

2 Troubles de la multiplication cellulaire

Rappel : Les différents types de cellules d'un organisme animal

En période d'embryogenèse toutes les cellules ont la capacité de se diviser, elles sont dites **intermitotiques** ; après cette période, l'organisme animal est constitué de différents types de cellules:

- Cellules intermitotiques (cellules labiles)

Sujettes à des divisions régulières et cycliques, il existe un **blastème** pour chaque population de cellules intermitotiques. *Ex. : les épithéliums de surface* (épiderme, épithélium gastro- intestinal, l'endomètre, l'urothélium vésical), *les canaux excréteurs des glandes exocrines* (canaux excréteurs salivaires), *la moelle osseuse hématopoïétique*.....

- Cellules post-mitotiques

- **Cellules quiescentes (stables)**: divisions non régulières mais possibles en fonction des besoins. Les cellules stables sont représentées par *les cellules parenchymateuses* de la majorité des organes (foie : hépatocytes ; rein : néphrocytes; pancréas: cellules parenchymateuses).
- **Cellules permanentes**: impossibilité définitive de la mitose. Ces cellules sont représentées par *les neurones, les fibres musculaires striées squelettiques et les cardiomycocytes*.

Les troubles de la multiplication cellulaire peuvent concerter tous les types cellulaires en période d'embryogénèse et principalement les populations de cellules intermitotiques en période post-embryogénétique.

2.1 Anomalies quantitatives

2.1.1 Troubles par défaut

2.1.1.1 Définitions et nomenclature

Les termes employés varient selon que l'anomalie apparaît en période embryogénétique ou après, et selon que le trouble est absolu ou relatif:

- Période d'embryogénèse

- **Agénésie** : l'organe ou le tissu correspondant sont totalement absents.
- **Hypogénésie**: l'organe formé ou le tissu est moins développé que l'organe ou tissu normaux.

- Période post-embryogénétique

- **Hypoplasie**, est consécutive à la diminution de l'activité mitotique d'un tissu durant la vie de l'individu.
- **Aplasie**, terme ultime de l'hypoplasie, correspond à l'absence complète d'activité mitotique.

Les lésions ont pour origine :

- Soit une **destruction de toutes les cellules souches**, le facteur détruit l'ensemble du blastème y compris les cellules au repos. La lésion conduit, de ce fait, le plus souvent à une **aplasie irréversible**.
- Soit une **destruction des cellules en multiplication**. Selon l'importance du phénomène, on observe une hypoplasie ou une aplasie. La lésion est cependant le plus souvent **réversible**.

2.1.1.2 Conditions d'apparition

- En période d'embryogénèse

- **Apparition spontanée:** hypogénésie congénitale d'un organe (rein par exemple),
- **Apparition consécutive à une maladie infectieuse, en général virale:**
 - hypogénésie ou agénésie cérébelleuse lors d'infection du veau *in utero*, vers les 130-140èmes jours, par le virus de la maladie des muqueuses des bovins (figure 7).
 - hypogénésie cérébelleuse lors d'infection *in utero* du chaton par le parvovirus félin (figure 8)
- **Apparition consécutive à une intoxication,**
- **Apparition consécutive à une irradiation....**



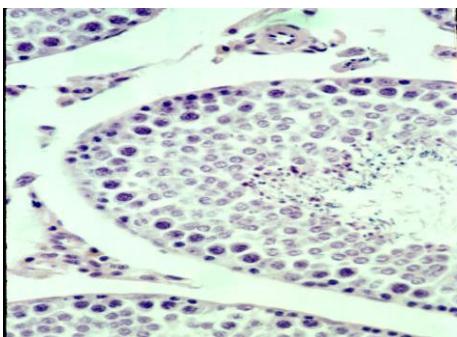
Figure 7 : hypogénésie cérébelleuse du veau



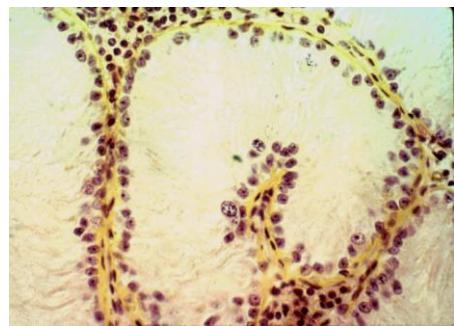
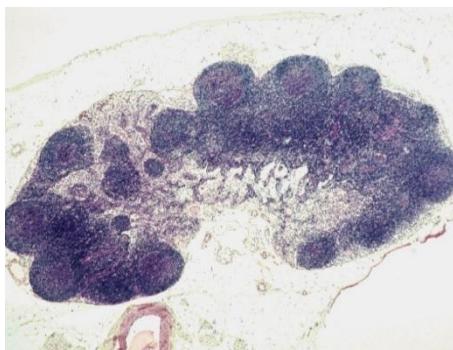
Figure 8 : hypogénésie cérébelleuse du chaton

- En période post embryogénétique

- **Apparition spontanée:** hypoplasie acquise (hypoplasie pancréatique du jeune chien),
- **Hypoplasies séniles:** de nombreuses lignées cellulaires subissent une régression naturelle, non pathologique avec le vieillissement (cellules germinales, cellules lymphoïdes).
- **Apparition consécutive à une anomalie ou à une modification des conditions physiques:** hypoplasie des cellules germinales des testicules cryptorchides maintenus à une température anormalement élevée (figure 9).
- **Apparition consécutive à une maladie infectieuse,** en général virale: hypoplasie ou aplasie hématopoïétique chez le chat lors d'infection par le virus leucémogène félin (FeLV).
- **Apparition consécutive à une intoxication:** le contexte le plus fréquemment rencontré en pathologie vétérinaire est celui de la **chimiothérapie anticancéreuse** qui fait appel à différentes drogues antimitotiques qui font courir au patient le risque d'aplasie hématopoïétique partielle ou totale souvent fatale (aplasie érythroblastique --> anémie arégénérative, myéloblastique--> leucopénie, mégacaryocytaire --->thrombopénie) (figure 10).
- **Apparition consécutive à une irradiation thérapeutique ou accidentelle.**



Tubes séminifères normaux

Tubes séminifères hypoplasiques,
réduits à leurs population sertolienne.**Figure 9 :** hypoplasie des cellules germinales des testicules cryptorchides**Ganglion lymphatique - normal** à gauche
(riche garniture folliculaire)**Ganglion hypoplasique** (intoxication par de l'adriamycine) à droite - le tissu lymphoïde est réduit à deux nodules résiduels non folliculaires.**Figure 10 :** hypoplasie ganglionnaire lors de chimiothérapie

2.1.1.3 Morphologie

- Très variable avec les causes et les tissus concernés: diminution généralement harmonieuse de la taille de l'organe, régression du tissu concerné et occupation éventuelle du volume tissulaire par du tissu conjonctif adipeux ou fibreux (cas des moelles hématopoïétiques hypo ou aplasiques).

- L'hypoplasie peut, ne concerter qu'une des populations cellulaires constituant un organe ou tissu: c'est par exemple le cas lors ***d'hypoplasie testiculaire*** (testicule cryptorchide ou testicule sénile) la population sertolienne restant présente alors que les cellules germinales ont régressé ou disparu.

2.1.1.4 Conséquences

Les lésions hypo et aplasiques entraînent toujours une diminution des capacités fonctionnelles de l'organe ou du tissu.

La disparition de certains tissus peut être gravissime: les aplasies hématopoïétiques sont souvent mortelles en raison des risques infectieux, hémorragiques, asphyxiques qu'elles font courir à l'organisme atteint.

2.1.2 Troubles par excès : l'Hyperplasie

2.1.2.1 Définition

Augmentation du volume d'un tissu ou d'un organe par augmentation du nombre de ces cellules. L'hyperplasie résulte d'une augmentation de l'activité mitotique des cellules. La lésion est soit diffuse, soit localisée à un territoire tissulaire déterminé.

N.B.: *l'hypertrophie d'un organe ou d'un tissu est souvent le résultat de l'association d'une hypertrophie cellulaire (augmentation de la taille des cellules) et d'une hyperplasie (augmentation du nombre des cellules).*

L'hyperplasie survient :

- Soit dans les tissus à renouvellement régulier,
- Soit dans les tissus formés de cellules post-mitotiques réversibles.

2.1.2.2 Circonstances d'apparition

- **Hyperplasies physiologiques:** par stimulation exagérée et prolongée de l'activité ou du métabolisme cellulaire.

- Hyperplasie mammaire au cours de la lactation
- Hyperplasie du myomètre pendant la gestation....
- Hyperplasie des cellules lymphoïdes lors de stimulation antigénique.

- **Hyperplasies compensatrice :** phénomène de compensation d'un déficit fonctionnel.

- Hyperplasie hépatocellulaire après hépatectomie partielle.
- Hyperplasie néphrocytaire après néphrectomie unilatérale
- Polyglobulie d'altitude ou polyglobulie consécutive à une insuffisance respiratoire chronique responsable d'hypoxie durable,

- **Hyperplasies consécutives à une stimulation hormonale:**

- Hyperplasie de l'endomètre lors d'hyperestrogénisme,
- Hyperplasie des thyrocytes lors d'hyperthyroïdie,

- **Hyperplasie d'origine inflammatoire:**

- Hyperplasie des fibroblastes ou **fibroplasie** accompagnant les inflammations chroniques,
- Hyperplasie épidermique responsable d'une hyperacanthose dans les dermites chroniques,

- **Hyperplasie consécutive à une infection virale**

- Infection par des poxvirus (Ex. : variole aviaire, avec hyperplasie des kératinocytes infectés),

- **Hyperplasies toxiques:** apparition de lésions hyperplasiques hépatocytaires ou rénales lors d'administration de certaines substances médicamenteuses ou non (la recherche systématique de telles modifications fait partie de l'évaluation de la toxicité des molécules médicamenteuses par exemple).

- **Hyperplasies séniles:** lésions hyperplasiques hépatiques et autres associées au vieillissement.

2.1.2.3 Morphologie

L'hyperplasie peut aboutir à un développement harmonieux de l'organe concerné. Mais dans certains cas, le processus hyperplasique s'accompagne d'anomalies morphologiques:

- **Foyers d'hyperplasie hépatique** apparaissant chez les chiens âgés (figure 11): l'organe présente des foyers nodulaires plus ou moins saillants, parfois jaunâtres en raison d'une surcharge lipidique des hépatocytes qui le constituent.

Histologiquement, ces foyers sont d'architecture trabéculaire et vasculaire anormale et les hépatocytes sont souvent de taille hétérogène (anisocytose) ou ont des noyaux de taille variable (anisocaryose).

- **Hyperplasie endométriale kystique** observée lors d'hyperfolliculinisme: la multiplication des cellules endométriales s'accompagne d'anomalies des glandes utérines qui deviennent kystiques (figure 12).



Figure 11 : hyperplasie nodulaire de glande surrénale, du foie et de la rate chez un chien âgé

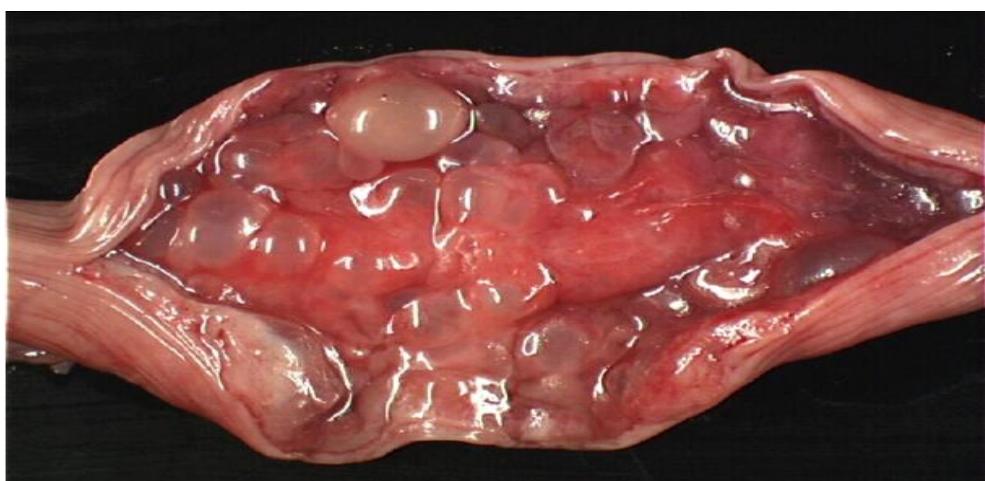


Figure 12 : Utérus de chienne atteinte d'hyperplasie glandulo-kystique ouvert

2.1.2.4 Conséquences

- Les conséquences fonctionnelles de l'hyperplasie peuvent être favorables:

- soit augmenter les capacités fonctionnelles d'un organe (muscles squelettiques des animaux sportifs) ou d'un tissu (augmentation des capacités immunitaires d'un nœud lymphatique hyperplasique),
- soit lui permettre de s'adapter au moins momentanément, à une sollicitation anormale (myocarde lors d'hypertension ou d'insuffisance valvulaire).

- Elle peut au contraire être à l'origine d'un dysfonctionnement de l'organe atteint: la muqueuse utérine en état d'hyperplasie "kystique" perd toute aptitude à la nidation.

2.2 Anomalies qualitatives de la mitose

2.2.1 Troubles de la mitose

2.2.1.1 Circonstances d'apparition

- Anomalies d'apparition spontanée,
- Agressions toxiques,
- Agressions thermiques et irradiations,

- Transformation tumorale de la cellule: cette transformation peut être spontanée, ou provoquée par un agent identifié chimique, viral ou autre.

2.2.1.2 Morphologie

L'anomalie n'est repérable qu'à l'échelle microscopique et se caractérise par diverses figures morphologiques illustrées par la figure 13.

- **La stathmocinèse** est l'arrêt de la mitose au stade de la métaphase; les chromosomes se groupent le plus souvent au centre des la cellule (**métaphase en étoile**) ou se répartissent inégalement dans l'ensemble du cytoplasme. Cette anomalie est en général incompatible avec la survie de la cellule.
- **Les mitoses multipolaires (multicentriques)** résultent d'anomalies de la formation du fuseau. Caractérisé par l'existence de plusieurs fuseaux, donc de plusieurs pôles (mitoses tripolaires, tétrapolaires). Cette anomalie est compatible avec la survie de la cellule atteinte mais conduit souvent à la constitution ultérieure de **cellules géantes polyploïdes** à noyau unique ou **de cellules multinucléées**.
- **Les mitoses à chromosomes polaires** résultent d'une anomalie de migration des chromosomes sur le fuseau: il s'en suit une inégale répartition de la charge chromosomique entre les cellules filles qui sont alors **aneuploïdes**.

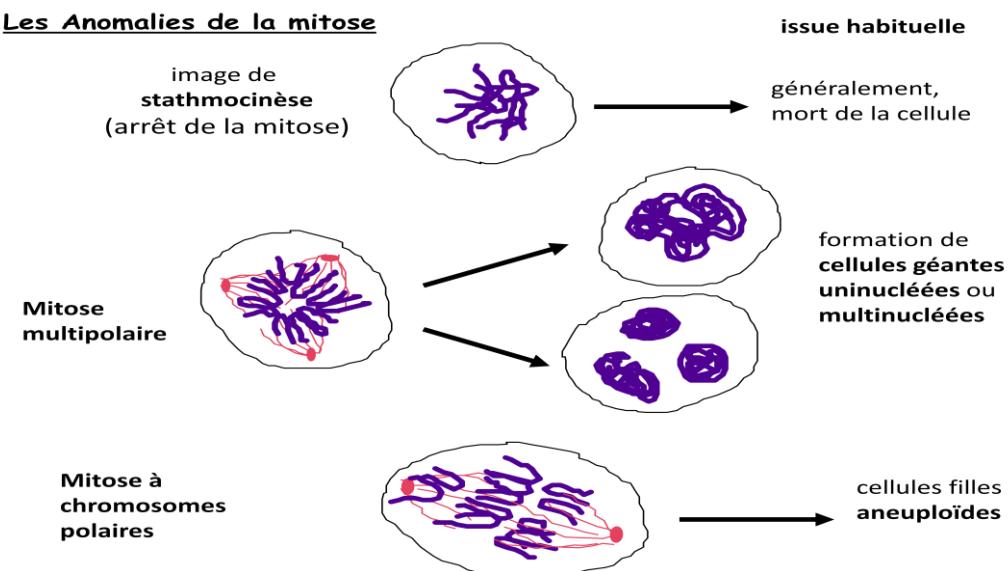


Figure 13 : Les anomalies qualitatives de la mitose

A coté de ces anomalies facilement observables, il existe des anomalies chromosomiques qui ne peuvent être constatées qu'à l'étude du caryotype: ***fragmentations, soudures anormales, translocations et délétions chromosomiques*** qui se traduisent par des anomalies du caryotype.

La plupart des anomalies du caryotype sont incompatibles avec la survie de la cellule atteinte. Certaines peuvent être compatibles avec la survie de la cellule et sont connues comme associées à des maladies congénitales ou acquises.

2.2.1.3 Conséquences

La plupart des anomalies de la mitose entraînent la mort des cellules atteintes immédiatement ou lors de divisions ultérieures. D'autres sont à l'origine de la constitution de cellules anormales, **aneuploïdes** (constitution chromosomique différente de 2N) ou **polyploïdes** (constitution chromosomique multiple de 2N), parfois géantes.

2.2.2 Formation des cellules géantes

Les cellules géantes sont des cellules de taille anormalement grande, généralement polyploïdes, à noyau unique ou à noyaux multiples.

2.2.2.1 Mécanismes de formation des cellules géantes

L'apparition d'une cellule géante peut être le résultat d'une anomalie de la mitose:

- le cas des mitoses multipolaires vient d'être envisagé,
- il peut également s'agir d'un défaut de cytodièrèse c'est-à-dire de séparation des cellules filles : on parle alors **d'endomitose**.
- Il peut également s'agir de phénomènes de fusion de cellules mononucléées aboutissant à la constitution d'un plasmode multinucléé: il ne s'agit donc plus là d'une anomalie de la mitose.

2.2.2.2 Types morphologiques et devenir des cellules géantes

- Cellules géantes d'origine macrophagique:

Ces cellules se constituent par fusion de macrophages d'origine tissulaire ou sanguine lors d'évolution d'inflammation granulomateuses; on reconnaîtra:

- les cellules géantes "à corps étrangers" dites également **cellules de Müller**,
- les **cellules géantes de Langhans** notamment observées lors d'inflammation tuberculeuse.

La fin du processus inflammatoire peut probablement conduire à la séparation de ce type de cellules géantes et à leur retour à l'état de macrophages tissulaires de type banal.

- Cellules géantes apparaissant lors de certaines inflammations virales:

Certains virus, parmi lesquels les *cytomégavirus* provoquent des endomitoses dans la cellule hôte qui devient polyploïde et géante. C'est le cas, en pathologie vétérinaire, des cellules géantes qui apparaissent, chez le porc, dans l'épithélium nasal, au cours de la rhinite de *Done*.

Les cellules géantes induites par l'infection virale meurent au cours ou au terme de cette infection et sont remplacées par des cellules épithéliales normales.

- Cellules géantes des tissus cancéreux

L'existence de cellules géantes dans les tissus cancéreux, très fréquente, est l'un des signes histologiques de la malignité du processus tumoral: leur développement procède aussi bien de phénomènes

d'anomalies de la mitose liés à l'état cancéreux (mitoses multicentriques, endomitoses...) que de phénomènes de fusion cellulaire liés aux anomalies du comportement cellulaires des cellules cancéreuses.

Les cellules géantes cancéreuses sont souvent très anarchiques et possèdent des noyaux de contours très irréguliers ("noyaux grimaçants) dont l'aspect est fréquemment modifié par la présence de nucléoles anormaux.

Ces cellules géantes cancéreuses très anormales sont certainement peu viables et disparaissent à terme plus ou moins court.

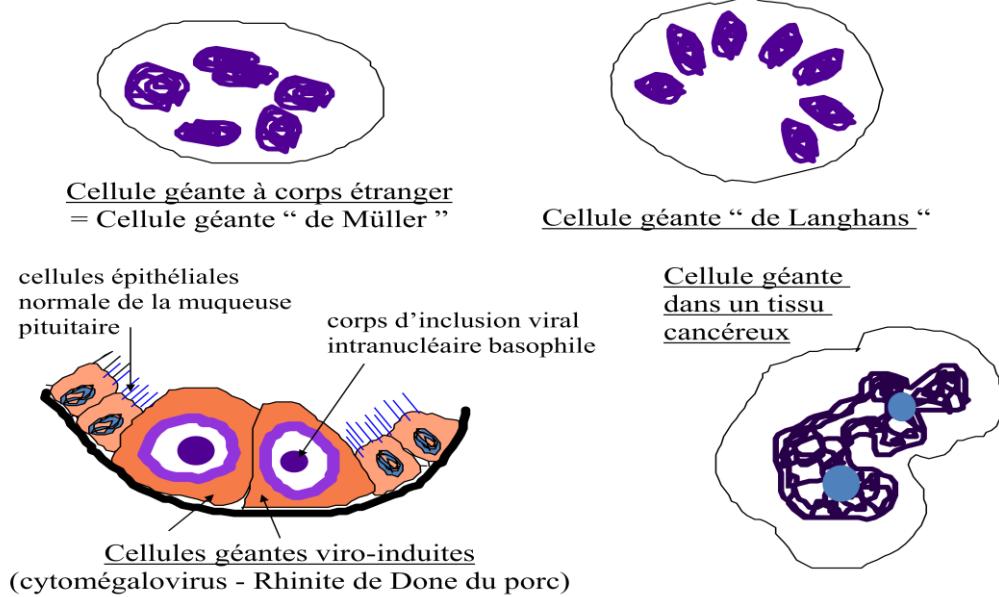


Figure 14: Types morphologiques des cellules géantes

3 Troubles de la différenciation cellulaire

3.1 Définition

La différenciation est l'acquisition, par la cellule, de caractères morphologiques en rapport avec la fonction qu'elle exerce dans les conditions physiologiques.

La différenciation peut intervenir au cours de deux périodes distinctes de la vie de l'individu:

- La période embryonnaire au cours de laquelle elle aboutit à la constitution des trois feuillets puis à celle des différents tissus et organes.

A la fin de la période embryonnaire, certaines cellules ont acquis leurs caractères définitifs et ont une longue durée de vie sans différenciation ultérieure supplémentaire (**cellules post-mitotiques**).

- D'autres cellules, **intermitotiques**, constituent des blastèmes qui permettent, tout au long de l'existence de l'individu, en période post-embryonnaire, le renouvellement régulier de populations cellulaires à courte durée de vie : les cellules filles issues de leurs divisions se différencient définitivement pour assumer une fonction particulière.

Exemples

- Acquisition, par les érythroblastes, précurseurs des hématies, de la forme spécifique de cette catégorie cellulaire et du pigment hémoglobinique support de sa fonction oxyphorétique,
- Acquisition, par les entéroblastes, de la bordure en brosse apicale caractéristique des entérocytes et support de la fonction d'absorption,
- Différenciation des cellules basales de l'épiderme en acanthocytes puis en kératinocytes qui assurent une fonction de protection....

3.2 Classification

Les troubles de la différenciation cellulaire comportent:

- **Lésions régressives** qui se traduisent par une perte plus ou moins complète des caractères de différenciation; cette régression vers des formes cellulaires moins différenciées n'intéresse que les cellules post-mitotiques ou les cellules cancéreuses qui ont subi la transformation tumorale.

- **Métamorphose cellulaire**: phénomène d'évolution d'un type morphologique cellulaire vers un type morphologique différent avec, généralement, une mutation fonctionnelle. Elle peut résulter de l'action d'un agent pathogène.

- **Méタplasie**: développement, en situation anormale, d'un foyer tissulaire histologiquement normal,

- **Différenciations anormales**.

3.2.1 Lésions régressives: Dédifférenciation et Anaplasie

Le terme de **dédifférenciation** sera employé pour décrire un retour cellulaire vers l'état embryonnaire avec perte des caractères de différenciation. Il s'agit d'un trouble transitoire possiblement réversible au cours duquel la cellule retrouve la capacité de se diviser.

Le terme d'**anaplasie** correspond à la perte, par la cellule, d'une partie ou de tous ses caractères de différenciation, sans retour à l'état de cellule embryonnaire. L'anaplasie est un phénomène irréversible qui s'accompagne toujours d'un déficit fonctionnel grave: elle est surtout le fait de cellules qui ont subi une transformation tumorale et est considéré comme un signe histologique péjoratif dans l'histopronostic des cancers.

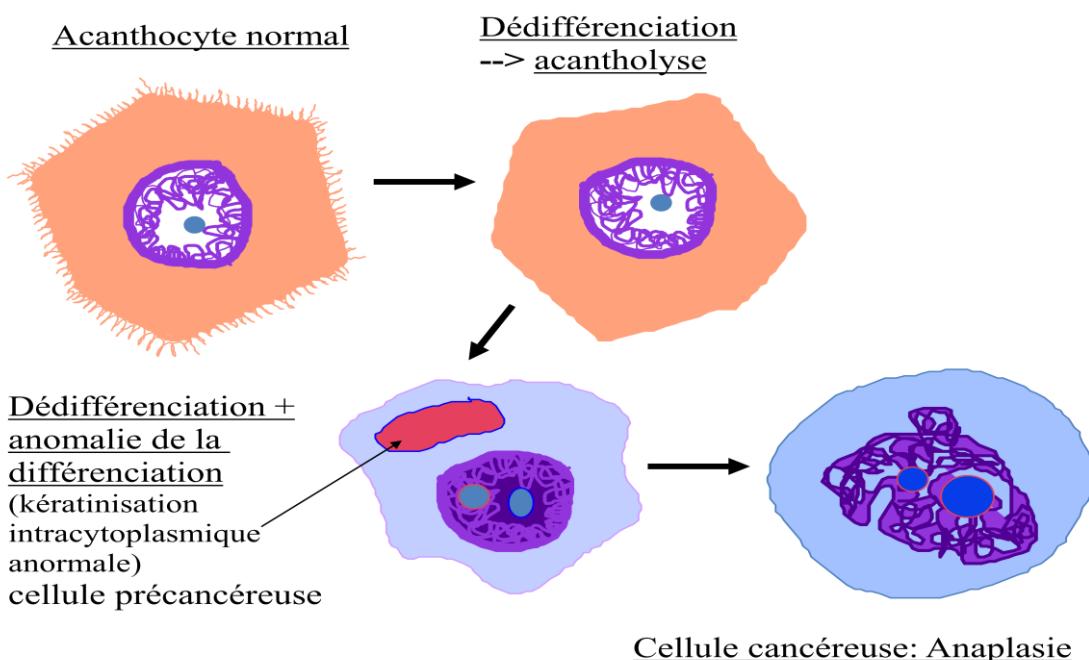


Figure 15 : Dédifférenciation et anaplasie au cours de la transformation cancéreuse d'une cellule épidermique

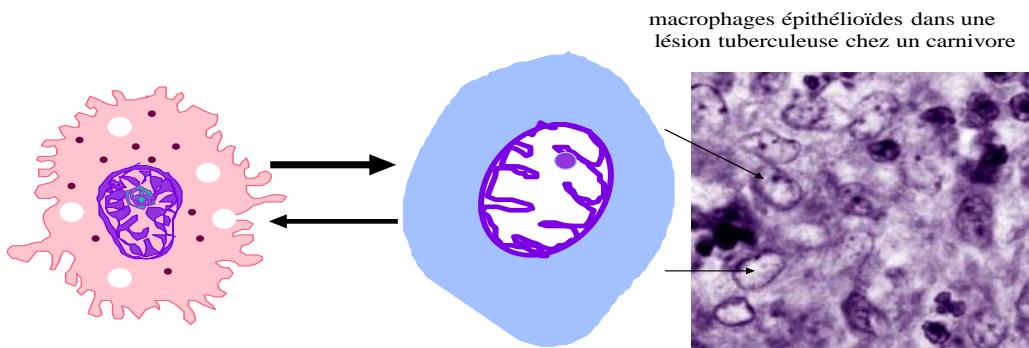
3.2.2 Métamorphose cellulaire

La métamorphose cellulaire est un changement réversible de la morphologie cellulaire le plus souvent associé à une mutation fonctionnelle.

Exemples

- métamorphose, au cours de la réaction inflammatoire, de l'histiocyte tissulaire en macrophage tissulaire avec développement des facultés de mobilité par amibioïsme et accroissement des capacités d'endocytose macrophagique.

- métamorphose, dans certaines formes d'inflammation, de l'histiocyte tissulaire **en cellule épithélioïde** avec abandon de la mobilité et accroissement des activités de production et de sécrétion d'enzymes.



Macrophage: mobilité, activité endocytaire très développée et activité sécrétoire d'enzymes

Cellule épithélioïde: mobilité et activité endocytaire réduites, sécrétion d'enzymes renforcée

Figure 16 : Exemple de métamorphose cellulaire

3.2.3 Métaplasie

La métaplasie est une anomalie acquise résultant de la transformation d'un tissu normal en un autre tissu normal, de structure et de fonction différente, normal quant à son architecture, mais anormal quant à sa localisation. Il s'agit d'un changement dans la différenciation cellulaire en réponse à une agression chronique pour aboutir à un tissu mieux adapté à l'agression que le tissu d'origine.

3.2.3.1 Métaplasies épithéliales : métaplasie malpighienne d'un épithélium glandulaire:

- Remplacement, lors d'administration prolongée d'œstrogènes, de l'épithélium prostatique normal par un épithélium malpighien,
- Remplacement, lors de carence en vitamine A, de l'épithélium bronchique, de l'épithélium des canaux pancréatiques et salivaires, de l'épithélium des muqueuses génitales, par un épithélium malpighien,
- Remplacement de l'épithélium bronchique normal par un épithélium malpighien au cours des bronchites chroniques.

Toutes ces métaplasies résultent, non d'une transformation des cellules *in situ*, mais de la déviation de la différenciation des cellules du blastème lors du renouvellement des cellules différencierées éliminées au terme de leur vie.

Elles sont réversibles (cessation de l'inflammation, d'administration de vitamine A ou d'élimination des œstrogènes respectivement) et le retour à l'état normal se fait par reprise d'une différenciation régulière des cellules produites par le blastème.

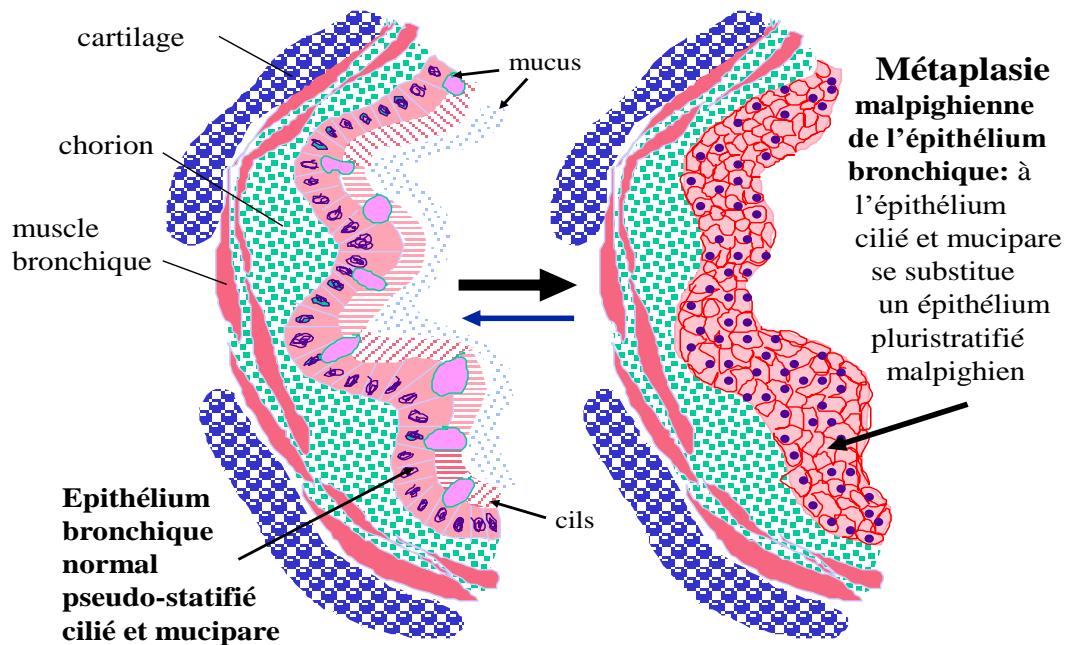


Figure 17 : Exemple courant de métaplasie épithéliale

3.2.3.2 Métaplasies conjonctives: ces métaplasies résultent d'une véritable transformation des éléments cellulaires mésenchymateux qui produisent alors des substances intercellulaires qui leur sont propres (substance cartilagineuse pour les chondrocytes....)

- **Métagplasie cartilagineuse** de la paroi artérielle, du tissu conjonctif interstitiel du myocarde, d'un tissu cicatririel.....

- **Métagplasie osseuse** du cartilage laryngé, du tissu conjonctif interstitiel du poumon....

Ces lésions sont soit consécutives à une inflammation prolongée soit séniles.

- **Métagplasie cartilagineuse ou osseuse** des cellules myo-épithéliales des tumeurs mammaires "complexes" de la chienne....

3.2.3.3 Métaplasies hématopoïétiques

- métaplasie myéloïde érythroblastique de la rate ou du foie au cours des anémies chroniques,

- métaplasie myéloïde myéloblastique (granulopoïétique) de la rate au cours des affections suppurrées chroniques.

3.2.4 Anomalies de la différenciation

Trouble de la différenciation cellulaire caractérisé par l'apparition de cellules morphologiquement anormale au sein de leur tissu d'origine. A la différence de la métaplasie, les cellules ont une morphologie anormale mais sont en situation normale.

Les anomalies de la différenciation sont classées en:

- anomalies par défaut,
- anomalies par excès,
- anomalies par modification de la chronologie de la différenciation

Ces différents cas seront envisagés à la lumière de trois exemples:

3.2.4.1 Anomalies de la différenciation épidermique conduisant aux lésions d'**hyperkératose** (anomalie par excès de la différenciation) ou de **dyskératose** (anomalie par excès et modification de la chronologie de différenciation),

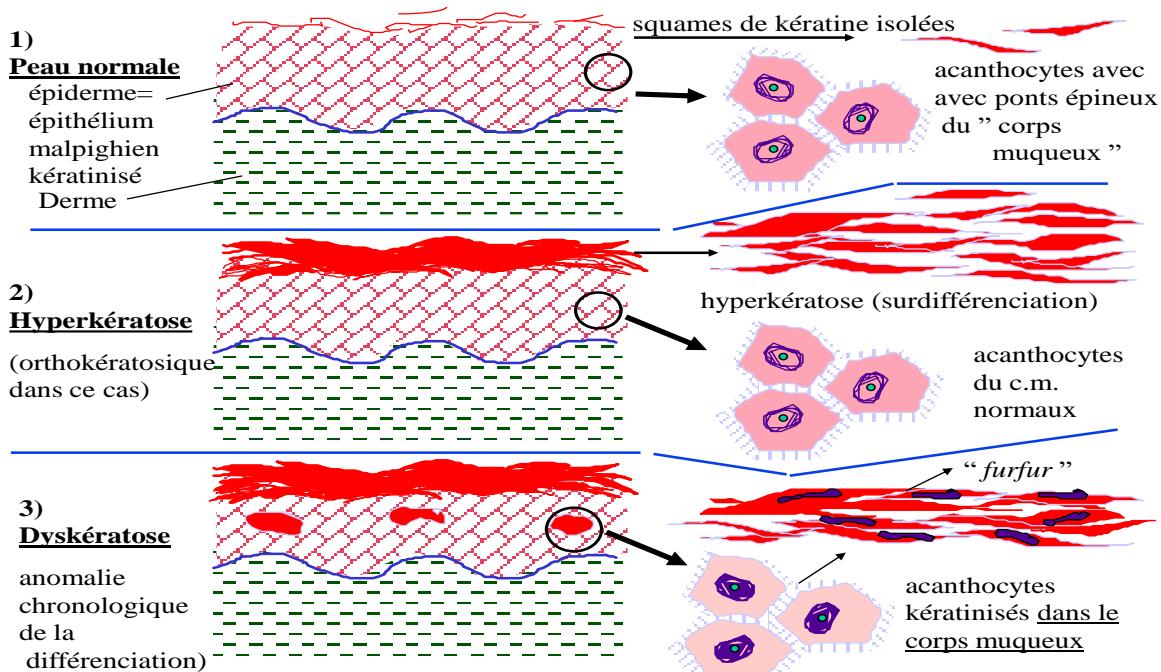


Figure 18 : Anomalies de la différenciation épidermique

3.2.4.2 Anomalies de la différenciation des érythroblastes de la moelle osseuse hématopoïétique:

- * lors de carence en fer,
- * lors de carence en folates (ou en vitamine B12).

3.2.4.3 Anomalies morphologiques des spermatozoïdes au cours de la spermatogenèse : les troubles de la différenciation des cellules germinales aboutissent à la l'élimination de spermatozoïdes anormaux : à plusieurs flagelles, à pièce intermédiaire dédoublée ou déformée....