

6. Lésions de dégénérescence et de mort cellulaire (nécrose et apoptose)

Objectif du cours :

1. Faire la différence entre dégénérescence, mort et nécrose cellulaires pathologiques et physiologiques
2. Connaître les facteurs responsables des lésions de dégénérescence, de nécrose et d'apoptose
3. Reconnaître l'aspect morphologique des lésions de dégénérescence, de nécrose et d'apoptose
5. Prédire les conséquences et l'évolution des lésions de dégénérescence, de nécrose et d'apoptose

6.1 Dégénérescence, mort cellulaire et nécrose physiologiques

Sont des phénomènes qui surviennent naturellement dans les tissus et organes d'un individu normal ; ils se produisent au terme de la vie des cellules dont la durée de vie est limitée (cellules sanguines, épidermiques, épithéliales glandulaires...). Cependant, dans la plupart des cas, il n'y a pas de manifestation morphologique de ces phénomènes qui ne touchent qu'une faible proportion de la population cellulaire et sont compensés par la production de cellules neuves sans que soit modifié l'aspect des tissus ou organes.

Il existe toutefois des cas exceptionnels de dégénérescence physiologique massive et brutale d'une fraction d'organe avec manifestation de nécrose: par exemple *la nécrose de la muqueuse utérine* survenant chez les femelles primates en fin de cycle menstruel (cette nécrose concerne environ les trois-quarts supérieurs de cette muqueuse).

6.2 Dégénérescences et nécroses pathologiques

Résultent de l'action plus ou moins brutale de facteurs variés d'agression. Pour un même facteur, selon l'intensité et la durée de l'action, la susceptibilité particulière du tissu frappé, on observera soit des lésions dégénératives soit des lésions nécrotiques, les secondes pouvant succéder aux premières au terme d'une évolution plus ou moins longue.

On peut donc admettre que les mêmes facteurs agresseurs sont responsables, selon les circonstances, de l'un ou de l'autre type de lésions.

6.3 Facteurs responsables des lésions de dégénérescence et de nécrose

6.3.1 Facteurs chimiques: toxiques et caustiques

Ils sont très nombreux, d'origines très variées et leur action peut s'exercer au point d'application initial de la substance ou sur un organe distant, parfois localement et à distance :

- les caustiques, vésicants et urticants agissent au *point d'application* (peau, tube digestif, poumon...),

- certains toxiques agissent par *voie générale* sur un organe sensible distant du point d'application:

- le tétrachlorure de carbone, l'éther, le chloroforme pénétrant par voie digestive ou respiratoire provoquent surtout des lésions de nécrose hépatique,
- le benzène et le toluène, pénétrant par voie respiratoire, provoquent des lésions dégénératives et nécrotiques de la moelle osseuse hématopoïétique (responsables d'anémies, de leucopénies, de thrombopénies ...),
- l'ingestion de diéthylène-glycol (antigel) provoque des lésions de nécrose de l'épithélium tubulaire rénal.

- certains toxiques, enfin, agissent *localement et à distance*: l'ingestion de « sublimé corrosif » (chlorure de mercure) provoque des lésions nécrotiques de l'estomac et des lésions dégénératives et nécrotiques du néphron.

6.3.2 Facteurs biologiques : parmi les multiples facteurs biologiques :

a. Virus : ont un tropisme cellulaire plus ou moins strict et étendu: ils exploitent l'appareil de synthèse protéique des cellules infectées, y commandent la réplication des éléments constitutifs de nouveaux et multiples virions et la libération de ces nouveaux virions laisse la cellule infectée dégénérée ou s'accompagne de sa nécrose (cycle lytique):

- *Ex.1* : Aphotavirus de la fièvre aphteuse, responsable de lésions dégénératives et nécrotiques des épithéliums malpighiens, de la fibre myocardique

- *Ex.2* : Adénovirus de l'hépatite de RUBARTH du chien, responsable de lésions dégénératives et nécrotiques des hépatocytes et des cellules endothéliales....

b. Bactéries et leurs toxines : sont également responsables de lésions dégénératives et nécrotiques :

- les colibacilles, staphylocoques et streptocoques,

- les salmonelles (responsables de lésions hépatiques chez les bovins par exemple),

- *Fusiformis necrophorum* ou bacille de la nécrose, chez les ruminants en particulier,

- *Yersinia pseudotuberculosis* chez les rongeurs et le chat,
- *Francisella tularensis* agent de la Tularémie du lièvre,
- les listeries, en particulier chez les ovins,
- les bacilles tuberculeux (mycobactéries donnant des lésions de nécrose de caséification de différents parenchymes dans de nombreuses espèces animales).

c. Parasites

- protozoaires : toxoplasmes, *Histomonas*...
- métazoaires : larves migrantes de multiples parasites...

d. Toxines d'origine fongique

- L'aflatoxine d'*Aspergillus flavus*,
- L'amanitine de l'Amanite phalloïde ...

e. Enzymes

- enzymes pancréatiques libérées et activées lors d'une pancréatite aiguë.

6.3.3 Hypoxie et anoxie

- lésions de **stase sanguine**, responsables d'un déficit durable d'apport d'oxygène aux tissus,
- l'arrêt de l'irrigation artérielle provoquant l'**ischémie** qui suscite des lésions d'infarctus,
- l'arrêt de la circulation veineuse provoquant une **stase** totale qui suscite des lésions d'infarctissement.
- les anémies graves prolongées provoquant une hypoxie qui suscite des lésions de dégénérescence et de nécrose hépatiques centrolobulaires ou/et de dégénérescence et de nécrose myocardiques.

6.3.4 Troubles de l'innervation

- lésions dégénératives et nécrotiques, notamment musculaires, consécutives à des lésions nerveuses traumatiques (sections, écrasements...) ou infectieuses (virales ou autres).

6.3.5 Agressions physiques: mécaniques, thermiques

- traumatismes et frottements divers générateurs d'**escarres** ;
- compressions et écrasements ;
- brûlures et engelures ;
- hyperthermie prolongée et coup de chaleur ;
- électrocutions ;
- irradiations ...

6.3.6 Troubles nutritionnels (par excès comme par défaut)

- excès d'acides gras insaturés responsables d'*hépatodystrophie* chez le porc ;
- excès de vitamine D pouvant entraîner des lésions de *nécrose osseuse* chez le porc ;
- carence en Thiamine responsable de *nécrose du cortex cérébral* chez les ruminants ;
- carence en vitamine E et en sélénium responsable de *nécrose musculaire* squelettique et myocardique dans diverses espèces (porc, bovins, ovins, volailles ...).

6.3.7 Agressions immunitaires

Action, sur les cellules, d'anticorps ou d'auto-anticorps avec ou sans participation de phénomènes d'activation biochimique du *Système du Complément Sérique* (activation de protéines du Complément sérique et production de diverses fractions activées de ce Complément) et avec ou sans phénomènes réactionnels cellulaires (dégranulation des granulocytes neutrophiles, éosinophiles, dégranulation des mastocytes ...).

6.3.8 Transformation cancéreuse

La transformation cancéreuse des cellules s'accompagne de modifications métaboliques et d'anomalies diverses et multiples conduisant fréquemment à la dégénérescence et à la nécrose spontanées d'une forte proportion des cellules transformées: la tendance à la nécrose spontanée d'un tissu cancéreux est considérée comme un des indices de la malignité d'un cancer.

- ❖ Il faut enfin noter que certains facteurs peuvent se combiner ou renforcer les effets des facteurs précités en majorant les lésions dégénératives, leur vitesse de progression et leur évolution en lésions nécrotiques :
 - **L'hypoxie**, déjà citée comme facteur primaire, renforce l'effet de certains toxiques comme, par exemple, le tétrachlorure de carbone.
 - **L'exacerbation de l'activité métabolique** des cellules les rend plus fragiles vis à vis des agressions.
 - **L'hyperthermie** accroît la sensibilité des cellules hépatiques aux autres facteurs de dégénérescence.

6.3 Dégénérescence cellulaire

6.3.1 Définition

La dégénérescence cellulaire est l'ensemble des lésions élémentaires cellulaires, réversibles, pouvant précéder l'apparition de modifications cellulaires irréversibles correspondant à la nécrose.

Les altérations dégénératives ou régressives des cellules s'observent dans deux types de réponse :

- les déséquilibres de la balance en eau et électrolytes ;
- les surcharges en produits du catabolisme (glycogène, lipides, protéines).

6.3.2 Aspects macroscopiques

- La taille et la forme des organes touchés sont peu modifiées.
- On note le plus souvent une décoloration diffuse et plus ou moins accentuée du tissu atteint. Cette décoloration peut être masquée par la congestion active ou passive de l'organe ou modifiée par la surcharge des cellules parenchymateuses, le plus souvent lipidique, accompagnant les lésions dégénératives.
- La consistance est également modifiée dans la majorité des cas, le tissu atteint devenant plus mou, souvent fragile et friable.

6.3.3 Aspects microscopiques

A. Lésions du noyau

Les lésions nucléaires sont, en général plus discrètes que les lésions cytoplasmiques:

- le noyau peut conserver un aspect normal,
- on peut observer un tassement de la chromatine à la périphérie de la membrane nucléaire: c'est l'*hyperchromatose marginale*. Cette modification est considérée comme réversible.
- Lorsque les lésions s'accroissent, on observe une condensation de la chromatine nucléaire, le noyau devenant un bloc amorphe très basophile de chromatine: c'est la *pycnose*. Cette modification est considérée comme irréversible. La pycnose peut survenir directement.

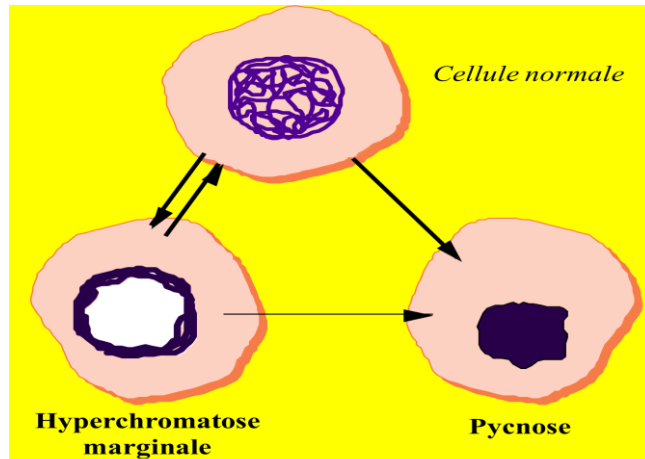


Figure 32 : Lésions nucléaires de la dégénérescence

B. Lésions cytoplasmiques

Les lésions touchent tous les constituants cytoplasmiques de la cellule atteinte:

- **Mitochondries**: lésions mitochondriales dégénératives réversibles ou non

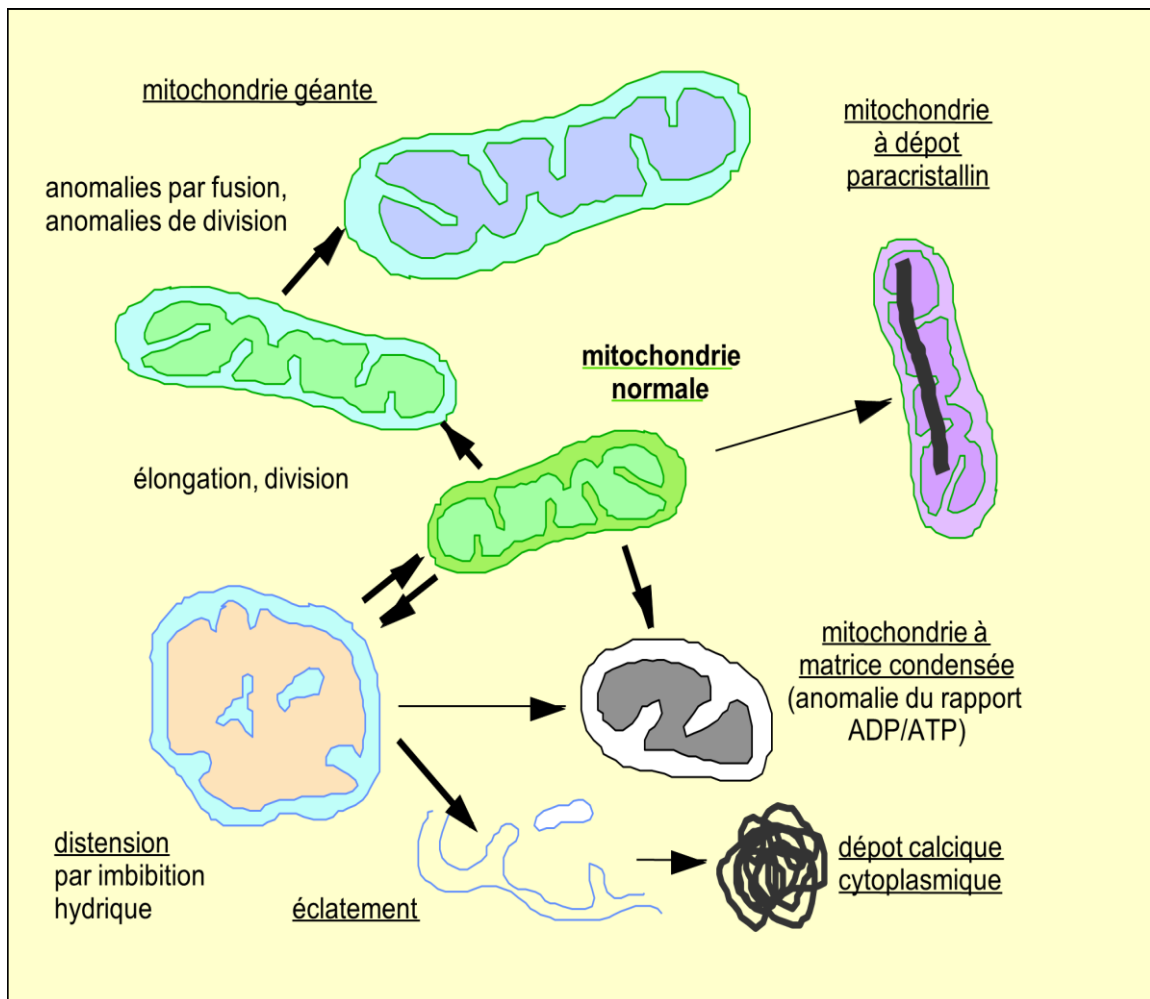


Figure 33 : Lésions mitochondriales dégénératives (Crespeau, 2011)

- *L'appareil de Golgi*

- Les *lysosomes* subissent des dilatations et des vésiculations, des dissociations, l'éclatement, la calcification et des dépositions anormales de diverses autres substances.

- Les *membranes* cytoplasmiques et des organites sont également frappés d'altérations :

- simples vésiculations,
- formation de tubules, de bulles et de figures pseudo-myéliniques,
- décrochement des systèmes de jonction intercellulaire,
- perforation, mortelle pour la cellule.

- Lésions dégénératives du *réticulum endoplasmique*.

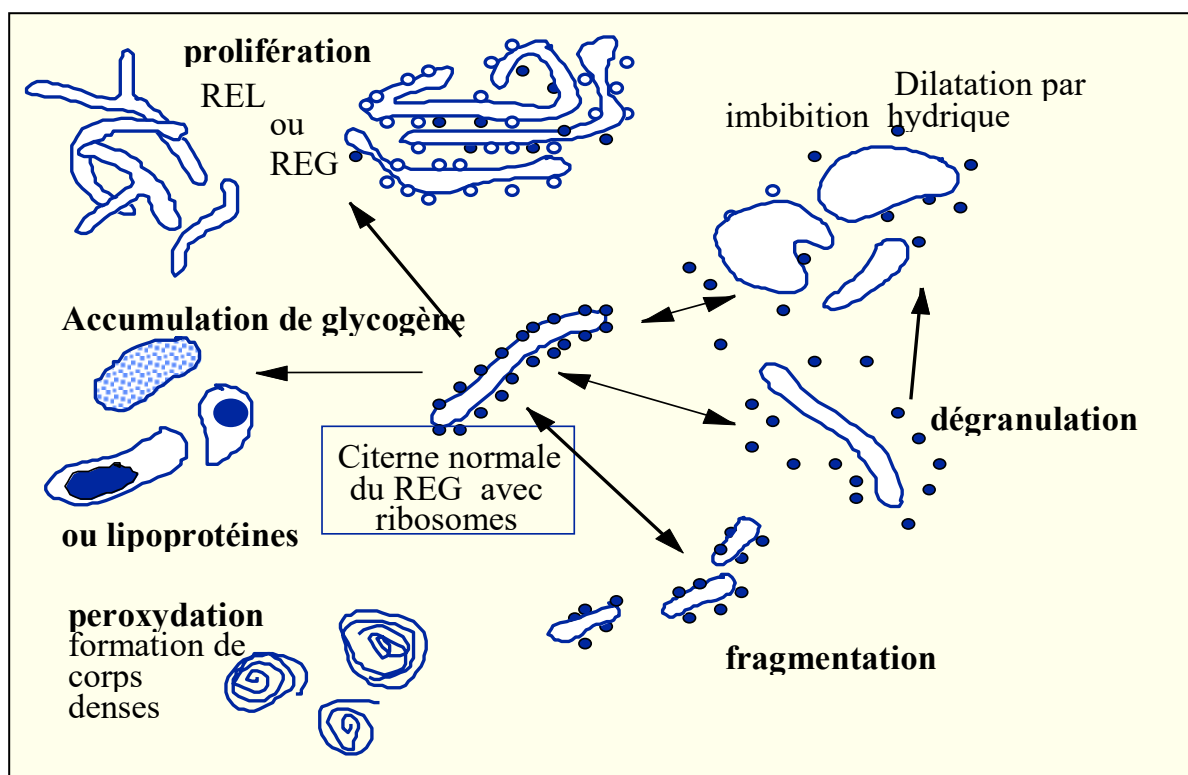


Figure 34 : Lésions dégénératives du réticulum endoplasmique (Crespeau, 2011)

6.3.4 Classification morphologique des lésions dégénératives

Très variables, ces lésions permettent d'établir une classification morphologique des différentes variétés de lésions dégénératives :

- La **tuméfaction trouble**,

- Les **déferescences hydropiques** :

- **Dégénérescence ballonisante**
- **Dégénérescence vacuolaire**

Ces dégénérescences résultent essentiellement de l'accumulation d'eau dans la cellule qui a perdu la capacité de contrôler les entrées d'eau dans son cytoplasme.

- Les **dégénérescences granuleuse et hyaline** : dues à l'accumulation de protéines anormales dans le cytoplasme, sous forme d'inclusions en blocs, granules ou filaments amorphes.
- la **dégénérescence graisseuse** : Caractérisée par l'accumulation intra-cytoplasmique d'enclaves lipidiques (triglycérides).
- la **dégénérescence glycogénique** : Caractérisée par l'accumulation dans le cytoplasme, de volumineux blocs de glycogène.

A. Tuméfaction trouble

Synonymie: dégénérescence albumineuse, dégénérescence parenchymateuse. En anglais: *cloudy swelling*.

a. Localisations

Essentiellement au **néphrocyte** et à l'**hépatocyte**, plus rarement aux fibres musculaires squelettiques, myocardiques et au neurone.

b. Aspect macroscopique des organes atteints : les organes atteints sont modérément augmentés de volume; pour ceux qui sont encapsulés, on notera, lors d'incision de la capsule, la tendance du parenchyme à faire protrusion. La couleur du parenchyme est atténuée, pâle.

c. Aspect en microscopie :

La tuméfaction trouble de l'hépatocyte : la cellule atteinte est tuméfiée: plus volumineuse que la cellule normale, ses contours cellulaires sont arrondis et son cytoplasme a un aspect trouble, plus ou moins granuleux et irrégulièrement coloré.

La tuméfaction trouble du neurone: la lésion débute avec la *chromatolyse*, disparition des corps chromatoides de Nissl (il s'agit de polysomes et la disparition des corps chromatoides est due à leur dispersion). Ensuite, la cellule se tuméfie, perd ses contours caractéristiques; son cytoplasme devient plus clair, légèrement acidophile et le noyau manifeste des altérations dégénératives.

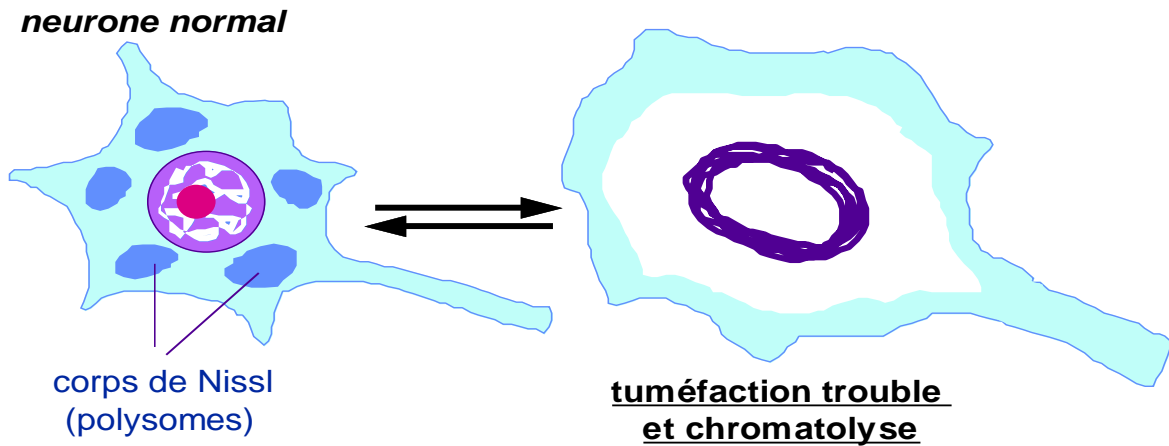


Figure 35 : La tuméfaction trouble du neurone (Crespeau, 2011)

d. Principales causes

- action des toxines microbiennes,
- hyperthermie sévère prolongée,
- divers toxiques,
- hypoxie

e. **Evolution** : La tuméfaction trouble est réversible

B. Dégénérescences hydropiques

Dégénérescence ballonisante et dégénérescence vacuolaire

Ces lésions dégénératives résultent essentiellement de l'accumulation d'eau dans des cellules qui ont perdu la capacité de contrôler les entrées d'eau dans leur cytoplasme.

Les aspects de D. ballonisante ou de D. vacuolaire résultent du mode de répartition de l'eau accumulée dans le cytoplasme à la suite de la défaillance du système de pompe ionique:

- Imbibition diffuse du cytoplasme lors de *D. ballonisante*,
- constitution de vacuoles intracytoplasmiques de taille variable lors de *D. vacuolaire*.

a. **Localisations**: ces lésions touchent principalement le néphrocyte, l'hépatocyte et divers types de cellules épithéliales.

b. **Aspect macroscopique des organes atteints** : les organes, discrètement turgescents, ont une coloration plus ou moins atténuée.

c. Aspect en microscopie :

• **Dégénérescence vacuolaire**

L'exemple classique de ce mode de dégénérescence est fourni par l'étude de l'effet toxique de la cantharide sur le néphrocyte. On observe dans un premier temps une augmentation de la taille de la cellule accompagnée d'un effacement de la bordure en brosse apicale. Des vacuoles apparaissent ensuite dans le cytoplasme, autour du noyau puis dans tout le cytoplasme ; ces vacuoles peuvent confluer en une vacuole unique déplaçant et écrasant le noyau devenu pycnotique en périphérie de la cellule.

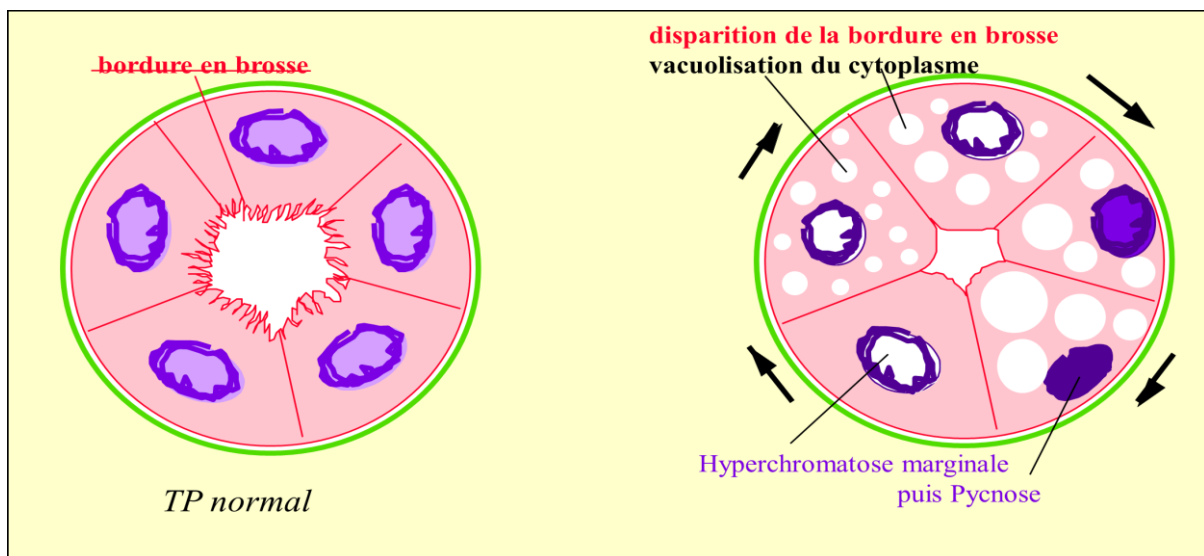


Figure 36: Dégénérescence vacuolaire de l'épithélium tubulaire rénal (Crespeau, 2011)

• **Dégénérescence hydropique ballonisante et vacuolaire des épithéliums malpighiens au cours de la fièvre aphteuse.**

Les lésions sont dues à l'effet cytopathogène du virus de la fièvre aphteuse (famille des aptovirus) sur les acanthocytes du corps muqueux de Malpighi. Ces cellules sont normalement très jointives et unies par de multiples desmosomes qui apparaissent, après fixation, comme les points d'ancrage des ponts épineux intercellulaires.

Dans un premier temps, les cellules entrent en turgescence modérée, les jonctions desmosomiales se rompent et les cellules ont tendance à se séparer les unes des autres: c'est le phénomène d'acantholyse.

L'augmentation de l'accumulation d'eau dans le cytoplasme conduit ensuite à une dégénérescence vacuolaire avec apparition de multiples vacuoles intra-cytoplasmiques ou à

une dégénérescence ballonisante avec imbibition hydrique cytoplasmique plus diffuse et turgescence de la cellule.

N.B.: la nécrose ultérieure des cellules atteintes contribue à la création de cavités intra épidermiques remplies d'eau (eau libérée par les cellules épidermiques détruites et accumulation de sérosité apportée par l'inflammation exsudative du derme sous-jacent) nommées "aphtes".

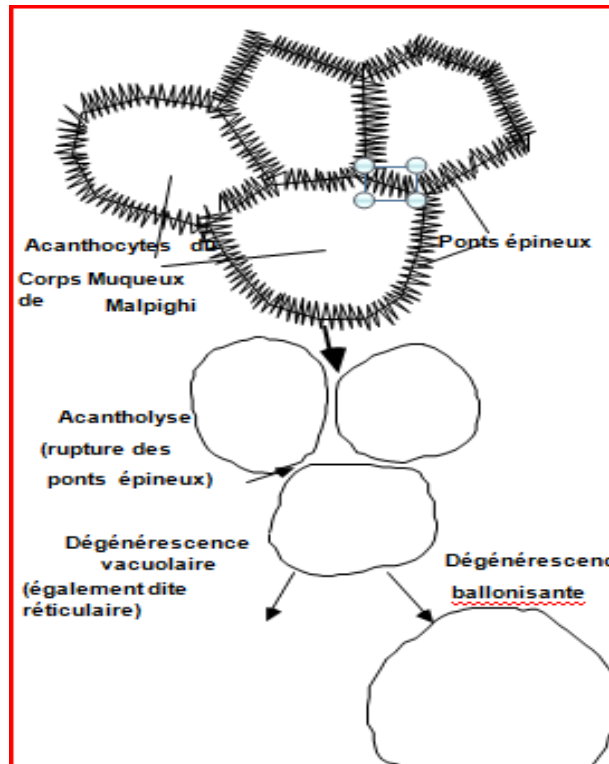


Figure 37: Dégénérescence hydrique des épithéliums malpighiens au cours de la fièvre aphteuse (Crespeau, 2011)

C. Dégénérescence granuleuse et hyaline

Ces lésions dégénératives sont caractérisées par l'altération des protéines cytoplasmiques et l'apparition de blocs intracytoplasmiques de protéines dénaturées.

- a. **Localisations :** ces lésions concernent principalement le néphrocyte et l'hépatocyte.
- b. **Aspect macroscopique des organes atteints :** comme dans le cas précédent, les organes sont modérément décolorés. Leur consistance est modifiée et le parenchyme devient fragile et friable.

- c. Aspect microscopique :** l'exemple toxicologique classique de cette forme de dégénérescence est celui des lésions du néphrocyte lors d'intoxication par le sublimé corrosif.

Des granulations acidophiles apparaissent dans le cytoplasme des néphrocytes dont les noyaux deviennent pycnotiques et ont tendance à évoluer vers la destruction. Ces granulations peuvent fusionner en blocs de plus gros volume où le processus de dénaturation protéique s'étend à la totalité du cytoplasme qui devient alors uniformément hyalin et acidophile.

Ultérieurement, la destruction des cellules dégénérées conduit à la libération, dans la lumière du tube urinaire, de granules et de blocs hyalins qui forment, en se moulant sur la lumière du tube, des cylindres urinaires - *cylindres granuleux ou cylindres hyalins* - qui, retrouvés lors de l'examen cytologique des urines - on parle alors de *cylindrurie* - signent l'évolution des lésions dégénératives de l'épithélium rénal.

Ces lésions peuvent être moins brutales et limitées: les cellules atteintes survivent alors quelque temps avec une ou quelques granulations hyalines intracytoplasmiques. C'est le cas dans certaines intoxications lentes parmi lesquelles l'intoxication éthylique au cours de laquelle des hépatocytes sont trouvés porteurs de « corps hyalins de *Mallory* ».

- d. Evolution :** Vers la mort plus ou moins brutale des cellules atteintes.

D. Dégénérescence graisseuse

La dégénérescence graisseuse est caractérisée par l'accumulation d'enclaves de triglycérides dans le cytoplasme des cellules atteintes. L'origine de ces lipides est multiple et complexe :

- Mauvaise utilisation des lipides par une cellule qui est normalement chargée de les utiliser (c'est surtout le cas des hépatocytes)
- Libération intra-cytoplasmique de lipides de constitution à partir des structures cellulaires, notamment de membranes dégradées.

a. Localisations : Hépatocytes, néphrocytes, fibre myocardique.

b. Aspect macroscopique des organes atteints : Les organes atteints sont franchement décolorés, souvent marbrés de taches jaunâtres. Leur consistance est modifiée et le parenchyme devient fragile et friable.

c. Aspect en microscopie: des enclaves lipidiques apparaissent dans le cytoplasme. Pour l'hépatocyte, en fonction de la taille et de l'abondance de ces enclaves, l'aspect morphologique varie considérablement :

- hépatocytes contenant quelques enclaves sans modification de l'architecture générale de la cellule,
- hépatocytes dont le cytoplasme est creusé de multiples enclaves et qui prennent un aspect "spongieux",
- hépatocytes dont le cytoplasme est creusé d'une enclave très volumineuse qui repousse et écrase le noyau en périphérie de la cellule.

d. Evolution : les authentiques lésions de dégénérescence graisseuse sont a considérés comme graves, significatives de profonds troubles du métabolisme cellulaire, irréversibles et débouchant à plus ou moins court terme sur la mort des cellules atteintes.

E. Dégénérescence glycogénique

Des lésions de **dégénérescence glycogénique** sont décrites par certains auteurs: elles sont caractérisées par l'accumulation intracytoplasmique de blocs volumineux de glycogène avec dissociation et altération des organites intracytoplasmiques habituels.

6.3.5 Evolution et conséquences des lésions dégénératives

Seule la tuméfaction trouble est réputée réversible, toutes les autres formes de dégénérescence étant irréversibles et débouchant à plus ou moins court terme sur la mort des cellules atteintes.

Les conséquences générales varient:

- selon la quantité des cellules simultanément atteintes,
- selon la durée du phénomène dégénératif,
- selon le caractère vital ou non de l'organe atteint (myocarde, système nerveux central),
- selon les possibilités de régénération des cellules détruites (cellules épithéliales versus neurones....).

6.4 Nécrose cellulaire

6.4.1 Définition

La nécrose précédée ou non d'une phase de dégénérescence cellulaire, elle se traduit par une destruction générale et quasiment simultanée du corps cellulaire. La destruction du corps cellulaire est alors souvent responsable du déclenchement local d'une réaction inflammatoire qui tend à augmenter les destructions cellulaires et tissulaires et à susciter une réaction inflammatoire au moins locale par libération et activation d'enzymes, d'autres protéines et de diverses substances capable d'activer des médiateurs de l'inflammation.

NB : Nécrose ou Apoptose sont, par définition, des phénomènes **qui surviennent dans un organisme vivant**; cette importante précision écarte du champ des modifications pathologiques les **altérations cadavériques** qui surviennent après la mort d'un individu :

- les phénomènes d'autolyse causés par la libération et l'activation des enzymes lytiques présentes dans les lysosomes des cellules mortes,
- les phénomènes de putréfaction liés au déversement d'enzymes histolytiques par les bactéries pullulant dans les tissus mortifiés :

6.4.2 Morphologie des lésions de nécrose cellulaire

A. Les lésions nucléaires : caractéristiques de la nécrose cellulaire peuvent succéder à celles de la phase de dégénérescence cellulaire ou peuvent survenir directement en cas d'agression brutale entraînant la mort cellulaire immédiate. On décrit :

- **Pycnose** : condensation avec rétraction du noyau et agglutination des amas chromatiniens contre la membrane nucléaire. Le noyau est petit, dense et irrégulier.
- La **caryorrhexie** : correspond à la rupture de la membrane nucléaire et la dislocation d'un noyau pycnotique en volumineuses masses de chromatine.
- La **caryolyse** : correspond à la dissociation d'un noyau initialement normal ou pycnotique en fines poussières de chromatine.
- Le **noyau peut enfin disparaître totalement** du cytoplasme.

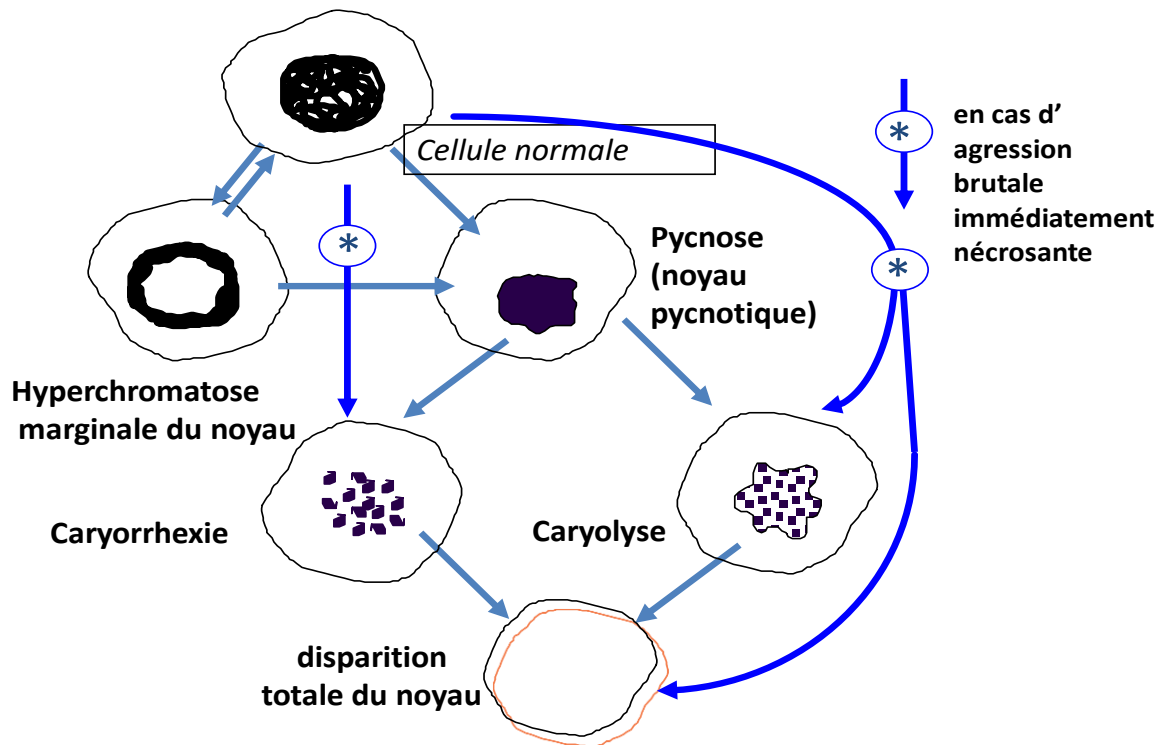


Figure 38 : Les principales modifications nucléaires lors de nécrose cellulaire

B. Les lésions cytoplasmiques

Le cytoplasme de la cellule nécrosée est habituellement hyperacidophile (éosinophile), par diminution de l'ARN cytoplasmique (responsable de la basophilie cytoplasmique) et par augmentation de la liaison de l'éosine aux protéines cytoplasmiques dénaturées. Il peut être homogène ou vacuolaire (par digestion enzymatique des organites). Une évolution possible de la nécrose est la calcification dystrophique.

6.4.3 Expression tissulaire

L'expression morphologique de lésions de nécrose cellulaire étendue de façon uniforme à une masse tissulaire varie assez considérablement avec :

- la nature même du tissu lésé,
- l'étiologie et la pathogénie du phénomène nécrotique,
- l'âge de la lésion nécrotique.

L'étude morphologique macroscopique et microscopique des lésions tissulaires nécrotiques permet de reconnaître différents types de nécrose.

A. Nécrose de coagulation

La nécrose de coagulation est une forme de nécrose qui survient en général brutalement. Dans cette forme de nécrose, **la dénaturation brutale des protéines cytoplasmiques par acidose** provoque l'inactivation des enzymes lysosomiales et limite la protéolyse de la cellule (l'autoprotéolyse est suspendue et les protéines coagulées sont conservées). L'architecture générale du tissu est conservée.

Macroscopiquement : le tissu atteint est plus pâle, plus sec et plus ferme que le tissu normal, sauf l'encéphale. Parfois, des hémorragies sont associées à la nécrose en raison de lésions vasculaires plus ou moins étendues.

Si le territoire de nécrose de coagulation est très bien délimité, correspond au territoire d'irrigation d'une artériole et survient dans un organe à l'irrigation terminale, il s'agit **d'un infarctus**.

On appelle **gangrène sèche** une lésion de nécrose de coagulation d'une extrémité (oreille, membre, queue) ; elle est presque toujours d'origine ischémique.

Microscopiquement : les cellules qui sont le siège d'une nécrose de coagulation sont souvent distordues, écrasées, et présentent un aspect homogène et opaque en raison de la coagulation des protéines du cytoplasme, les limites cellulaires restent visibles bien que les détails cellulaires soient absents.

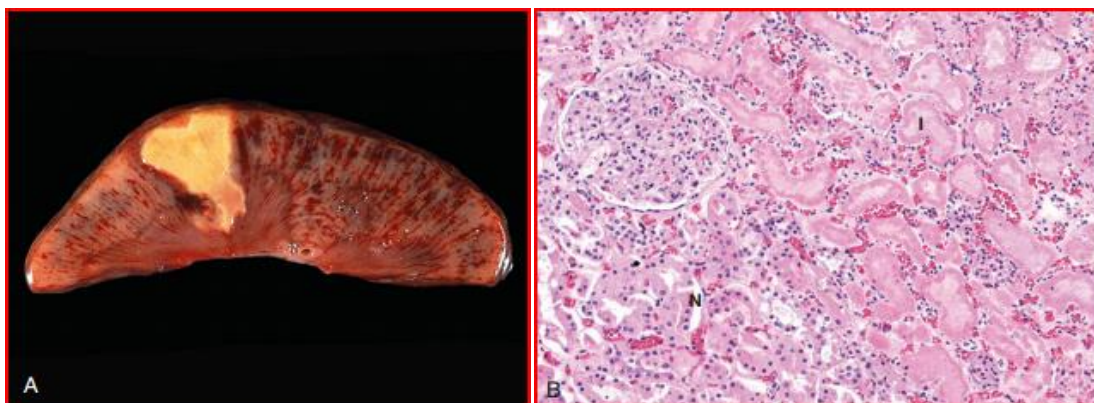


Figure 39 : Nécrose de coagulation.

- A, Un infarctus rénal en forme triangulaire (jaune) avec la préservation des contours.
B, Vue microscopique du bord de l'infarctus, avec rein normal (N) et cellules nécrotiques dans l'infarctus (I). Les cellules nécrotiques présentent des contours préservés avec perte de noyaux.

Les causes les plus fréquentes de la nécrose de coagulation sont :

- les toxines bactériennes,
- les foyers de réplication virale,
- les processus d'infarctus et d'infarcissement.

B. Nécrose de désintégration

La lésion peut survenir d'emblée (traumatisme, infections bactériennes et fongiques...) ou faire suite à la nécrose de coagulation (ex : nécrobacillose).

Au cours de la nécrose de désintégration, l'activité des enzymes lysosomiales subsiste et provoque la désintégration des constituants cellulaires.

Macroscopiquement : le tissu est plus pâle, plus humide et plus mou que le tissu normal.

On appelle **gangrène humide** une lésion de nécrose de désintégration d'une extrémité (membres...), elle correspond généralement à l'effet d'une surinfection bactérienne et de l'inflammation suppurée secondaire, venues compliquer une lésion de gangrène sèche.

Microscopiquement: à l'inverse de la nécrose de coagulation, le tissu nécrosé perd totalement sa structure topographique; histologiquement, le territoire nécrotique se présente comme une plage amorphe, acidophile, dans laquelle s'observent des débris nucléaires très basophiles nommés "corps tingibles".

C. Nécrose de liquéfaction

Lorsque la digestion enzymatique domine, comme dans les infections à pyogènes. Elle correspond à une perte totale de l'architecture tissulaire.

Ce type de nécrose se rencontre dans les organes internes, moins exposés à l'action des germes et souvent riches en lipides (cerveau, foie). Elle est due à l'arrêt de la circulation locale, provoquée par diverses causes (embolie, thrombus...).

L'encéphale et la moelle épinière, lors de lésions anoxiques ou toxiques graves, subissent un processus de dissolution focale appelé **malacie**.

La dissolution enzymatique rapide de la cellule entraîne sa destruction totale, membrane et contenu, elle se rencontre lors d'infection bactérienne, lorsque du pus se forme, en raison de la libération d'enzymes protéolytiques.

D. Cas particuliers : quelques tissus, en raison de la constitution et/ou du développement de leurs éléments cellulaires présentent des aspects particuliers de lésions nécrotiques :

❖ **Nécrose de coagulation de la fibre musculaire striée = Nécrose de ZENKER**

Ce type de lésion est fréquent en médecine vétérinaire.

a. Localisations : les lésions sont essentiellement observées au niveau des muscles.

b. Aspect macroscopique :

- les parties atteintes sont décolorées, jaune pâle, grisâtre ou gris rosé rappelant la chair de poisson (couleur saumonée).
- le muscle est tuméfié par les infiltrations exsudatives, par les ecchymoses (hémorragies dues à la rupture des fibres musculaires). Le tissu devient friable, il manque d'élasticité et les parties atteintes deviennent non contractiles.

c. Aspect en microscopie : on observe une perte de la structure transversale des fibres musculaires, puis de la structure longitudinale, le contenu de la fibre se transforme en une masse homogène, réfringente, anhiste, fortement éosinophile, il y a en fait, une coagulation en bloc de la substance contractile.

d. Etiologie : elle est attribuée essentiellement aux carences en vitamine E, en Sélénium et Magnésium ; aux phénomènes anoxiques ; aux excès en minéralo-corticoïdes et à l'hyper-histaminémie.

La nécrose de ZENCKER est observée dans :

- La myopathie-myoglobinurique et le tétanos du cheval,
- La fièvre vitulaire de la vache,
- La myopathie-dyspnée du veau,
- La maladie du « raide » de l'agneau.

❖ **La nécrose de caséification** représente une forme particulière de nécrose de désintégration ; le produit de cette nécrose est très riche en graisses et prend un aspect de « fromage mou » ou caséum - ce type de nécrose est par exemple associé à l'évolution des tuberculoses animales.

❖ La nécrose du tissu adipeux = la cytotéatonecrose

Elle représente la nécrose enzymatique de la graisse. C'est la dégradation des triglycérides au sein même des adipocytes.

Le tissu adipeux et en particulier celui de la cavité abdominale peut subir des phénomènes de nécrose étendue, notamment sous l'action d'enzymes lipolytiques d'origine pancréatique (en cas de pancréatite nécrosante par exemple) ou d'origine bactérienne.

Cette lésion est souvent observée dans le tissu adipeux sous-cutané lors de traumatisme.

Macroscopiquement

Lors de cytotéatonecrose le tissu adipeux apparaît parsemé de taches blanchâtres dont l'aspect évoque celui de "taches de bougie". Lors de cytotéatonecrose plus étendue, en particulier du tissu adipeux abdominal et pelvien des bovins, le tissu prend un aspect induré et friable. Cette modification de texture vient de la transformation des graisses par les enzymes et notamment de leur saponification; si le processus s'étend et dure, des phénomènes de calcification du tissu adipeux nécrosé et une réaction inflammatoire sclérosante suscitée par la présence de graisses et de savons majorient l'induration tissulaire.

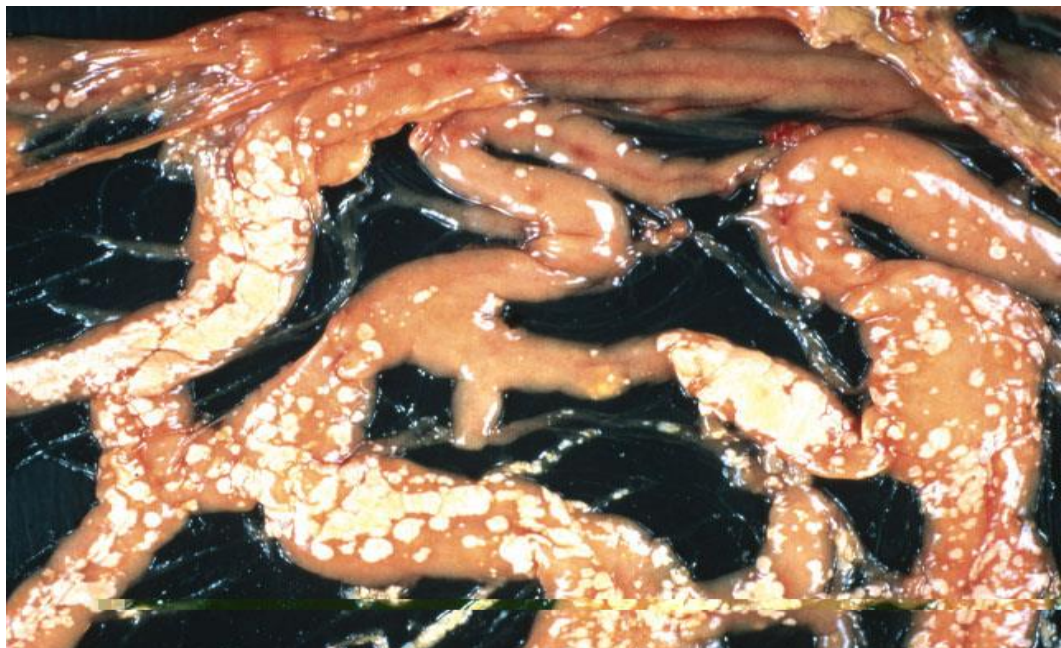


Figure 40 : lésions “ en taches de bougie ” de cytotéatonecrose sur la graisse épiploïque d’un chien (Crespeau, 2011).

Microscopiquement : On retrouve quelques adipocytes plus ou moins abimés dans une masse amorphe au sein de laquelle existent de petites cavités fusiformes optiquement vides (contours de cristaux d'acides gras cristallisés éliminés par les différents bains de solvants utilisés lors de la préparation technique de la coupe). Des plages bleutées de dépôts de sels de calcium sont observées dans les zones amorphes. Enfin cette forme particulière de nécrose s'accompagne d'une mobilisation de cellules macrophagiques qui développent une véritable réaction "à corps étrangers" vis-à-vis des savons et acides gras; on observe ainsi des macrophages activés et des cellules géantes "à corps étrangers" dont les multiples noyaux sont dispersés au hasard dans le cytoplasme.

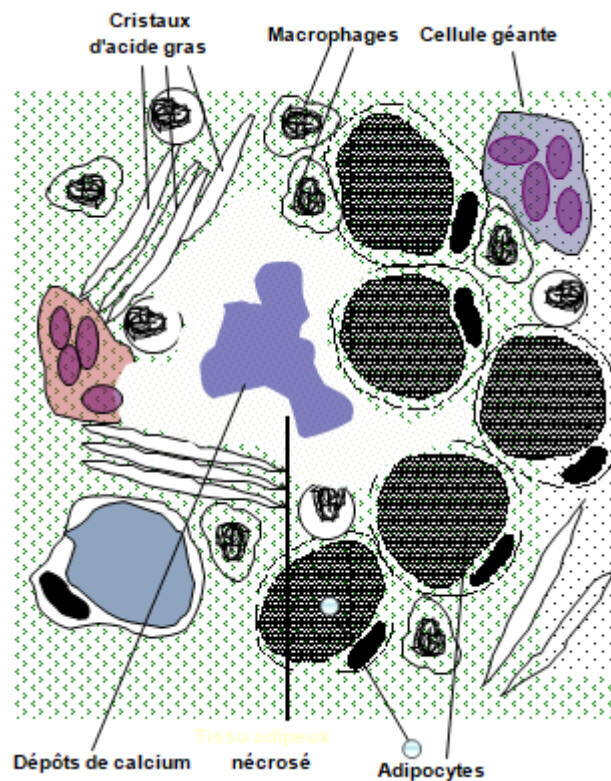


Figure 41: Aspect microscopique de la nécrose du tissu adipeux : Cytostéatonecrose

6.4.4 Évolution des lésions de nécrose

Le plus souvent, la constitution d'un foyer de nécrose déclenche **une réaction inflammatoire locale** et le remplacement du tissu nécrosé par un tissu conjonctif néoformé : **cicatrisation**. Plus rarement, la nécrose est suivie par la régénération du tissu détruit, conduisant à un retour à l'état antérieur. Ex.: muscle, épiderme, foie dans certains cas.

L'évolution des lésions nécrotiques dépend évidemment de leur situation superficielle ou profonde. Trois évolutions sont possibles:

- **La persistance du foyer de nécrose** : le foyer de nécrose demeure en place entouré par **une coque fibreuse** d'origine inflammatoire (« enkystement » ou **séquestration** : formation d'un séquestre nécrotique). Le foyer nécrotique subit parfois **une calcification** secondaire en raison de la très grande affinité du calcium pour les tissus nécrosés. La calcification dystrophique donnera au foyer nécrotique une consistance très ferme, une couleur blanche et un aspect granuleux.
- **L'élimination du foyer de nécrose** : le tissu nécrosé est éliminé par les voies naturelles (vers l'extérieur pour les lésions cutanées, les bronches pour les lésions pulmonaires...). Il en résulte l'apparition d'une **perte de substance** (cavité, ulcère). Dans le cas d'une nécrose affectant les extrémités (ex. gangrènes), l'élimination du tissu nécrotique peut aboutir à la perte de tout ou une partie d'un membre.
- **La disparition du foyer de nécrose** : phagocytose macrophagique des débris nécrotiques, suivie de **cicatrisation ou de régénération** selon l'organe et l'extension de la lésion.

Pour les lésions nécrotiques superficielles, tégumentaires ou muqueuses, les tissus mortifiés sont naturellement éliminés vers le milieu extérieur et la zone nécrotique est directement soumise aux contaminations de ce milieu; le foyer nécrotique va évoluer vers l'extension ou vers la réparation par un phénomène complexe (le phénomène cicatriciel).

Les foyers parenchymateux profonds connaissent une évolution variable dont l'issue la plus fréquente est également la cicatrisation après résorption macrophagique et élimination des tissus mortifiés.

A. Nécroses profondes, parenchymateuses

Les trois évolutions décrites peuvent survenir :

- **La réparation par cicatrisation** avec constitution d'une cicatrice fibreuse plus ou moins étendue et mutilante. La cicatrisation correspond à la terminaison du processus.
- **La séquestration** ou « enkystement » du foyer de nécrose avec constitution d'une coque scléreuse périphérique associée parfois à une calcification du tissu nécrosé.

- **L'élimination du tissu nécrosé.** Ex. : ouverture de la lésion dans la lumière d'une bronche. L'élimination aboutit à la constitution d'une perte de substance ou caverne creusée dans le parenchyme pulmonaire.

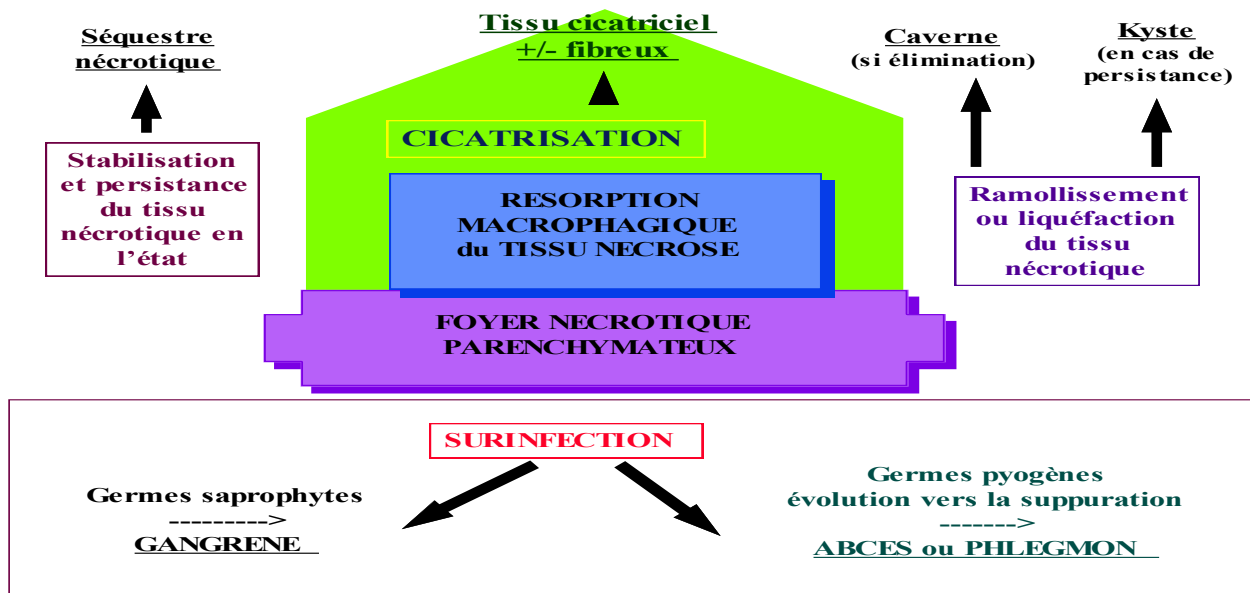


Figure 42 : Évolution des nécroses

B. Nécroses superficielles, tégumentaires et des muqueuses

L'apparition d'un foyer de nécrose de la peau et des muqueuses s'accompagne généralement de l'élimination du tissu nécrosé et de la constitution d'une perte de substance.

La dénomination varie selon l'étendue, la profondeur et l'évolution de la perte de substance :

- **Erosion** : perte de substance superficielle évoluant rapidement vers la régénération (ex : aphte au cours de la fièvre aphteuse),
- **Exulcération** : perte de substance plus profonde et de régénération plus lente,
- **Ulcération - ulcères** : perte de substance plus profonde et sans tendance à la régénération, mais avec cicatrisation (fibrose).

Une autre évolution possible est la persistance du tissu nécrosé :

- **Escarrification** : persistance du tissu nécrosé qui se dessèche, se rétracte par déshydratation et se sépare progressivement des tissus sains. Le tissu nécrosé constitue **une escarre**. L'escarre se rencontre généralement lors de nécrose ischémique de la peau.

La figure suivante montre l'aspect topographique des lésions développées sur une muqueuse ou un tégument et leur appellation en fonction de leur profondeur ou de la persistance éventuelle du tissu nécrotique dans la cavité ulcéreuse.

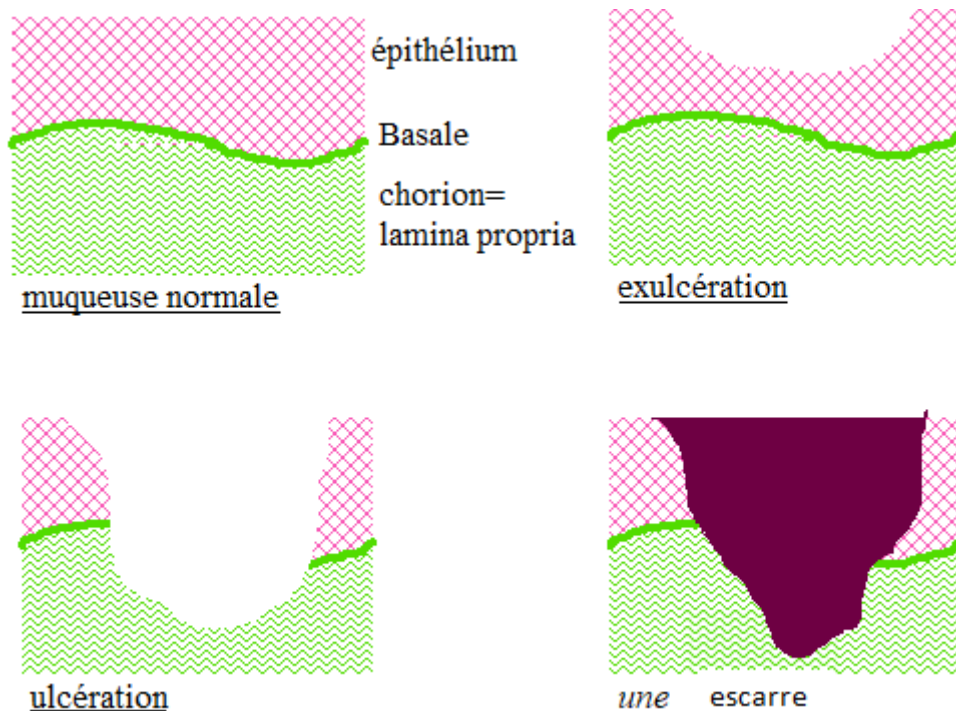


Figure 43: Nécroses superficielles (Crespeau, 2011)

Pour les ulcères:

- Le terme de **torpide** s'applique à un ulcère d'évolution lente, chronique, sans tendance à l'aggravation ni à la guérison; le développement de réactions cicatricielles au fond de la cavité ulcéreuse donne naissance à un tissu fibreux qui occupe le fond de l'ulcère (ulcère calleux) et donne à la lésion un aspect cratériforme,
- Le terme de **phagédénique** (du grec *phagedaina*: faim dévorante, - qui ronge les chairs) s'applique à un ulcère d'évolution rapide, destructrice, pour lequel les réactions cicatricielles se développent plus lentement que l'extension des lésions nécrotiques: ce type d'ulcère, lorsqu'il concerne la paroi d'un organe cavitaire (estomac, intestin...) a tendance à évoluer vers la perforation,

- Le terme d'ulcère "à bords sous-minés" s'applique à un ulcère s'étendant horizontalement dans la sous-muqueuse en creusant sous la muqueuse.

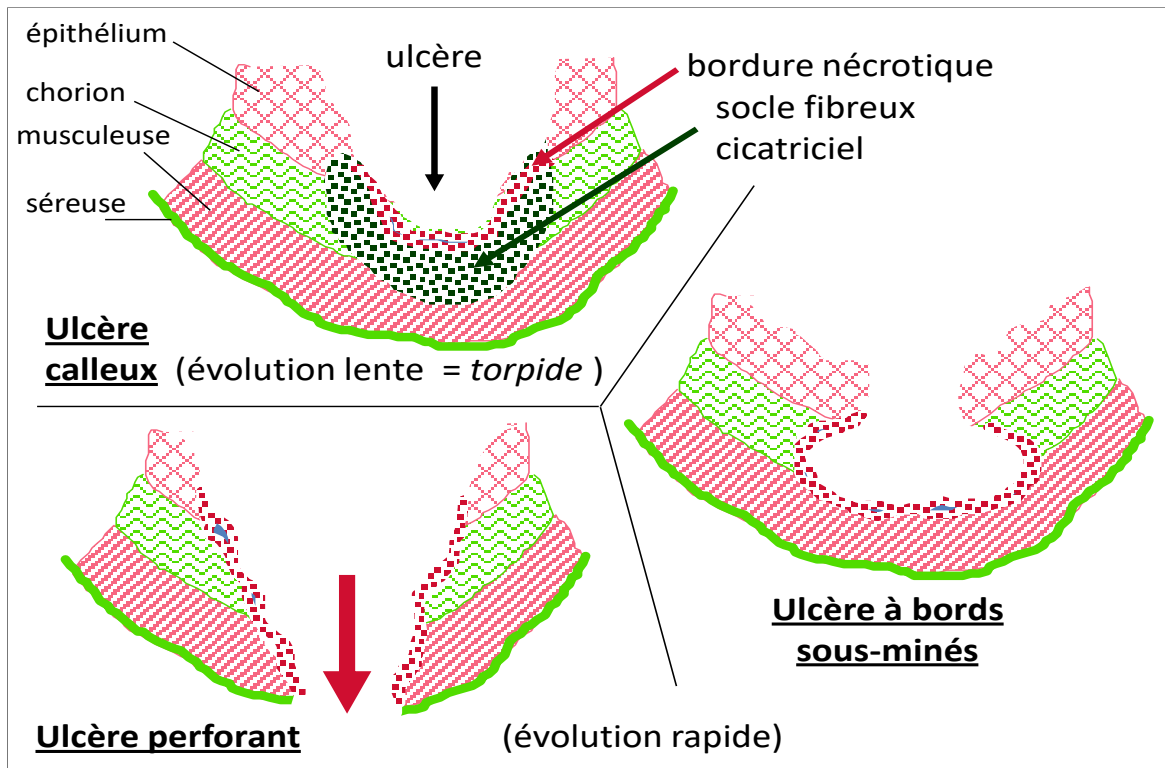


Figure 44 : les ulcères (Crespeau, 2011)

6.4.5 Conséquences des lésions de nécrose

La nécrose d'un grand nombre de cellules et/ou de cellules dont la fonction est vitale pourra entraîner la mort de l'individu.

Quand elle n'est pas mortelle, la nécrose d'un certain nombre de cellules d'un tissu entraîne un **déficit fonctionnel** plus au moins grave.

A. Conséquences fonctionnelles et vitales

La sévérité des conséquences fonctionnelles et vitales est fonction:

- de l'étendue des lésions nécrotiques ;
- du caractère plus ou moins vital de l'organe ou du tissu atteint ;
- des possibilités de régénération ou de cicatrisation des tissus lésés ;
- d'éventuels phénomènes surajoutés (surinfection....).

B. Conséquences humorales

Les phénomènes de nécrose parenchymateuse sont à l'origine de la libération d'enzymes qui diffusent dans le torrent sanguin: le dosage plasmatique de certaines activités enzymatiques est un bon témoin biologique de l'évolution de phénomènes nécrotiques parenchymateux profonds difficiles à caractériser autrement (Tableau 4).

Tableau 4 : Enzymes dont le taux plasmatique augmente au cours de l'évolution des lésions nécrotiques

Nom de l'enzyme	Abréviation	parenchyme ou organe concernés
Alaline- Amino- Transférase	ALAT	Foie
Aspartate-amino- transférase	ASAT	Foie, myocarde, muscle squelettique
Créatine-Phospho-Kinase	CPK	myocarde, muscle squelettique
Lactate Déshydrogénase	LDH	Signification variable selon les iso-enzymes identifiées

6.5 Apoptose

6.5.1 Définition

C'est la mort programmée, véritable « suicide » de la cellule, est un **phénomène physiologique** qui survient à un stade précis de la maturation terminale d'une cellule. Elle est amorcée de l'intérieur de la cellule qui est détruite selon un processus « ordonné » qui, contrairement à la nécrose, ne suscite pas ou peu de réaction inflammatoire.

6.5.2 Circonstances d'apparition

L'apoptose est un phénomène encore plus fréquent que la nécrose : elle survient dans des circonstances naturelles mais peut aussi être provoquée ou exacerbée par des événements pathologiques.

A. Apoptose physiologique

- **la destruction programmée des cellules au cours de l'embryogénèse** (période d'implantation, d'organogénèse, phénomènes d'involution au cours du développement) ;
- **l'involution cellulaire ou tissulaire hormono-dépendante** (menstruation, atrophie folliculaire dans l'ovaire, régression mammaire au tarissement, atrophie prostatique après castration) ;
- **la délétion cellulaire des populations cellulaires intermitotiques à renouvellement permanent** (cellules épithéliales intestinales par exemple) ;
- **la mort des cellules immunitaires** : lymphocytes B et T sous l'action de cytokines, déplétion des lymphocytes T dans le thymus.

B. Apoptose pathologique

- **la mort cellulaire dans les tissus tumoraux** (permanente ou en phase de régression tumorale) ;
- **l'atrophie pathologique des organes, tissus et cellules hormono-dépendants** (**atrophie** des organes génitaux et glandes annexes après castration ...) ;
- **l'atrophie pathologique des organes ou tissus comprimés** ;
- **la mort de cellules induite par les lymphocytes T cytotoxiques** (rejet des greffes, réaction du greffon contre l'hôte = G.V.H.) ;
- **la mort cellulaire viro-induite lors de certaines infections virales** (hépatites virales par exemple) ;
- **la mort cellulaire provoquée par différentes agressions peu intenses** (génératrices de nécrose si appliquées plus intensément: chaleur, radiations, hypoxie, différents toxiques et médicaments...).

6.5.3 Morphologie de l'apoptose

- **Perte de contact cellulaire** : isolement de la cellule.
- **Condensation cellulaire** : rétraction et atrophie de la cellule, densification du cytoplasme, organites normaux mais compactés, tassés les uns contre les autres.
- **Condensation de la chromatine** : Agrégation de la chromatine en périphérie du noyau, le noyau peut se fragmenter en un ou plusieurs fragments.

- **Formation de corps apoptotiques** : bourgeonnement de la cellule, suivi de fragmentation en corps apoptotiques formés de membrane cytoplasmique entourant du cytoplasme avec une petite quantité d'organites et éventuellement un ou plusieurs fragments nucléaires.
- **Phagocytose des corps apoptotiques** par les cellules parenchymateuses adjacentes ou par des macrophages. Dégradation des corps apoptotiques dans les lysosomes, puis migration ou prolifération de la cellule adjacente pour occuper l'espace laissé vacant.

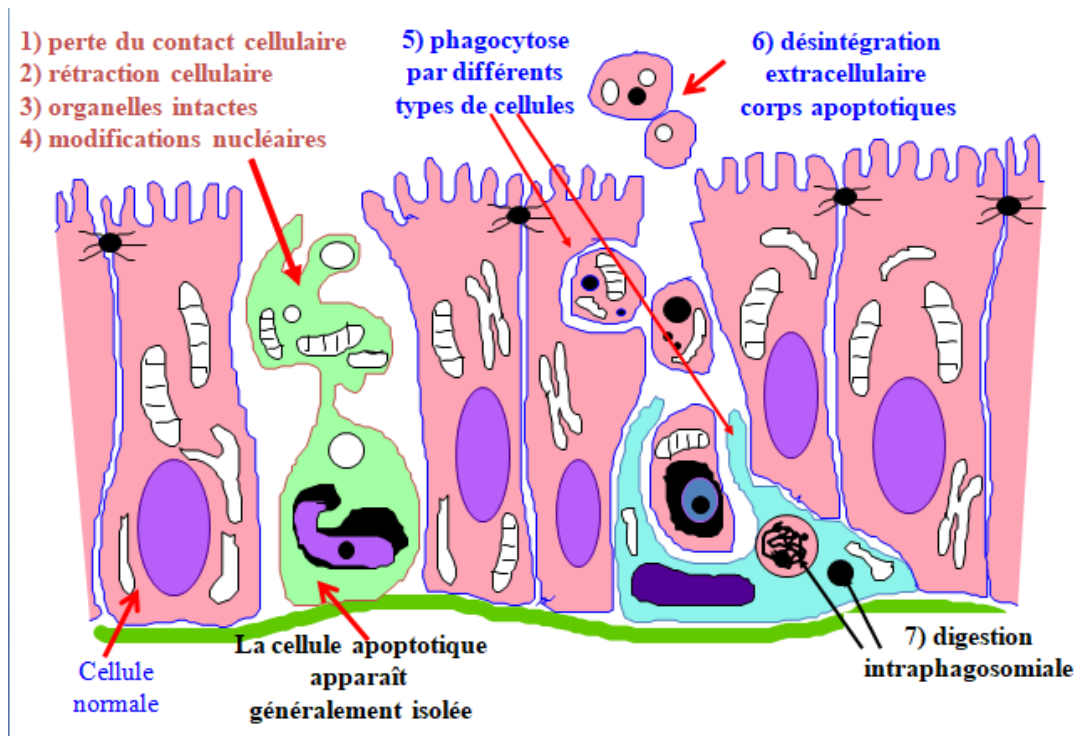


Figure 45 : Evénements ultra structuraux au cours de l'apoptose

Tableau 5 : Modifications morphologiques au cours de la nécrose et l'apoptose

	Nécrose	Apoptose
Taille de la cellule	Augmentée (tuméfaction)	Réduite (rétraction)
Noyau	Pycnose-> Caryorrhexie-> Caryolyse	Fragmentation en oligonucléosomes
Membrane plasmatique	Rompue	Intacte. Modification de l'orientation des lipides
Constituants cellulaires	Dénaturation, digestion enzymatique, et/ou déversement	Intacts. Libérés dans les corps apoptotiques
Inflammation adjacente	Fréquente	Absente
Circonstances d'apparition	Toujours pathologique	Souvent physiologique. Parfois pathologique, surtout si lésions de l'ADN.

