transmis par la piqûre d'un phlébotome infecté.

Histologie :

Forme aiguë : infiltrat mixte dense (lymphocytes, plasmocytes, histiocytes, PNN), œdème du derme, parfois ulcération.
Forme chronique : inflammation granulomateuse dermique, lymphocytes ++ ; histiocytes et de petits organismes ovales.

Toxoplasmose :
Souvent asymptomatique ou avec une symptomatologie mononucléosique.
Possibilité d'adénopathies isolées (souvent volumineuses) ou multiples (surtout cervicales postérieures chez les femmes jeunes), Risque important d'encéphalite chez le fœtus et les VIH+

Histologie: hyperplasie folliculaire marquée, grands centres germinatifs à contours irréguliers, nombreux macrophages à corps tingibles.

Multiples amas de petite taille (moins de 20 cellules), d'histiocytes épithélioïdes dans la région paracorticale + au contact et dans les centres germinatifs (aspect spécifique)

Amibiase: Seule Entamoeba histolytica est pathogène chez l'homme et provoque une amibiase

Macroscopie : ulcérations multiples séparées par une muqueuse normale, cela peut s'observer n'importe où (totalité du côlon atteinte possible avec extension possible à l'iléon terminal), mais le cæcum et le côlon ascendant sont les plus atteints, possibilité de perforation.

Histologie : peu spécifique avec relative pauvreté des cellules inflammatoires sous l'ulcère, recherche des trophozoïtes d'Entamoeba Histolytica (souvent confondus avec des macrophages).

Les parasites sont entourés par un espace clair artéfactuel, ronds ou ovoïdes de 6 à 40 µ de diamètre, cytoplasme abondant d'aspect vacuolé, petits noyaux arrondis, possibilité d'érythrocytose

La Bilharziose : due aux Schistosomes >> infestent le système veineux >> troubles urinaires, intestinaux, hépatiques et spléniques. Se contracte par l'immersion totale, ou partielle, du corps dans une eau contenant des cercaires de schistosomes.

Anatomo-pathologie : biopsie rectale, vésicale, hépatique ou d'un autre organe : œufs calcifiés, réaction granulomateuse et de nombreux éosinophiles.

3-L'inflammation mycosique :

Les infections mycosiques sont devenues fréquentes à cause de l'immunosuppression pathologique ou provoquée. (Cryptococcose, pneumocystose et histoplasmose sont devenues fréquentes).

Certains diagnostics sont urgents car ces mycoses peuvent mettre en jeu le pronostic vital et imposent une thérapeutique immédiate (aspergilloses invasives chez les patients en réanimation et les mucormycoses chez les diabétiques).

Le diagnostic histopathologique des mycoses doit toujours être corrélé au diagnostic mycologique (examen direct, culture, sérologie).

Moyens diagnostiques : biopsies, pièces opératoires, prélèvements autopsiques, appositions cytologiques, frottis, cytologie à partir d'une cytoponction.

Certains champignons sont bien visibles sur l'HES, mais les colorations histochimiques sont plus utiles (méthode argentique de Gomori-Grocott et PAS), notamment lorsqu'ils se développent dans des foyers nécrotiques.

D'autres colorations histochimiques sont plus spécifiques à certains champignons : bleu Alcian, Mucicarmin >> capsule des cryptoccoques.

Aspergillose : due à Aspergillus (champignons filamenteux saprophytes cosmopolites, opportunistes, produisant des spores, inhalés), les plus fréquents étant fumigatus (ubiquitaire)

Formes : Pneumonie aspergillaire et Aspegillome : dans une cavité préexistante (tuberculose, bronchectasie, abcès, bulle d'emphysème, cavité séquellaire)

Candidoses : Les Candida sont des levures, micro-organismes endogènes ou exogènes.

Pouvoir pathogène dépendant de facteurs favorisants locaux ou généraux : infections opportunistes à causes très variées.

Formes :

Localisées (cutanées et/ou muqueuses),

Invasives (chez les patients hospitalisés : nombreux facteurs de risque)

Examen anatomopathologique : Toutes les lésions accessibles à la ponction ou à la biopsie avec culture et examen

anatomopathologique seront prélevées.

Les colorations sont le PAS et l'imprégnation argentique (Gomori-Grocott).

Oncologie générale.

I-Généralités :

Tumeur («néoplasme », «néoplasie ») = **prolifération cellulaire excessive** aboutissant à une **masse tissulaire** ressemblant +/- au tissu normal homologue **ayant tendance à persister et à croître**.

La classification des tumeurs : fondée sur:

-L'organe ou le tissu d'origine

-Le type histologique

-Le degré de malignité.

Le diagnostic des tumeurs fondé sur l'histologie**,** mais fait souvent appel à des techniques complémentaires :

- l'immunohistochimie
- la cytogénétique
- la biologie moléculaire.

L'examen anatomopathologique a pour objectif d'établir:

-le type histologique,

-le grade de la tumeur

-le stade (c'est à dire l'extension) ;

Ce qui contribue à évaluer le pronostic afin de déterminer le traitement le plus approprié.

II-Composition d'une tumeur :

Le tissu tumoral est constitué:

De cellules tumorales: cellules prolifératives anormales.

D'un tissu de soutien = **stroma** (tissu conjonctif nourricier)

Le stroma comporte:

- Des cellules conjonctives
- Une substance extracellulaire dans laquelle passe la vascularisation tumorale

1-Les types histologiques des tumeurs

Les tumeurs sont classées en fonction de l'organe dont elles dérivent, puis en fonction de leur type histologique.

Le type histologique= cellule normale dont la tumeur semble dériver.

2- La différenciation tumorale

Le tissu tumoral tend à reproduire la structure et la fonction d'un tissu normal, ce qui définit la différenciation tumorale.

La tumeur est dite :

Bien différenciée :	ressemble **nettement au tissu normal**
Peu différenciée :	**ressemblance lointaine ou focale**
Indifférenciée ou **anaplasique : (ex le carcinome indifférencié)**	différenciation épithéliale dont il est impossible de préciser la nature glandulaire ou malpighienne.

IV- TUMEURS BENIGNES ET MALIGNES

1- Les tumeurs bénignes	2- Les tumeurs malignes
a)caractères évolutifs: -croissance **lente.** **-ne donnent jamais** de **métastase.** -se développent **localement,** cantonnées au tissu de naissance.	**a)caractères évolutifs** -**croissance rapide** habituellement**.** -Envahissent les tissus voisins et donnent des métastases (capables de migrer dans les vaisseaux)

- Repoussent les tissus voisins sans les envahir -**ne récidivent pas** après exérèse chirurgicale -**évolution** généralement **favorable.**	-ont tendance à **récidiver** après traitement local. -L'évolution en dehors des traitements se fait spontanément vers **la mort**.
b) caractères macroscopiques **-bien limitées,** parfois **encapsulées** facilitant l'exérèse chirurgicale. ex: adénofibrome du sein.	**b) Caractères macroscopiques** -**volumineuses, mal limitées**, **contours irréguliers, non encapsulées.** -foyers de **nécrose** et **d'hémorragie** habituels
c) Caractères histologiques Tissu tumoral différencié, structuralement très proche du tissu initial. - cellules de **morphologie normale,** ne présentant aucun caractère de malignité	**c) caractères histologiques** -cellules mal différenciées, de différentes tailles avec de gros noyaux et de nombreuses mitoses. -Présentent habituellement des caractères cytologiques de malignité (anisocytose, anisocaryose, ↗ N/P..).
d)Vascularision : tumeur plus ou moins vascularisée.	**d)Vascularision :** tumeur très vascularisée saignant facilement.
e)Etat général : Conservé	**e)Etat général** Atteint
f) Traitement Simple : tumorectomie	**f) Traitement** Complexe : chirurige chimio et radio thérapies
Remarque : Certaines tumeurs bénignes sont mal limitées, localement invasives et récidivent fréquemment après exérèse (fibromatose)	**Remarque : certaines tumeurs malignes ont une évolution locale et ne donnent que rarement des métastases (carcinome basocellulaire)**

V-NOMENCLATURE DES TUMEURS :

Le typage des tumeurs est fondé sur Le tissu normal dont elles dérivent, et leur caractère bénin ou malin.
Le nom d'une tumeur se compose d'une racine, d'un suffixe :

La racine : définit la différenciation de la tumeur :

Adéno → tumeur glandulaire	**Rhabdomyo** → tumeur musculaire striée	**Leiomyo** → tumeur musculaire lisse

Le suffixe :

Ome → les tumeurs bénignes. (Ex: adénome**,** léiomyome)
Il existe des exceptions : « lymphomes », « mélanomes » qui sont des tumeurs malignes
Matose → présence de **tumeurs multiples** ou **diffuses (**ex **angiomatose.)**
Blastome → tumeur embryonnaire (neuroblastome,nephroblastome)
Carcinome → tumeur maligne épithéliale [adénocarcinome].
Sarcome → tumeur maligne conjonctive : « rhabdomyosarcome » : tumeur maligne musculaire striée, « leiomyosarcome »: tumeur maligne du muscle lisse

Etiopathogénie du cancer

I-INTRODUCTION -DEFINITIONS

-l'homéostasie d'un tissu résulte d'un équilibre entre la prolifération, de la différenciation et de la mort cellulaire.
-L'échappement à ce control détermine le processus cancéreux.
Le cancer (néoplasie maligne)= est une prolifération cellulaire **anormale**, **anarchique, désordonnée, irréversible, échappant** aux lois de l'homéostasie.

Il est **consécutif à un cumul de mutations affectant les gènes de la croissance cellulaire** (Les gènes de contrôle de la croissance cellulaire sont activés de manière anarchique, leur activité désobéit au contrôle homéostatique de la croissance cellulaire).

La carcinogenèse = Succession d'événements génétiques, au cours de laquelle la cellule accumule des anomalies génétiques, permettant sa prolifération au dépend des autres cellules.

II-Mécanismes de la carcinogenèse

Il existe une période de latence assez longue entre **l'exposition** à un carcinogène et **le développement** du cancer.

1-Initiation :

-L'agent carcinogène initial >> **lésions génétiques cellulaires irréversibles**, mais insuffisantes pour entraîner la transformation.

-La cellule devient cependant **plus sensible** à la survenue d'autres altérations.

-Il est probable que de nombreuses cellules initiées présentes dans l'organisme restent stables et n'évoluent pas vers les stades ultérieurs de la carcinogénèse.

2-Promotion :

-Stade réversible; **ne comporte pas** de modifications de structure du génome.

-**expression anormale des gènes,** due à **l'interaction des altérations génétiques survenues au cours du stade d'initiation avec des facteurs de l'environnement (agents promoteurs =** alimentation, hormones, état immunitaire**)**.

-Le complexe promoteur – récepteur >> se lie à l'ADN >> modifie l'expression des gènes dans les cellules initiées.

Exemple: hormones (œstrogènes et androgènes) sont des **agents promoteurs** des cancers du sein et prostate: interaction avec des récepteurs spécifiques (ostrogéniques et androgéniques).

3-Progression :

-Stade **irréversible** au cours duquel le cancer devient apparent.

-Comporte des **altérations génétiques majeures** avec des anomalies du caryotype, qui évoluent constamment en raison d'une **instabilité chromosomique ;**

-Perte du contrôle de la conservation de la structure du génome au cours des divisions.

Ces anomalies croissantes correspondent a **l'acquisition des différentes caractéristique du cancer**(dédifferenciation , invasion, métastase …).

III – BASES MOLÉCULAIRES DE LA CARCINOGENÈSE

3 familles de gènes sont impliquées dans la carcinogenèse :

- **-les proto-oncogènes et oncogènes.**
- **-les gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-oncogènes.**
- **-les gènes réparateurs de l'ADN.**

Dans les cellules normales, l'action conjuguée de ces 3 types de gènes, maintient l'homéostasie, en contrôlant la **division,** la **différenciation, la mort cellulaire** et **la réparation de l'ADN.**

C'est l'accumulation d'anomalies génétiques successives qui aboutit au cancer:

Soit **des anomalies acquises** localisées au niveau des cellules somatiques.

Soit **transmises** par les cellules germinales comme dans certains cancers familiaux.

1-proto oncogéne et Oncogéne :

Proto oncogène= gène présent à l'état normal. Régulateur de la croissance et de la différenciation cellulaire normale.

Oncogène= est tout proto oncogène qui présente une anomalie (mutation) qui confère la capacité de transformer une cellule normale en une cellule maligne.

Ces 2 types d'oncogènes interviennent dans la carcinogénèse **par activation** entrainant leur **surexpression (gain de fonction).**

Mécanisme d'activation des proto oncogènes : Plusieurs mécanismes

Translocation : transfert d'un fragment de chromosome sur un autre chromosome.

Amplification génique : multiplication du nombre de copies d'un gène.
Mutation ponctuelle : substitution d'un acide aminé par un autre ➔ Activation des proto oncogène en oncogènes.

2-Gènes suppresseurs des tumeurs ou anti oncogènes : Inhibiteurs de la division, codent pour des protéines qui empêchent la multiplication des cellules. Interviennent dans la carcinogénèse par **perte des fonctions.**

Toute anomalie génétique (mutation, délétion) >> perte de fonction >> prolifération cellulaire anarchique >> possibilité de transformation maligne.
L'anti-oncogène le plus souvent impliqué est **le gène p53.**
P53 normale : provoque l'arrêt du cycle cellulaire. Si la cellule présente des lésions de son matériel génétique , la perte de p53, empêche la réparation de l'ADN ce qui entraîne l'apparition d'un cancer .
Donc **la p53 normale induit l'apoptose**, **sa perte conduit au cancer.**
-Le gène Rb: gène de **susceptibilité au rétinoblastome.**
-Le gène WT1 : Néphroblastome .

3-Gènes de réparation de l'ADN :
Des agents toxiques (rayons X, UV) peuvent entraîner des lésions ponctuelles de l'ADN (cassure d'un brin, délétion, mutation).
Les gènes de maintien de l'intégrité sont capables de surveiller l'intégrité du génome.
L'altération des 2 allèles de ces gènes conduit à une **susceptibilité accrue aux cancers, par instabilité génétique.**

IV – CLASSIFICATION DES FACTEURS CARCINOGENES

1-FACTEURS ENDOGENES

Facteurs génétiques :
Ex 1: polypose recto colique familiale : 10% des cancers colorectaux sont familiaux
Maladie **autosomique dominante**, des centaines de polypes tout le long du colon
délétion sur le chromosome 5 (gène APC)
Ex2: Cancer colorectal non polyposique : **syndrome de LYNCH**, gènes en cause : MSH2 et MLH1
Cancer du sein et de l'ovaire : BRCA
Tumeurs de l'enfant : rétinoblastome et le gène Rb
Neuroblastome N- cmyc

Facteurs hormonaux : Favorisent la croissance de certains cancers
Cancer de l'endomètre (œstrogène) : chez les femmes diabétiques, obeses, sous traitement substitutif ostrogénique seul.
Cancer du sein et (œstrogène) : plus fréquent survient chez les réglées précoces, ou les ménopausées tardives.
Facteurs immunitaires :
-Le déficit immunitaire accroit l'apparition de certains cancers induits par des virus.
-Augmentation du cancer chez les transplantés sous immunosuppresseurs.

2-FACTEURS EXOGENES :

Agents chimiques :
Les agents alkylants : cancer du poumon, larynx, vessie
Arsenic : kC cutané et poumon
Nickel : kC du larynx
Amiante : mesotheliomes pleuraux
Hydrocarbures aromatiques polycyclique : kC du scrotum
Amines aromatiques, solvants organiques et l'aniline : kC de vessie
Dimethyl nitrosamine solvant hépatotoxique
Le tabac : 40% de morts par kC incriminé dans le kc de la lèvre, du larynx, poumon, vessie, rein, voies excrétrices, col de l'utérus.

Agents physiques :

-Radiations ionisantes : les expositions sont soit :

Dues au métier : radiologues, travailleurs de l'uranium.

Thérapeutique : tissus normaux en bordure de la tumeur.

Exposition aux bombes atomiques.

-Un traumatisme unique peut révéler le cancer. Ex : fracture pathologique

-Brulure de l'œsophage par le thé chaud.

-Inflammation et agents infectieux :

Les parasites : schistosomiase et kC de vessie.

Les bactéries : HP et adk et lymphomes gastriques

Les virus : beaucoups de virus sont incriminés :

- -HPV kc du col
- -Hépatite B et C et hepatocarcinome
- -Virus herpes kC du col
- -EBV : lymphome de burkitt

V-Conclusion

Le cancer est une maladie du génome cellulaire, complexe et hétérogène dont l'événement moléculaire le plus important **est l'expression aberrante des gènes résultant de mécanismes génétiques.**

Etude des mécanismes moléculaires de la carcinogenèse >> amélioration du dépistage et du diagnostic + répercussions thérapeutiques.

Processus cancéreux

Introduction :

Le processus tumoral est une prolifération cellulaire anormale aboutissant à une néoformation tissulaire persistante et autonome, appelée tumeur (ou néoplasme), qui peut être bénigne ou maligne = cancéreuse.

-L'oncologie est l'étude des tumeurs.

-D'un point de vue pathologique les cancers sont des maladies génétiques, ils ont pour origine une modification quantitative et/ou qualitative de nos gènes.

-La plupart des cancers ne sont donc pas eux-mêmes héréditaires

Cancérogenèse ou oncogenèse : ensemble des phénomènes transformant une cellule normale en cellule cancéreuse

Origine : mutations de l'information génétique affectant les gènes qui contrôlent :

Le cycle cellulaire (proto-oncogènes, anti-oncogènes), **L'apoptose** et La **réparation** de l'ADN.

Relation entre les modifications génétiques et l'apparition de tumeurs :

Cellule à ADN abîmé par un agent interne ou externe >> possède un système de réparation habituellement efficace >> reconstitution rapide de l'ADN normal.

Toute mutation des gènes réparateurs de l'ADN peut entraîner l'apparition d'un cancer (voir cours -1-).

La Transformation cellulaire : Phénomène équilibré par différents signaux (facteurs de croissance, hormones, cellules voisines, matrice extracellulaire...) sous la responsabilité de gènes.

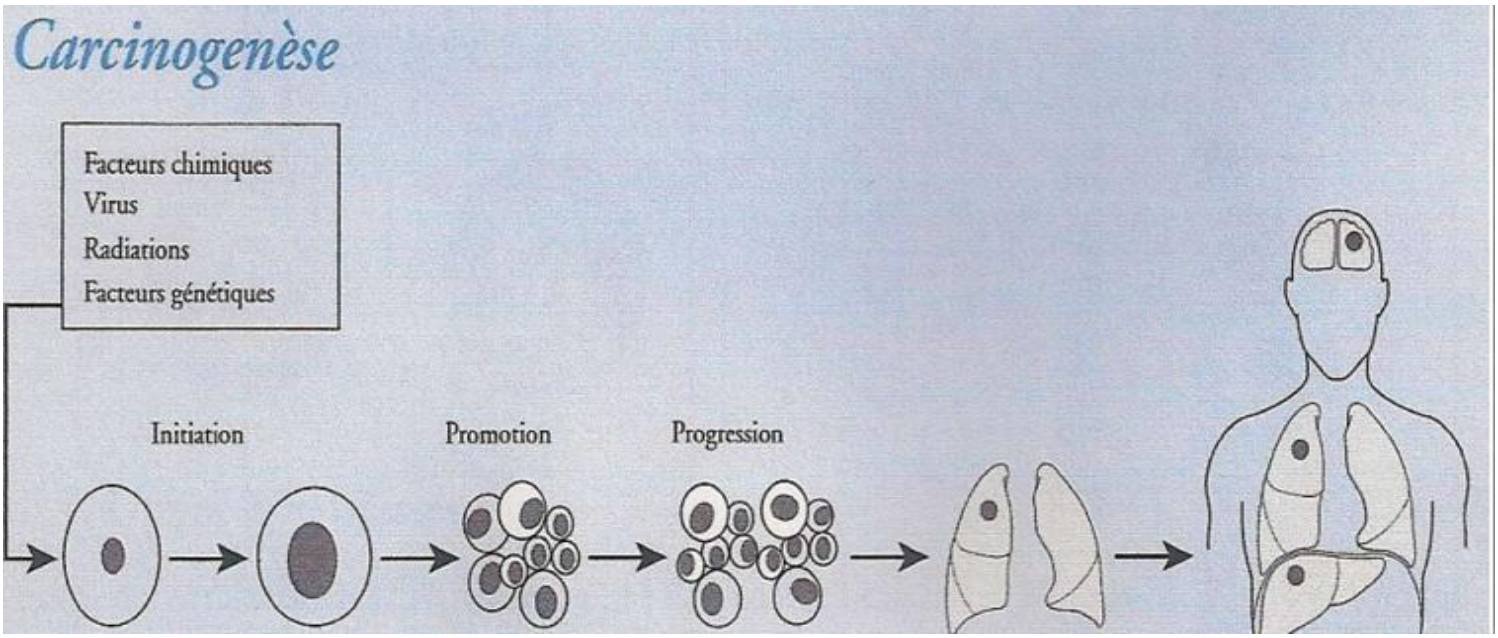
La rupture de cet équilibre induit : Une Prolifération cellulaire incontrôlée + une Insensibilité aux signaux extérieurs.

Les causes de cette rupture: sont des anomalies des gènes contrôlant la vie et la prolifération des cellules.

Le cancer est une maladie de l'ADN et l'environnement est associé à ce processus.

Stades du processus tumoral : 4 = *hyperplasie >> dysplasie >> cancer in situ >> cancer invasif*

Phénomène initiateur	Modification génétique (mutation-translocation - amplification génétique.) >> suppression d'un oncogène et/ou d'un gène suppresseur de tumeur >> *capacité accrue de division.*
Promotion	Les cellules cancéreuses échappent à la réparation génétique et au rejet de l'organisme. Elles se divisent plus rapidement que les autres cellules >> *hyperplasie, dysplasie*
Croissance tumorale	Les cellules se divisent anarchiquement et présentent un aspect anormal. C'est le carcinome in situ, cancer infiltrant
Dissémination tumorale	Les cellules cancéreuses deviennent invasives et se détachent du foyer d'origine
Hyperplasie	développement exagéré d'un tissu ou d'un organe
Dysplasie	anomalie du développement d'un tissu ou d'un organe
Cancer in situ	tumeur maligne localisée (l'amas de cellules tumorales reste en place)
Cancer invasif	les vaisseaux permettent aux cellules cancéreuses de migrer vers d'autres tissus, formant des tumeurs secondaires ou métastases
Stroma tumoral	tissu conjonctif néoformé, fourni par l'hôte, non tumoral, assurant le soutien et la nutrition des cellules tumorales
Métastases	nouveaux foyers tumoraux à distance du foyer initial (tumeur primitive), de même nature et sans relation de contiguïté avec elle.



Anomalies dans la cellule cancéreuse	Anomalies dans son noyau
-Indépendante vis à vis des signaux de prolifération provenant de l'environnement -Insensible aux signaux antiprolifératifs -Résiste à l'apoptose -A Prolifération illimitée (perte de la sénescence) -Capable d'induire l'angiogenèse -Capable d'invasion tissulaire et diffusion métastatique	-Augmentés de taille => augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique. *-Anisocaryose :* de taille inégale d'une cellule à l'autre. *-Hyperchromatisme :* noyaux foncés, denses. -Chromatine anormalement répartie, en mottes

Les métastases :

Type	Tumeur primitive	Voie de dissémination	Métastases
Porte	Digestive (colon, estomac)	Système porte	Foie
Hépatique	Foie	Veines sus-hépatiques, cœur droit, poumons	Poumons
Cave	ORL, sein, thyroïde, Utérus, ovaire, testis	Cave sup, cœur droit, poumons Cave inf, cœur droit, poumons	Poumons
Pulmonaire	Poumon	Veines pulmonaires, cœur gauche, grande circulation	Ubiquitaire : os, foie, encéphale, ...

Classification :

Intérêt pronostic :

Adapter les traitements (ne pas proposer des traitements inutiles)

Comparer les résultats entre des groupes homogènes de patients

Eléments à prendre en compte :

Envahissement local / à distance

Type histologique +/- grade

Effet sur l'état général.

Différentes classifications :

En fonction du degré de différenciation	Tumeur de bas grade Tumeur de haut grade Plus le grade est élevé, plus la tumeur est agressive
Classification histo-pronostique	**Scarff Bloom Richardson** : sein **Gleason** : prostate
En fonction du stade	Classification TNM des tumeurs aux differents stades de la maladie **T** : tumeur (tumor). N : ganglion (node). M : métastase (metastasis).

Stratégies thérapeutiques : Conditionnées par l'histoire naturelle du cancer.

Traitements locaux	**Traitements systémiques**
Chirurgie Radiothérapie	Chimiothérapie. Hormonothérapie, immunothérapie, thérapeutiques ciblées.

Tumeurs épithéliales

I-Introduction :

Ce sont les tumeurs les plus fréquentes, peuvent être bénignes ou malignes.
Développées à partir des **épithéliums de revêtement** (épiderme et muqueuses) ou des **organes pleins** (parenchymes).
Ces épithéliums peuvent être de trois types:
– malpighien ou épidermoïde (comme l'épiderme) ;
– glandulaire ;
– urothélial (ou para-malpighien, transitionnel).

Il existe 2 grands types de tumeurs:
-Tumeurs bénignes: nomenclature variable selon le tissu : (papillomes, condylomes, adénomes)
-Tumeurs malignes: carcinomes.

II-Tumeurs à différenciation malpighienne :

II-1-Tumeurs bénignes :

Papillome : Tumeur cutanée (verrue vulgaire) ou muqueuse. Fréquemment d'origine virale (HPV)

Macroscopie	tumeur végétante, exophytique (évolue vers l'extérieur), framboisée sur les muqueuses, en saillie sur le revêtement malpighien qui lui donne naissance.
Histopathologie : 3 critères	**-papillomatose:** crêtes épidermiques allongées **-acanthose:** épaississement de la couche épineuse **-hyperkératose :** épaississement de la couche cornée
signes de bénignité	–architecture conservée –respect de la membrane basale –pas d'atypies cyto-nucléaires –peu de mitoses basales

Condylome :

Généralités	Tumeur bénigne liée à l'HPV, transmission sexuelle. Siège sur les muqueuses: exo-col-utérin, vagin, vulve et zone ano-rectale, plus rarement au niveau pharyngolaryngé.
Macroscopie	**acuminés** (en chou-fleur ou en crête de coq), ou **plans**.
Microscopie	-prolifération bénigne des cellules malpighiennes -signes d'infection virale
Evolution	possible transformation maligne, intéresse les condylomes mais aussi les papillomes : –risque de **dysplasie** (état précancéreux) –puis de **cancer** (carcinome malpighien): condylomes plans génitaux, certaines papillomatoses des voies aériennes supérieures.

Les papillomes et les condylomes sont parfois multiples : papillomatose (laryngée, fosses nasales), condylomatose (génitale)

II-2-Le carcinome in situ : (ou carcinome intra-épithélial)

-Prolifération localisée à l'épithélium, limitée par la membrane basale qui est respectée.
-S'observe notamment au niveau **de *la peau*** *(maladie de BOWEN)* ou ***du col utérin***.
-totalement guérie par exérèse chirurgicale.

II-3-Carcinome des revêtements malpighiens :

Défintion d'un carcinome : Tumeur maligne formée de cellules épithéliales néoformées avec capacité de provoquer des métastases à distance, à un moment quelconque de son évolution. Elle peut apparaître en un endroit quelconque de l'organisme contenant de l'épithélium. Quand elle dérive d'un épithélium de revêtement, elle peut avoir une différenciation squameuse (carcinome épidermoïde) ou dériver de cellules basales (carcinome basocellulaire). Quand elle dérive d'un épithélium glandulaire, il existe une tendance à la formation de glandes normales. On parle alors d'adénocarcinome. Quand elle dérive d'un épithélium de transition, comme sur les voies urinaires, elle se nomme carcinome transitionnel.

Hormis le carcinome basocellulaire qui ne s'observe que dans le revêtement cutané, tous les autres carcinomes malpighiens sont nommés carcinomes épidermoïdes.

Les carcinomes épidermoïdes :

Même aspect histopathologique	signes architecturaux et cytologiques classiques de malignité
différenciation variable, ils peuvent être :	***bien ou moyennement différenciés* :** la différenciation épidermoïde est reconnue par la présence de ponts d'union entre les cellules. ***Indifférenciés* :** localisations ubiquitaires, posent des problèmes de classement histologique nécessitant parfois une immuno-histo-chimie (expression intense de Cytokératine).
maturation variable	Selon la présence et la qualité de la kératine : Le carcinome épidermoïde est alors appelé « *mature*» ou « *kératinisant*».

II-3-1-Carcinomes cutanés :

Tumeurs très fréquentes, *de diagnostic précoce* (lésions visibles, prélèvements faciles).

Deux grands types très différents sur le plan clinique et histologique :

***carcinomes épidermoïdes* (spinocellulaires)**	***Carcinomes basocellulaires***
-Généralisés aux épithéliums de revêtement. -reproduisent la couche des cellules épineuses >> extension locale >> puis métastases.	limités à la peau. prolifération ressemblant aux cellules de la couche basale de l'épiderme Extension purement locale, Pas de métastase.

Facteurs de risque :

-Exposition prolongée au soleil, touche surtout les adultes de peau blanche, surtout dans les régions découvertes, (visage, oreilles, nuque, dos des mains).

-Lésions précancéreuses : kératose solaire (ou sénile), radiodermites (lésions causées par les RX), cicatrice de brûlure, ulcères cutanés; Prédisposition génétique (xeroderma pigmentosum)

II-3-2-Carcinomes malpighiens des muqueuses :

Facteurs de risque	-Tabac (bronches), association tabac-alcool (ORL, œsophage) -infection HPV (col, anus)
Localisation	-ORL, œsophage, bronches (métaplasie), col utérin, anus -Métastases ganglionnaires
Macroscopie	Tumeur ulcérée, ulcéro végétante, végétante, infiltrante
Aspect histologique	même que celui des carcinomes spinocellulaires (architecture maligne classique).

III-Tumeurs urotheliales :

Développées dans l'épithélium urothélial (transitionnel ou paramalpighien) tapissant les voies urinaire : Vessie, uretères, bassinets, Calices.

Evolution : Variable :

-tumeur bénigne isolée.

-tumeur récidivante au fil des années et nécessitant des exérèses itératives.

-carcinome d'évolution rapidement sévère.

Paramètres histo-pathologiques pronostiques :

le stade	niveau d'extension dans la paroi vésicale : -Tumeur vésicale n'infiltrant pas le muscle, TVNIM (stades : pTis-Ta-T1) -Tumeur vésicale avec infiltration du détrusor, TVIM (stade au moins égal à pT2)
le grade	degré de différenciation microscopique (anomalies architecturales, atypies nucléaires, mitoses).

III-1-Tumeurs urothéliales bénignes :

-rares.

-Exp : papillome à cellules transitionnelles de Mostofi et papilome inversé.

III-2-Carcinomes urothéliaux :

-fréquents, touchent les hommes de > 40 ans

-Facteurs de Risque : tabac, exposition professionnelle (colorants), bilharziose.

-souvent multifocaux et récidivants

-importance de la cytologie urinaire pour le dépistage

Les formes papillaires : fréquentes :

Cystoscopie	tumeur exophytique (bourgeonnante)
Évolution	récidive fréquente, sous forme peu agressive ou sous forme très agressive.
Histologie	papilles avec un axe conjonctivo-vasculaire, recouvertes de cellules urothéliales tumorales. **forme non invasive** : respect de la membrane basale **forme invasive :** franchissement de la MB

Carcinomes urothéliaux non papillaires invasifs :

-ulcéro-infiltrants

-souvent agressifs

-proviennent de lésions planes de carcinome *in situ (CIS)*

IV-Tumeurs à différenciation glandulaire :

-Tumeurs les plus fréquentes, peuvent être : bénignes: **adénomes** ou malignes : **adénocarcinomes.**

-Intéressent les organes creux, les parenchymes glandulaires exocrines et endocrines.

Organe creux	TD, canal, excréteur
Parenchyme de type exocrine	sein, pancréas exocrine, prostate
Parenchyme de type endocrine	thyroïde, parathyroïde, pancréas endocrine

Adénocarcinomes: différenciation variable, comme pour les carcinomes malpighiens :

Différencié	la prolifération rappelle le tissu d'origine : architecture glandulaire persistante, aspect sécrétoire.
Peu ou non différencié	caractères glandulaires moins nets ou absents: les caractères de différenciation peuvent être mis en évidence par : **-Des colorations histochimiques:** Bleu Alcian, PAS (présence de mucus). **-L'immunohistochimie:** -Antigène prostatique spécifique (PSA): Adénome de la prostate. -Récepteurs hormonaux pour un cancer du sein. -TTF1 pour un cancer bronchique. -Les cytokératines pour les tumeurs digestives, ovariennes.
métaplasique	la prolifération présente des caractères de tumeurs d'origine différente : adénocarcinome lieberkühnien, développé dans l'estomac.

IV-1-Tumeurs des organes creux : intéressent les revêtements muqueux glandulaires :

-Muqueuses digestives: estomac, colon et rectum, plus rarement grêle.

-Muqueuses utérines, endomètre, plus rarement endocol

-Voies biliaires et pancréatiques

-Bronches.

IV-1-1-Adénomes colorectaux: polypes sessiles, pédiculés… ils sont bénins, 4 types :

Adénomes tubuleux :	prolifération proche des glandes de Lieberkühn
Adénomes villeux :	fines digitations, papilles à axes conjonctifs grêles
Adénomes tubulo-villeux :	associent les deux aspects précédents.
Adénomes festonnés :	Architecture dentelée de l'épithélium.

Ces adénomes peuvent subir des modifications cellulaires et architecturales qui permettent de les classer comme des lésions précancéreuses ou dysplasies (bas et haut grade).

IV-1-2-Adénocarcinomes colorectaux:

Généralités	-Très fréquents (la seconde cause de décès par cancer), -Âge moyen : 60 à 65 ans -Troubles du transit et hémorragies
Siège	(66%) sur le recto-sigmoïde, plus rarement sur le colon gauche, le caecum ou le transverse.
Macroscopie	-bourgeonnant -ulcéro-bourgeonnant -infiltrant (linite gastrique « inflammation ») -aspect gélatineux en cas de forte sécrétion de mucus : «carcinome mucineux» ou «carcinome colloïde muqueux»
Microscopie	critères de malignité : -Désorganisation architecturale -Atypies cyto-nucléaires -Infiltration
Différenciation (% structures glandulaire)	-Bien >95% -Moyennement: 50-95% -Peu différencié< 50%
Mucosecrétion	très abondante, dissociant les formations carcinomateuses et le stroma carcinome colloïde muqueux
Evolution	**Extension :** traversent progressivement différentes tuniques pariétales vers la séreuse, avec souvent invasion lymphatique. **Métastases :** ganglionnaires et hépatiques. Le stade TNM est basé sur le degré d'envahissement de la paroi colique et l'atteinte métastatique.

Relations adénome-cancer :

-Filiation entre tumeur bénigne (adénome) et tumeur maligne (adénocarcinome).
-10 à 15%des adénomes sont susceptibles de cancérisation.
-La grande majorité des adénocarcinomes coliques dérive d'un polype adénomateux.

-Polypose adénomateuse colique familiale : adénomatose caractérisée par le développement progressif de très nombreux adénomes recto-coliques, avec une évolution inéluctable vers l'apparition d'un ou plusieurs adénocarcinomes coliques (mutation du gène APC).

IV-2-Tumeurs des parenchymes exocrines :

Ce sont des tumeurs développées dans des organes pleins :
-Glandes annexes du tube digestif: foie, pancréas, glandes salivaires
-Seins, glandes sudorales
-Ovaires, prostate, reins,...

Le foie, le pancréas, les ovaires sont également le siège de tumeurs endocrines.

a-Caractères communs:

Tumeur bénigne	-Unique, arrondie, encapsulée, homogène, de même consistance et de même coloration que le tissu normal voisin qu'elle repousse et déforme. -Peut être kystique (cystadénome)
Tumeur maligne	–Unique, multiple ou nodulaire, de forme irrégulière, mal limitée, (étoilée), dure. –Remaniements nécrotiques (pouvant réaliser des pseudokystes) et hémorragiques. –Consistance généralement ferme, sauf en cas de nécrose. –Peuvent être kystiques (cyst-adénocarcinome), principalement au niveau de l'ovaire.

	–Forme particulière : **le squirrhe** qui est particulier par sa dureté et son caractère rétractile, dû à l'existence d'un stroma fibreux abondant.

b-Glande mammaire:

b-1 Tumeurs bénignes: adénofibromes :

•Touche la femme jeune.
•Tumeurs arrondies, fermes et mobiles
•Prolifération de canaux galactophoriques, 2 assises cellulaires : cylindrique interne et myoépithéliale externe
•prolifération de tissu conjonctif (palléal) «fibroadénome »
•Pronostic : ils ne récidivent pas si l'exérèse a été complète.

b-2 Tumeurs malignes: carcinome mammaire :

Facteurs de risque	-touche une femme sur 8, augmentation du risque avec l'âge. -importante exposition aux oestrogènes exogènes ou intervalle long entre la puberté et la ménopause. -obésité, régime riche en graisses, -cancer de sein familial, BRCA1 & BRCA2
Macroscopie	ferme, mal limitée, tumeur stellaire, adhérente, rétraction du mamelon
Microscopie	Prolifération bien différenciée Canalaire infiltrant: structure canalaire, travées ou massif. Lobulaire: cellules non cohésives en files Indiennes
Pronostic	•**Grade histo-pronostique de Scarff, Bloom et Richardson SBR :** –Degré de différenciation glandulaire –Importance des anomalies cytonucléaires –Nombre de mitoses. •**T.N.M :** clinique (taille, nombre et siège des adénopathies métastatiques, métastases viscérales) •Emboles vasculaires, lymphatiques •Indexe mitotique élevé

V-Tumeurs à différenciation endocrine :

>>Elles sont développées :
–glandes endocrines individualisées (Hypophyse, surrénale, thyroïde, parathyroide, pancréas endocrine)
–système endocrinien diffus, multiples localisations : essentiellement tube digestif et bronches plus rarement thymus, voies biliaires, foie, cellules C de la thyroïde, ovaire, col utérin et peau.

>>Elles peuvent être multiples, dans un même tissu ou dans plusieurs organes dans le cadre d'un syndrome des Néoplasies endocriniennes multiples NEM1 et NEM2.

a-Caractères généraux:

Présence de grains neuro-sécrétoires intra-cytoplasmiques, de nature neuropeptidique et polypeptidique, mise en évidence par :
–Colorations argentiques : grimélius
–Immunohistochimie: chromogranine, synaptophysine, NSE (peu spécifique) définissant le caractère neuroendocrine.
–Recherche de sécrétions spécifiques : gastrine, insuline, VIP…
–ME : grains denses intra-cytoplasmiques.

b-Adénomes endocriniens :

Tumeurs benignes se développent sur une glande endocrine. Peuvent sécréter une hormone.

adénomes sécrétants	-adénomes parathyroïdiens: élévation de la sécrétion de parathormone >> hypercalcémie -adénomes thyroïdiens: hyperthyroïdie
adénomes non sécrétants	fréquents sur la **thyroïde**, sur **l'hypophyse** et, plus rarement sur les glandes **corticosurrénales**.

Diagnostic : L'examen clinique et/ou l'imagerie médicale permettent d'identifier l'adénome. Seule l'histologie (biopsie) permet d'affirmer le diagnostic.

Évolution et traitement :
Evolution variable selon les localisations. Les adénomes des glandes endocrines peuvent demeurer asymptomatiques et sans danger, les adénomes sécrétants peuvent nécessiter une ablation.

c-Tumeurs endocrine bien différencié: Plus fréquentes.

Macroscopie	masse arrondie, unique ou multiple, encapsulée, de coloration jaune ou beige.
Microscopie	Travées, ilots, nids, vésicules (thyroïde), séparées les unes des autres par un riche réseau capillaire (stroma endocrinoïde) •Cellules régulières monotones.

Tumeur carcinoïde : Fréquente dans l'appendice et le grêle, les bronches.
L'architecture carcinoïde typique peut s'observer dans les tumeurs carcinoïdes vraies, sécrétant de la sérotonine et dans des tumeurs endocrines sécrétant une ou plusieurs hormones.
Architecture atypique : Nécrose, entre 2 et 10 mitoses…

d-Tumeurs endocrines morphologiquement malignes : Elles sont rares,
-Carcinome médullaire de la thyroïde, Corticosurrénalome malin

Carcinome à petites cellules : observé surtout dans le poumon.
-Petites cellules (Taille 3 fois inférieure au noyau lymphocytaire) indifférenciées « en grain d'avoine », comportant de nombreuses mitoses >10, des nécroses.

-Évolution très rapide, s'accompagne précocement de métastases (ganglions médiastinaux, foie, cerveau, moelle osseuse) rendant la chirurgie inutile.

-Initialement très chimio-sensible.

Tumeurs mésenchymateuses

1-Généralités :

Ce sont les tumeurs des tissus mous (tissu conjonctif commun et spécialisé).

Tumeurs benignes	nom du tissu d'origine auquel on ajoute le suffixe ome (fibrome-lipome –angiome)
Tumeurs malignes	nom du tissu d'origine auquel on ajoute le suffixe sarcome (liposarcome-angiosarcome-fibrosarcome)

Tissus d'origine	Tumeurs benignes	Tumeurs malignes
Muscles striés	Rhabdomyome	Rhabdomyosarcome
Muscles lisses	Leiomyome	Leiomyosarcome
Tissu synovial	Ténosynovite à cellules géantes	Synovialosarcome
Tissu fibreux	Fibrome/fibromatose	Fibrosarcome
Tissu adipeux	Lipome	liposarcome

La classification des tumeurs conjonctives repose sur le **type du tissu** formé par la tumeur **(différenciation)** et sur la **cellule** à partir de laquelle la tumeur est supposée naitre **(histogenèse)**.

Chaque type tumoral est divisé en tumeurs bénignes et malignes, et pour certains types apparait une troisième catégorie: les tumeurs de malignité intermédiaire.

Les tumeurs conjonctives bénignes	-Sont plus fréquentes, habituellement de petite taille, superficielles. -Ne métastasent pas, mais peuvent récidiver localement si l'exérèse est incomplète. -Classiquement: mitoses rares, absence de nécrose tumorale et d'atypies cyto-nucléaires.
Les tumeurs conjonctives malignes :	-Elles sont rares (1 % des cancers). -Si les cellules tumorales sont peu différenciées, il est parfois difficile d'en préciser la nature (utilité de l'IHC, de la biologie moléculaire, ME).

L'analyse histologique appréciera :

La morphologie des cellules tumorales (fusiformes, rondes)
L'existence d'une différenciation
L'importance et l'aspect de la vascularisation et du stroma
La présence de remaniements (nécrose, calcification, hémorragie…)

2-Les facteurs pronostiques :

Le type histologique
La taille de la tumeur
La localisation (superficielle ou profonde) de la tumeur
L'état des limites de la résection chirurgicale
Le grade histopronostique.

3-Le grade histopronostique :

Le grade histopronostique des sarcomes des tissus mous comporte trois grades de malignité et repose sur l'évaluation de trois paramètres:

le degré de différenciation tumorale
l'activité mitotique
la proportion de tissu tumoral nécrosé

4-Les tumeurs du tissu conjonctif commun :

A-Fibromes :

Généralités	proliférations bénignes, d'évolution lente.
Histologie	Constitués de fibroblastes associés à une grande quantité de fibres collagènes disposées en faisceaux.
Siège	n'importe où dans le tissu conjonctif commun, mais s'observent surtout dans la peau et les voies aériennes supérieures (fosses nasales, rhinopharynx) où ils sont souvent très vascularisés

B-Fibrosarcomes :

Généralités	Tumeur mésenchymateuse maligne, touche les sujets âgés de sexe masculin
Siège	Ubiquitaire
Macroscopie	Tumeur non encapsulée mais circonscrite, de consistance dure et de coloration blanchâtre.
Microscopie	prolifération de cellules fusiformes agencée en longs faisceaux entrecroisés, de densité cellulaire élevée avec atypies cyto-nucléaires et mitoses.
Evolution	Récidives locales et métastases.

5-Tumeurs vasculaires :

A-Tumeurs vasculaires bénignes :

On décrit plusieurs types en fonction de leur origine : les **hémangiomes** se développent à partir des vaisseaux sanguins et les **lymphangiomes** à partir des vaisseaux lymphatiques.

Les hémangiomes :

----------	**Hémangiomes capillaires**	**Hémangiomes caverneux**
Siège	peau et muqueuses	Peau, muscle, foie.
Histologie	prolifération de petits vaisseaux	-Lacunes anastomosées contenant du sang. -Séparées par des cloisons fibreuses bordées de Cellules endothéliales

Les lymphangiomes :

Siége	Cou, plancher buccal
Histologie	prolifération de vaisseaux lymphatiques contenant de la lymphe

*Les Angiomatoses : présence d'hémangiomes multiples, elle caractérise divers syndromes et maladies (Van Hippel, Lawford …).

B-Angiosarcomes : (Tumeur vasculaire maligne) :

Siège	os, muscle, foie, rate, peau.
Macroscopie	masse hémorragique friable avec remaniements kystiques
Histologie	prolifération cellulaire maligne avec cavités vasculaires contenant des hématies.

C-Sarcome de Kaposi :

-Prolifération de cellules fusiformes « d'origine vasculaire ayant les caractéristiques des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses », creusée de fentes vasculaires séparées par du tissu collagène, parsemée de macrophages surchargés en hémosidérine.
-Tumeur habituellement unique et localisée dans le derme chez les sujets âgés.
-Une forme d'évolution rapide avec localisations multiples (cutanées et viscérales) est décrite en Afrique et chez les sidéens.

6-Tumeurs musculaires :

A- Les rhabdomyomes:

Tumeurs bénignes très rares, issues du muscle strié (Ex=rhabdomyome cardiaque)

B-Rhabdomyosarcomes:

Généralités	Tumeur de l'adulte, siège au niveau des muscles des membres
Macroscopie	tumeur volumineuse mal limitée, A la coupe : aspect fasciculé avec remaniements necrotico-hemorragiques
Microscopie	prolifération de cellules néoplasiques volumineuses à cytoplasme acidophile et noyaux volumineux.

C-Léiomyomes :

Généralités	Tumeurs musculaires lisses bénignes, bien différenciées, fréquentes. -Extrêmement fréquents dans le corps utérin : les léiomyomes utérins, souvent multiples, parfois appelés à tort fibromes
Histologie	Tumeur ronde, bien limitée, non infiltrante et sans atypies cytonucléaires, constituée de cellules musculaires lisses et de collagène.

D-Léiomyosarcomes :

Généralités	-Tumeurs musculaires lisses malignes. Surviennent électivement chez l'adulte, au niveau de la peau et des viscères creux, dont l'utérus -rares et de mauvais pronostic
Histologie	infiltre la paroi, et comporte des atypies cytonucléaires et de la nécrose le plus souvent.

7-Tumeurs adipeuses :

----------	**Lipomes**	**Liposarcomes**
Généralités	Tumeurs bénignes, fréquentes, s'observent surtout après 45 ans.	Tumeurs mésenchymateuses malignes
Siége	Superficiels, siègent dans les tissus mous et sous la peau.	les membres, retro péritoine, tissu cutané.
Macroscopie	tumeur homogène, flasque, jaunâtre	aspect multi-nodulaire; blanc jaunâtre de consistance molle
Microscopie	constitué d'adipocytes, ressemble à du tissu adipeux mature.	plusieurs variétés histologiques: Liposarcome myxoide, pléomorphe ou bien différencié

8-Tumeurs cartilagineuses :

----------	**Les chondromes**	**Les chondrosarcomes**
Siége	os longs	Tumeur de l'adulte, siège dans le tronc (bassin, omoplate, sternum) et les os longs.
Macroscopie	Tumeur nodulaire ou polylobée de couleur blanc-nacrée.	tumeur de grande taille mal limitée d'aspect hétérogène
Microscopie	Prolifération de chondrocytes réguliers dans une substance fondamentale cartilagineuse	Lobules tumoraux totalement séparés par du tractus fibreux fait de substance fondamentale contenant des cellules isolées ou regroupées avec des caractères cytologiques de malignité
Evolution	Si chondromatose généralisée (maladie d'Ollier) >risque de transformation maligne	Evolution locale lente, métastases tardives

9-Tumeurs du tissu osseux :

Le diagnostic des tumeurs osseuses repose sur des données cliniques, radiologiques et histopathologiques.

A-Ostéome:

Siége	crâne et os de la face
Macroscopie	masse impacte d'os
Microscopie	présence d'un tissu osseux mature bien différencié

B–Ostéome otéoide :

Siége	diaphyse des os longs
Clinique	douleurs
Microscopie	tissu conjonctif jeune richement vascularisé au sein duquel existent des travées osseuses

C-Otéosarcome :

Age	Tumeur de l'enfant et du jeune adulte
Siège	Métaphyse des os longs
Macroscopie	Tumeur blanchatre molle friable, détruit l'os et infiltre les parties molles
Microscopie	Aspect sarcomateux formant directement l'os.
Evolution	Pronostic sombre.

Les tumeurs spéciales

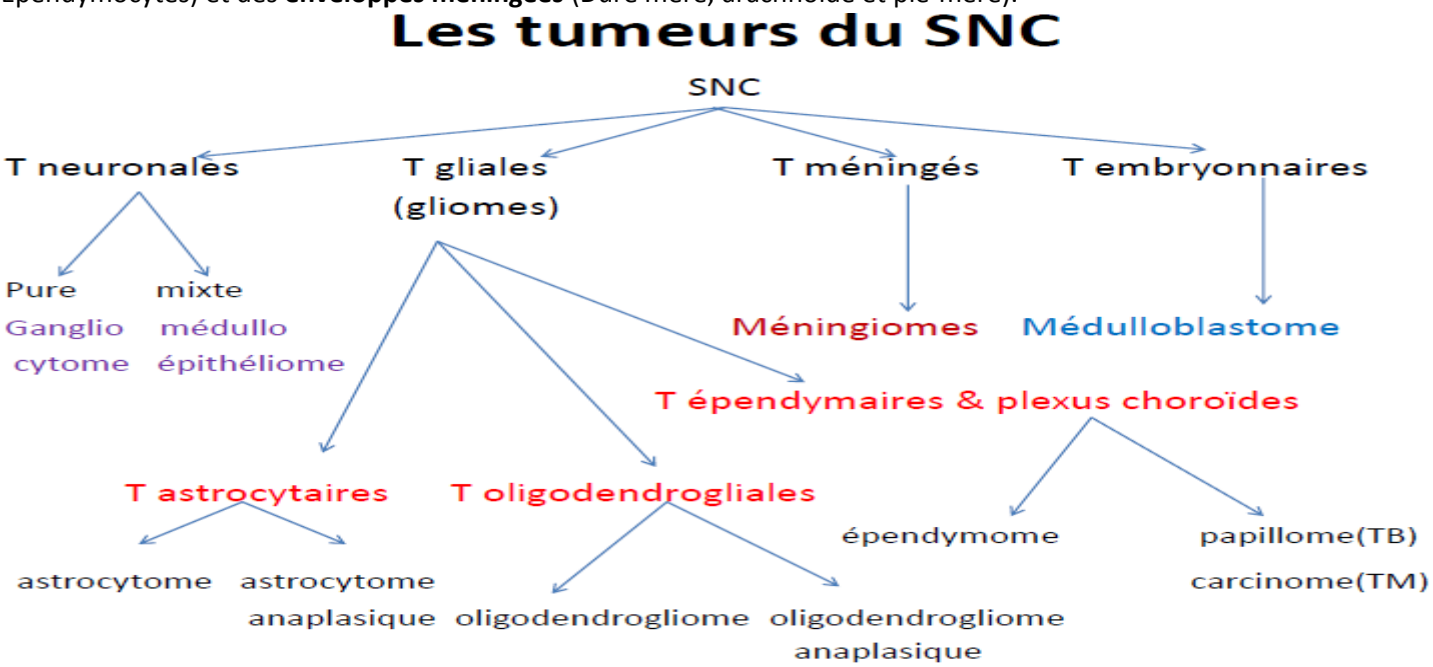
Introduction :
Les tumeurs spéciales regroupent :
Les tumeurs du SNC & SNP.
Les tumeurs du système mélanogène: **bénignes**: Naevus, ou **malignes**: Mélanome.
Les Lymphomes B, T & le lymphome de Hodgkin.
Les tumeurs embryonnaires: les tumeurs du blastème et les tumeurs germinales.

1-Les tumeurs du SNC & du SNP :

Notions de bénignité et de malignité différentes des autres organes (les tumeurs malignes n'entrainent pas de métastases …)

Rappels :
-Le tube neural se forme au niveau du neurectoderme à partir de la gouttière neurale, en migrant il laisse un revêtement épendymaire qui donnera l'épendyme.

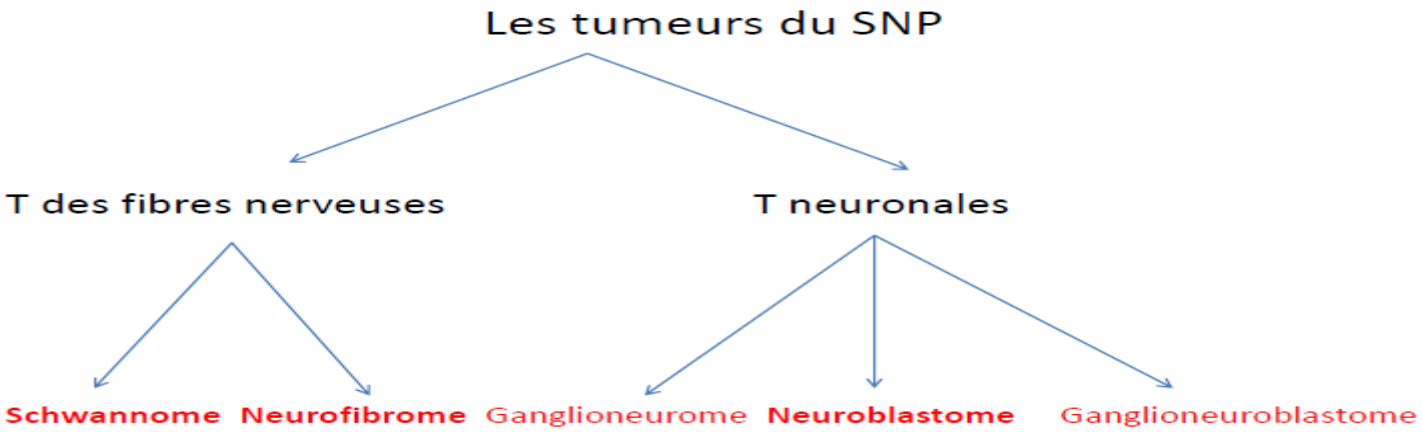
-Le tissu nerveux est constitué de: **Neurones**, de **névroglie** (tissu de soutien nourricier: Astrocytes, oligodendrocytes, Ependymocytes) et des **enveloppes méningées** (Dure mère, arachnoïde et pie-mère).



Classifications des tumeurs du SNC :
•Classification de l'OMS fondée sur les caractères morphologiques, récemment actualisée (biologie moléculaire).
•Grading de KERNOHAN pour les tumeurs gliales, prend en considération: La **nécrose/** La **prolifération endothélio vasculaire/** La **densité cellulaire**.

Tumeur	Siège	Age	Grade
Astrocytome	Cerveau Cervelet	Adulte Enfant	Faible à élevé Faible
Oligodendrogliome	Cerveau	Adulte	Faible à ↑
Glioblastome	Cerveau	Adulte	↑
Méningiomes	Méninges	Adulte	↓
Ependymome	4ème ventricule Moelle	Adulte Enfant	↑ ↓
Médulloblastome	Cervelet	Enfant	↑

Les tumeurs du SNP



Tumeurs nerveuses périphériques :

-**Les schwannomes** (ou neurinomes): proliférations tumorales bénignes des cellules de Schwann de la gaine des nerfs.

-**Les neurofibromes**: proliférations de cellules conjonctives fibroblastiques qui dissocient une structure nerveuse.
Ils peuvent être sporadiques isolés, ou multiples, compliquant une maladie de Recklinghausen (neurofibromatose de type I).

-**Les tumeurs malignes** sont les schwannomes malins ou « tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques».

-**Les Neuroblastomes périphériques:**

Généralités	-tumeurs solides les plus fréquentes de l'enfant, âge moyen : 2 et 3 ans. -sécrétent des catécholamines.
siège	Dérivées de cellules de la crête neurale, situées soit dans les ganglions sympathiques soit dans la médullosurrénale.
Microscopie	prolifération de petites cellules rondes appelées neuroblastes, dont la différenciation est variable.
Pronostic	Evolution spontanée habituellement agressive et très rapide avec extension métastatique et décès. Un phénomène de maturation est parfois observé, spontanément ou surtout sous l'effet du traitement chimiothérapique. Le pronostic dépend de **l'âge** (plus favorable avant 18 mois), du **stade,** du **statut** de l'oncogène **NMyc**(plus favorable s'il n'est pas amplifié), et de **critères histopronostiques**(différenciation, taux de mitoses et de caryorrhexis).

2-Les tumeurs embryonnaires :

Proliférations néoplasiques développées à partir des cellules embryonnaires. 2 catégories: Tumeurs du **Blastème** et celles **germinales.**

-Fréquentes chez l'enfant < 5 ans, rares chez l'adulte.

-Dépistage précoce: anomalies chromosomiques, oncogènes.

I/Les Tumeurs du blastème:

Tumeurs	**Spécificités**
Nephroblastome: « Tumeur de Wilms »	Mutation du gène WT1 (gène suppresseur de tumeur).
Neuroblastome:	Enfant <5 ans, rosettes de « Homer Wright » Dosage des catécholamines (VMA).
Rétinoblastome:	Enfant < 18mois, souvent bilatérale peut être sporadique ou héréditaire, dans ce dernier cas, elle en rapport avec une mutation familiale d'un des allèles du gène Rb et l'atteinte est souvent bilatérales. Il s'agit d'une tumeur à petites cellules rondes et bleues de type neuroectodermique qui se développe au niveau de la rétine. Traitement : énucléation du globe oculaire, associée à la chimiothérapie ou radiothérapie selon le bilan d'extension.
Hépatoblastome:	Rare, enfant de 3 ans, Nné.
Médulloblastome:	Enfant, cervelet.
Sarcome embryonnaire:	rare.
Pneumoblastome:	exceptionnel.

II- Les tumeurs germinales :

Siége : organes de la ligne médiane : gonades (95% des Kc du testicule et 7% des cancers de l'ovaire), extra gonades (mediastin, epiploon, retroperitoine)

Tératome mature:	Touche surtout l'ovaire, peut etre : **-Solide.** **-kystique:** -simple: kyste dermoïde -complexe: plusieurs tissus.
Tératome immature:	Ex d'un Dysgerminome: le Séminome. -40% des T germinales (bilatérale 2%). -20-50 ans. -plus fréquent dans le testicule. -cell germinales monomorphes, riches en glycogène PAS +.
Autres Tumeurs germinales:	-Carcinome embryonnaire -Tm du sac vitellin -Choriocarcinome.

3-Les tumeurs mélanocytaires :

-Les tumeurs bénignes sont des naevus. Les tumeurs malignes sont des mélanomes.

-Un naevus peut se transformer en mélanome: il devient inflammatoire (mélanome à stroma lymphocyaitre).Mais la plupart des mélanomes ne sont pas précédés de naevus.

-Les mélanomes sont principalement cutanés, mais des localisations au niveau de muqueuses exposées aux UV sont possibles (conjonctive, muqueuse nasale).

-Le pronostic des tumeurs cutanées dépend de la profondeur de l'infiltration tumorale (mesurée en centièmes de mm) et de l'atteinte métastatique ganglionnaire régionale.

-Rarement, une métastase ganglionnaire révèle un mélanome.

I/ Tumeurs Bénignes :

1/Naevus de jonction: cellules en thèques + pigment mélanique
2/Naevus intra dermique
3/Naevus mixte
4/Naevus de Spitz: adolescent, lésion bénigne.

II/Tumeurs Malignes: Mélanome

-Cellules mélaniques riches en anomalies cyto-nucléaires ±pigment.

4-Les lymphomes :

•Tumeurs malignes qui se développent principalement dans les ganglions lymphatiques, parfois dans des viscères (lymphomes du tube digestif, pulmonaires...).
•A partir d'un ou de plusieurs ganglions, la maladie peut diffuser, au foie, à la rate, et à la moelle hématopoïétique (biopsie ostéo-médullaire).
•La survenue de certains lymphomes est favorisée par l'immunodépression (greffés, sidéens) et l'infection par le virus Epstein-Barr.
•deux grands types :

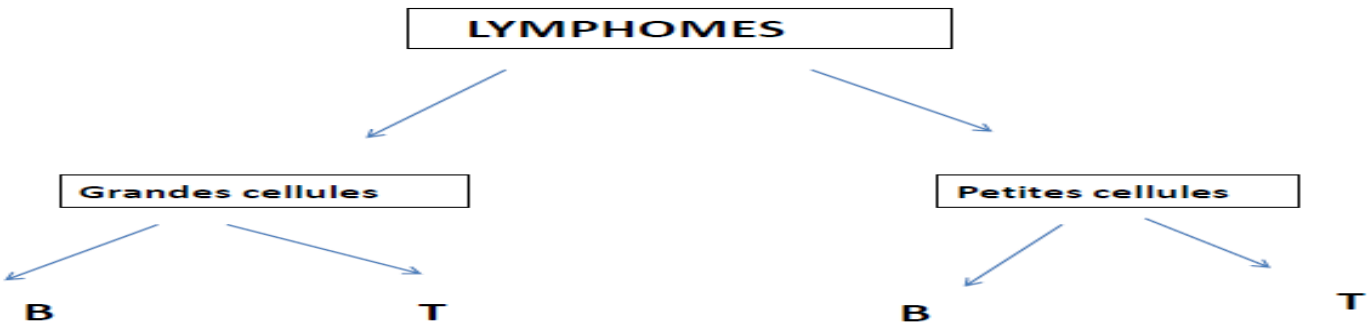
I/ Le Lymphome de Hodgkin:

Définition	Néoplasie Lymphoïde maligne constituée d'une minorité de cellules tumorales mononuclées de **Hodgkin** et multi-nucléées de **Reed Sternberg** disposées sur un fond granulomateux non néoplasique (PNE, PNN, histiocytes, plasmocytes, fibroblastes). On peut retrouver un Lymphome Hodgkinien classique ou nodulaire (à prédominance lymphocytaire).
Siège:	Ganglions : cervical surtout, médiastinal, puis axillaire et para-aortique.
Clinique:	ADP, Fièvre, Amaigrissement
Age:	2 pics: 15-34 ans et >50 ans.
Etiologie:	EBV incriminé.
Macroscopie :	Ganglions de grande taille, aspect plein blanchâtre en chaire de poisson.

Microscopie	Architecture ganglionnaire effacée, remplacée par un nombre variable de cell de Reed Sternberg et de Hodgkin sur un fond granulomateux polymorphe. **Cell de Reed Sternberg:** grandes avec 2 noyaux disposés en « miroir », chacun muni d'un nucléole proéminent éosinophile, cytoplasme abondant. **Cell de Hodgkin:** mononuclées à noyau atypique multilobé fortement nucléolé. **Cell lacunaires:** dans la forme scléro-nodulaire, cytoplasme pâle rétracté, noyau polylobé nucléolé, groupées en amas. **Cell momifiées:** cell de Reed Sternberg ou de Hodgkin en apoptose (noyaux hyper chromatiques, cytoplasme éosinophile dense).
Architecture	4 types de Lymphome de Hodgkin: **1/Forme scléro nodulaire:** 60%-70% des cas. **2/Forme à cellularité mixte:** 20%-25%. **3/Forme riche en lymphocytes:** 5%. **4/Forme avec déplétion lymphocytaire:** <5%.
IMMUNOHISTOCHIMIE	**CD15**, **CD30**
Immuno phénotype :	*Le même pour tous les sous types CD15 +, CD30 +,*

II/ Lymphomes non Hodgkiniens :

Prolifération lymphoïdes caractérisées par une infiltration ganglionnaire ou extra ganglionnaire par des cellules lymphoïdes malignes et monoclonales issues soit de la lignée B (85%) soit de la lignée T.
-Ces lymphomes sont définies par:
>la taille des cellules.
>le phénotype B ou T
>la morphologie
>l'architecture nodulaire ou diffuse
>la présentation clinique ganglionnaire ou extra ganglionnaire
>l'anomalie génétique
>la cellule d'origine si possible
-Selon la classification de l'OMS 2008 plusieurs entités anatomo cliniques ont été déterminées.



A/Les lymphomes B matures CD20+:	**1/Les lymphomes à petites cellules B:** -sujet âgé. -évolution indolente (plusieurs années).Évoluent vers un lymphome à grandes cellules. -Les entités les plus fréquentes : Lymphomes **lymphocytique, folliculaire**+++, **à cellule en manteau**, lymphome **de la zone marginale**, **Myélome/Plasmocytome**. **2/Les lymphomes à grandes cellules B:** adulte jeune, agressifs. -les lymphomes diffus à grandes cellules B touchent l'adulte jeune, le sujet âgé et même l'enfant, ils peuvent être primitifs ou développés sur un Lymphome à petites cellules, ils sont agressifs. **3/Le lymphome de Burkitt :** Touche la mâchoire et l'abdomen. Touche surtout l'enfant, peut se voir chez l'adulte Associé à l'EBV dans 90% des cas. Constitue une urgence thérapeutique.

B/Les lymphomes B précurseurs CD79a+:	Lymphome à LB, touche la MO, les ganglions, …
C/Les lymphomes à cellules T CD3+:	**1/Les lymphomes T précurseurs:** Lymphome à LT, touche l'adolescent, l'adulte jeune, H>F **2/Les lymphomes T matures:** ***-Ganglionnaires:*** *Lymphome T angio-immunoblastique *Lymphome T périphérique *Lymphome à grandes cellules anaplasique (T ou Nul) ***-Extra ganglionnaires:*** *Mycosis Fongoïde. *Syndrome de Sézary.