

## 2. Pathologie des fibres conjonctives

### 2.1 Défaut de synthèse des fibres conjonctives

#### Objectif du cours :

1. Faire la différence entre les anomalies héréditaires et acquises.
2. Connaître les différentes formes des anomalies héréditaires ainsi que les espèces animales affectées.
3. Connaître l'aspect morphologique (macroscopique et microscopique) des défauts de synthèse des fibres conjonctives.

#### 2.1.1 Anomalies héréditaires de la synthèse du collagène

Ces anomalies regroupées sous le nom de *dysplasies héréditaires du collagène* ; constituent un groupe complexe de pathologies congénitales et héréditaires rares. Elles se traduisent par une réduction de la résistance à la traction de la peau. L'intensité des symptômes varie selon les animaux et les syndromes.

Elles sont décrites dans la littérature sous diverses dénominations : syndrome *d'Ehlers Danlos* (par analogie avec le syndrome connu chez l'homme et qui comporte au moins 11 sous-groupes), dermatosparaxie, asthénie cutanée, hyper élasticité cutanée...

L'anomalie héréditaire responsable des troubles n'est pas toujours connue avec certitude. Les formes les plus connues et les mieux décrites chez l'animal sont :

- **La dermatosparaxie des bovins** : affection héréditaire récessive, décrite tout d'abord dans les races bovines belges puis chez les Charolais, Holstein, Herefords et Simmental, mais de nombreuses races peuvent être atteintes. L'affection est congénitale et concerne donc les veaux nouveau-nés. Le trouble est secondaire à un déficit en procollagène-peptidase N-terminal nécessaire à la constitution extracellulaire du tropocollagène et à la structuration en fibrilles. L'accumulation de procollagène et le déficit en fibres qui en résulte sont responsables de la fragilité excessive du revêtement cutané (Figure 55).
- **La dermatosparaxie des ovins** : l'anomalie est comparable à la dermatosparaxie bovine, avec des manifestations anatomo-cliniques beaucoup plus sévères. Les dilacérations cutanées sont particulièrement graves chez les ovins (Figure 56).



**Figure 55 : Dermatosparaxie chez un veau : la peau est lâche, souple et hyper extensible.**  
(Freby, 2011)



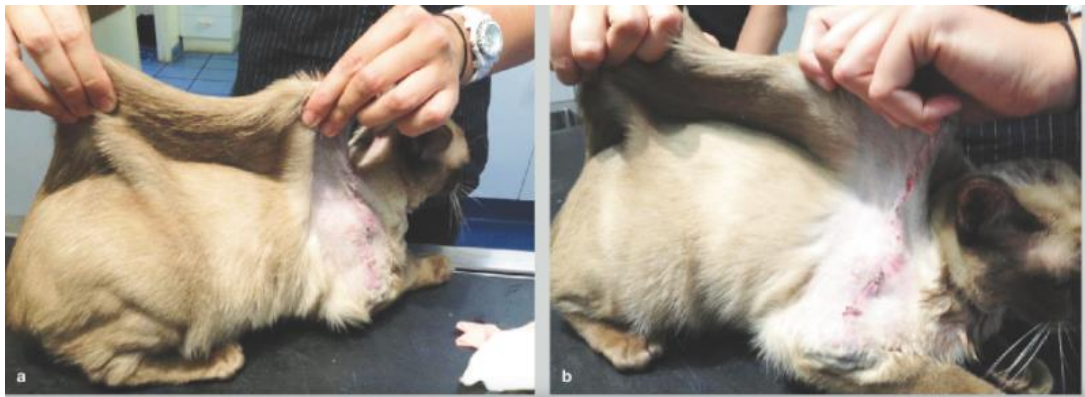
**Figure 56: Deux Agneaux Dorper blanc avec dermatosparaxie, montrant (A) une hyperextensibilité de la peau dans la région de la poitrine et (B) plaie cutanée. (C, D) Plaie cutanée chez les agneaux atteints (Andrade et al., 2016).**

- **L'asthénie cutanée du chien** : anomalie autosomale dominante dont le mécanisme pathogénique est mal connu (défaut de formation des fibrilles extracellulaires de collagène).



**Figure 57 : Asthénie cutanée chez un chien** (Zackary and Mc Gavin, 2012)

- **L'asthénie cutanée du chat** : syndrome comparable à celui du chien. Il existe également dans cette espèce une anomalie autosomale récessive liée à un déficit en procollagène-peptidase N-terminal.



**Figure 58 : Asthénie cutanée chez un chat** : laxité cutanée anormale et hyperextensibilité de la peau (Hansen et al., 2015).

Des anomalies héréditaires du collagène ont été également décrites chez le cheval et le porc.

## A. Morphologie des lésions

### a. Macroscopie

Elles se caractérisent par une fragilité, une hyper-laxité et une extensibilité excessive de la peau. Des dilacérations de la peau apparaissent très précocement (Figure 54) et font suite à des traumatismes minimes (léchages par la mère chez les chatons). La cicatrisation est peu ralentie mais les cicatrices sont fines et fragiles (aspect dit de « papier à cigarette »).

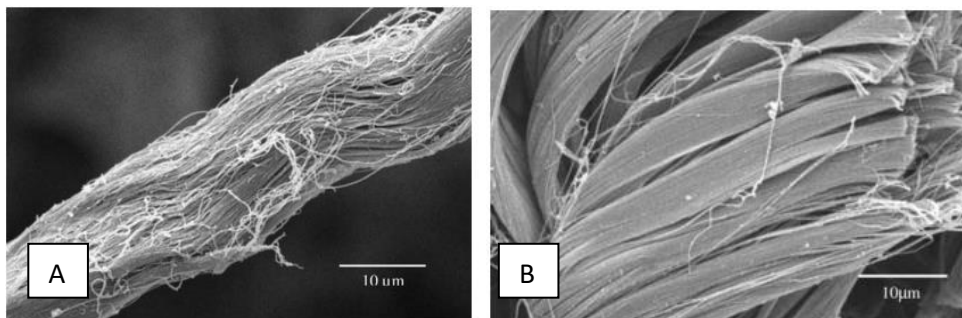
L'hyper-laxité des articulations, bien décrite chez l'homme, est beaucoup plus discrète chez les animaux.



**Figure 59: Dilacération cutanée chez une génisse de 7mois (Holm et al., 2008).**

### b. Microscopie

L'histologie montre une réduction des faisceaux de fibres de collagène, avec des anomalies plus ou moins nettes de leurs affinités tinctoriales. La microscopie électronique confirme la structure anormale ou désorganisée des fibres de collagène (Figure 60).



**Figure 60: Aspect des fibres de collagène lors de dermatosparaxie (bovin)**



Micrographies électroniques à balayage. (A) : apparence lâche et alambiquée de certaines fibrilles de collagène dermique à l'intérieur des fibres. (B) : fibres de collagène normales de la peau non affectées montrant l'emballage parallèle étroit des fibrilles (Holm et al., 2008).

### 2.1.2 Anomalies acquises de la synthèse du collagène

Les déficits acquis de la synthèse du collagène sont exceptionnels chez les animaux. Ils accompagnent les carences protéiques graves et prolongées (état de dénutrition en phase terminale) et contribuent à l'ensemble des tableaux cliniques sans être particulièrement identifié.

Chez l'homme, les primates et le cobaye, l'incapacité de synthèse endogène de la vitamine C conduit à des carences possibles d'apport, caractéristiques des états de **scorbut**. Ce dernier s'accompagne notamment d'un ralentissement ou d'un arrêt de la synthèse du collagène par défaut d'hydroxylation de la proline et se traduit principalement par un syndrome hémorragique de fragilité capillaire, et chez le jeune par des troubles de la croissance osseuse.

## 2.2 Excès de production : Sclérose ou Fibrose

### Objectif du cours :

1. Connaître la constitution du tissu fibreux
2. Classer les scléroses selon leur étiologie.
3. Connaître la pathogénie de la fibrose.
4. Connaître les différentes formes anatomopathologiques des scléroses.
5. Savoir faire le diagnostic histopathologique des différents types de fibrose.
6. Prédire l'évolution et les conséquences des scléroses.

### 2.2.1 Définition

La sclérose ou la fibrose sont rattachées aux lésions résultant de la densification de la trame conjonctive d'un organe ou d'un tissu. Elles correspondent donc à l'augmentation des fibres conjonctives dans un tissu ou un organe.

Le terme de *fibrose* correspond à l'augmentation de la trame fibrillaire du tissu, celui de *sclérose* correspond à la modification de la consistance qui en résulte (induration des tissus). Ces deux termes seront utilisés comme des synonymes.

### 2.2.2 Nature du tissu fibreux

On retrouve associés dans des proportions variables, les constituants de la matrice extracellulaire avec prédominance du collagène.

- *Les collagènes* présents sont des collagènes fibrillaires de type I et III. Les dépôts les plus jeunes contiennent surtout du collagène III puis la maturation se caractérise par une augmentation progressive du collagène I qui devient prédominant dans les lésions de sclérose constituées. L'augmentation du collagène I rend la lésion scléreuse constituée plus rigide et plus stable. Elle est considérée à ce stade comme totalement irréversible.

- **L'élastine** est présente en quantité variable selon les tissus. L'origine de la densification de la trame élastique dans les tissus scléreux est sujette à discussion. Elle semble résulter davantage d'une modification de la trame élastique existante, avec rupture et densification des fibres constituées, que d'une élaboration nouvelle par les fibroblastes.
- **La fibronectine** est présente en grande quantité notamment dans les lésions jeunes où elle permet, par sa disposition en réseau, la migration des fibroblastes et favorise la synthèse des premières molécules de collagène.

### 2.2.3 Étiologie

#### A. Sclérose inflammatoire et sclérose cicatricielle

Circonstances d'apparition de la sclérose les plus fréquentes et les mieux connues.

La sclérose résulte dans ces deux cas :

- Soit de la constitution d'un tissu conjonctif néoformé de substitution, « le tissu de granulation », qui évolue ensuite vers la sclérose. Ce dernier remplace les tissus détruits par l'évolution de l'inflammation ou par les exsudats fibrineux.
- Soit, en absence de destruction tissulaire ou d'exsudation, de l'activation des fibroblastes localisés à proximité ou dans le tissu inflammatoire, avec densification progressive de la trame conjonctive préexistante.

La sclérose qui accompagne *la stroma-réaction* développée au contact de la progression d'un tissu tumoral est à classer dans cette catégorie étiologique de sclérose.

#### B. Scléroses non-inflammatoires : scléroses dystrophiques

C'est un phénomène qui évolue en l'absence d'une réaction inflammatoire identifiée. Il se rencontre le plus souvent lors :

##### ➤ Sclérose d'origine vasculaire

Lésions de scléroses consécutives à une perturbation prolongée de l'irrigation sanguine d'un tissu ou d'un organe. L'hypoxie tissulaire résulte soit d'une diminution de la perfusion artérielle (ischémie), soit d'une stase veineuse chronique.

- La diminution de la perfusion artérielle, est le plus souvent, la conséquence de l'évolution de lésions progressivement sténosantes des artères (artériosclérose, et athérosclérose).

**Ex. :** Néphroangiosclérose du chien.

- La stase veineuse chronique est en général la conséquence d'une insuffisance cardiaque décompensée.

**Ex. :** Insuffisance cardiaque gauche décompensée → stase chronique pulmonaire (poumon cardiaque) → sclérose élastigène du poumon.

➤ **Scléroses séniles**

Le vieillissement de l'organisme s'accompagne irrémédiablement de phénomènes de sclérose progressive touchant différents organes et tissus : paroi des artères (artériosclérose et athérosclérose), paroi de l'endocarde (ex. : endocardiose nodulaire mitrale du vieux chien), organes lymphoïdes, organes génitaux, cartilage articulaire...

La notion de sclérose sénile est très imprécise, elle décrit un ensemble de phénomènes reliés à l'âge mais dont la pathogénie n'est pas univoque. Aux effets propres de la sénescence, s'ajoutent ceux d'affections multiples intercurrentes accumulées au cours de la vie, l'action des micro-agressions répétées d'agents externes (ex. : élastose solaire), les conséquences de troubles métaboliques et endocriniens (ex. : glomérulosclérose du diabète) ou vasculaires (ex. : hypertension).

- **Scléroses dystrophiques idiopathiques** : scléroses le plus souvent diffuses qui surviennent dans différentes localisations tissulaires sans relation avec l'âge du malade ou avec les phénomènes inflammatoires préalables ou associées.

**Ex. :** gloméruloscléroses, cirrhose hépatique post-dégénérative, myélosclérose (moelle osseuse), fibrose pulmonaire diffuse (Figure 56).



**Figure 61 : Fibrose pulmonaire nodulaire idiopathique, poumon, chat.** (Zackary and Mc Gavin, 2012). Le poumon contient un grand nombre de nodules répartis dans les différents lobes



pulmonaires. Ces nodules sont formés par des foyers de fibrose avec rétraction du parenchyme pulmonaire associée à des foyers d'hyperinflation pulmonaire.

### 2.2.4 Pathogénie de la sclérose

Quelle que soit l'origine inflammatoire ou non inflammatoire de la sclérose, les mécanismes d'apparition du tissu scléreux sont identiques (Figure 62).

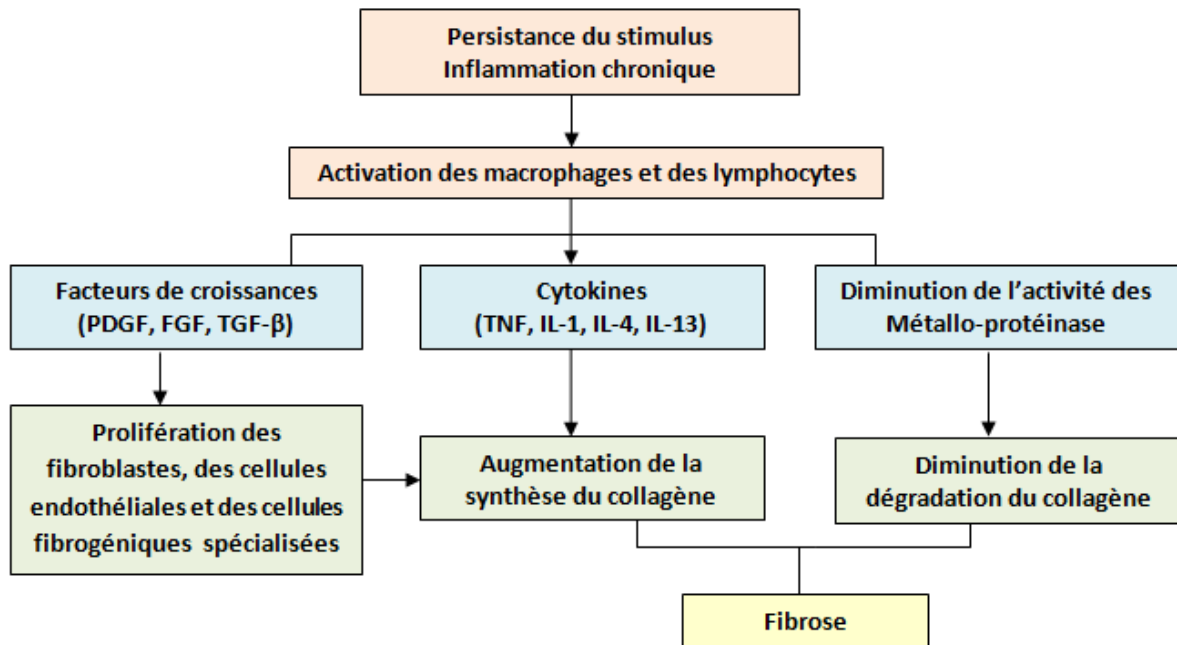


Figure 62 : Développement de la fibrose chronique inflammation. (Zackary and Mc Gavin, 2012)

#### A. Sclérose collagène

La constitution et le maintien d'un tissu scléreux fait intervenir deux mécanismes :

##### ➤ Production excessive de fibres conjonctives

- Activation excessive et prolongée des cellules (fibroblastes et cellules mésenchymateuses) qui élaborent localement des fibres et de la substance fondamentale.
- Ces différentes catégories de cellules sont stimulées par l'action de cytokines à action dite *fibrogénique*.
- Les principales cytokines fibrogéniques sont :
  - IL1 : Interleukine1
  - TNF $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor
  - PDGF : Platelet-Derived Growth Factor,

- FGF: Fibroblast Growth Factor,
  - TGF $\beta$ : Transforming Growth Factor  $\beta$ .
- Les cytokines sont sécrétées par différentes catégories de cellules : macrophages (principalement), cellules endothéliales et épithéliales diverses, mégacaryocytes....
  - Les différentes cytokines agissent en favorisant la multiplication des fibroblastes et leurs capacités de sécrétion. Elles ont également une action angiogénique, elles jouent de ce fait un rôle global dans la croissance du tissu de granulation au cours de la sclérose cicatricielle.
- **Diminution de la dégradation du collagène scléreux**
- Ralentissement ou arrêt de la lyse physiologique des molécules de collagène, secondaire à un défaut d'activité des collagénases interstitielles (métallo-protéases) dans le foyer scléreux. Plusieurs mécanismes semblent intervenir :
- Modification du comportement sécrétoire des cellules conjonctives sécrétrices de collagénases,
  - Défaut d'activation des pro-collagénases dans le foyer scléreux,
  - Sécrétion cellulaire accrue d'inhibiteurs de métallo-protéases (TIMP).

En conclusion, la sclérose résulte de la sécrétion par diverses populations de cellules conjonctives d'un collagène très stable, rigide et peu sensible à l'action des collagénases interstitielles. La lésion de sclérose constituée est *irréversible* et pratiquement *insensible à toutes les thérapeutiques médicales*. Le tissu scléreux a tendance à persister voir à s'accroître dans la zone scléreuse, entraînant des troubles tissulaires variés.

## B. Sclérose élastigène

La sclérose élastigène est toujours associée à une sclérose collagène. Elle s'observe dans les tissus riches en fibres élastiques (peau, poumons, vaisseaux...).

Les mécanismes qui aboutissent à l'élaboration de ce type de sclérose sont mal connus. Ils sont proches de ceux de la sclérose collagène avec un rôle important de l'inhibition des élastases.

## 2.2.4 Morphologie des lésions de sclérose

### A. Macroscopie

La sclérose est caractérisée par l'induration de l'organe ou du tissu atteint. Elle peut être focale ou diffuse et atteindre la totalité de l'organe. À cette induration peuvent s'ajouter une rétraction déformante de l'organe, une décoloration du parenchyme et une éventuelle calcification du tissu scléreux. Ces modifications sont souvent décrites par des termes imagés :

**Ex.** : - lésion de « langue de bois » (glossite chronique actinomycosique des bovins)

- « carnification » du poumon au cours des pneumopathies chroniques : le tissu pulmonaire sclérosé prend une consistance de muscle.

- « petit rein ficelé » des néphropathies chroniques : le rein est atrophié et traversé de bandes scléreuses rétractées qui lui confèrent un aspect « ficelé ».

- « foie ficelé ou clouté » des scléroses hépatiques chez les bovins (Figure 63)



**Figure 63 : Sclérose du foie, bovin**

Foie hypertrophié, de forme modifiée. Sclérose avec de nombreux trajets fibreux blanchâtres larges, avec formation de plages scléreuses plus importantes sur le lobe droit

Le processus fibrosant ne se développe pas toujours de façon homogène dans un organe ou un tissu et on distinguera :

- **Les scléroses systémiques diffuses** : la sclérose intéresse de façon diffuse et homogène, parfois assez discrète, la totalité de l'interstitium de l'organe qui est peu déformé. Dans ce cas, la fibrose reste limitée à la charpente conjonctive normale du tissu. Elle compromet souvent de façon grave et définitive le fonctionnement de l'organe atteint.

**Ex.** : le cas de la sclérose diffuse du poumon lors de pneumopathies immuno-allergiques (du type « *maladie du poumon de fermier* ») qui s'accompagnent d'une insuffisance respiratoire totale et éventuellement d'un « *cœur pulmonaire* ».

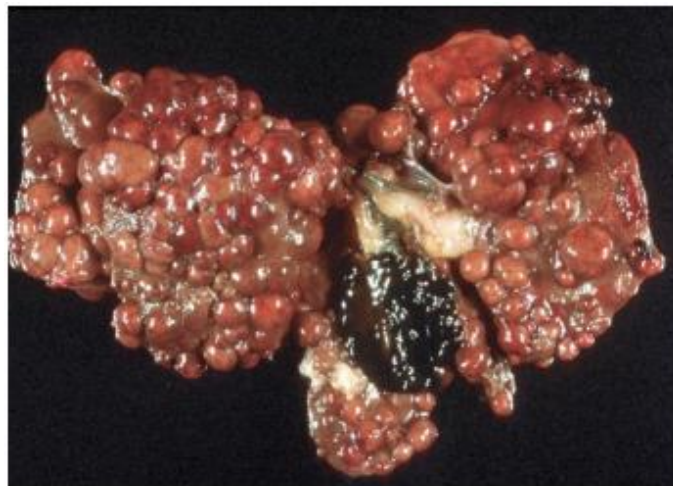
Les scléroses séniles revêtent fréquemment ce caractère diffus et respectent alors la configuration générale de l'organe.

- **Les scléroses focales ou localisées** : elle résulte le plus souvent d'un phénomène de sclérose cicatricielle, qui se développe de façon focale à la suite d'une lésion inflammatoire. Ces scléroses modifient fréquemment la forme générale de l'organe et apparaissent mutilantes (ex. : cirrhose hépatique).

Parfois, l'organe est hypertrophié quand le volume du tissu fibreux est supérieur au volume tissulaire normal qu'il remplace (ex : cicatrice cutanée hypertrophique : **chéloïde**). Le plus souvent l'organe est atrophié car le volume du tissu fibreux est inférieur au volume tissulaire normal qu'il remplace. L'atrophie est souvent associée à une déformation de l'organe (fibrose rétractile ou sténosante) (Figures 65, 66).

Exemples :

- sténose cicatricielle fibreuse de la paroi œsophagienne après ingestion de caustiques;
- sténose fibreuse de l'intestin grêle après radiothérapie ;
- rein déformé et atrophié après des infections urinaires répétées ayant détruit des secteurs du parenchyme rénal (pyélonéphrite chronique) (Figure 67) ;



**Figure 64: Foie en phase terminale (cirrhose), chien.** (Zackary and Mc Gavin, 2012). Foie en phase terminale d'un chien qui avait reçu du phénobarbital pendant de nombreuses années. Le foie est petit, ferme et irrégulier avec des nodules de parenchyme régénératif séparés par des étendues de tissu conjonctif fibreux



**Figure 65 : Cheval, chéloïde :  
Tissu de granulation  
exubérant, membre postérieur  
distal**



**Figure 66 : Cheval, duodénite  
chronique sténosante**

(Zackary and Mc Gavin, 2012)



**Figure 67: Pyélonéphrite chronique, rein, chien.** (Zackary and Mc Gavin, 2012). A,

Notez les deux grandes cicatrices polaires visibles sous forme de grandes indentations sur la surface capsulaire (flèche). Les fines taches grises sont des régions d'inflammation chronique infiltrats et fibrose.

B, section dorsale. Les cicatrices corticales sont localisées aux pôles rénaux (flèche).

## B. Microscopie

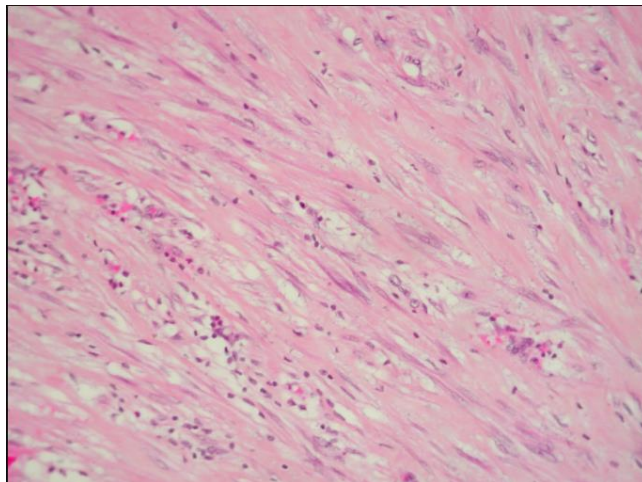
Les aspects microscopiques des fibres sont variables selon leur composition biochimique.

➤ **Les fibres collagènes** : deux types :

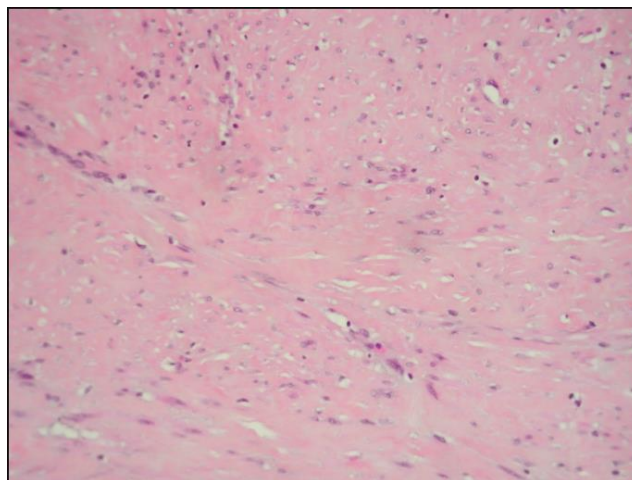


- **Fibrose récente** en voie de constitution (Figure 68) : fibrose « lâche » riche en MEC non fibrillaire (prédominance de mucopolysaccharides), fibres de collagène peu épaisses et peu condensées (surtout de type III et IV), nombreux fibroblastes et myofibroblastes. Lors de fibrose inflammatoire, les éléments fibreux et les fibroblastes sont souvent associés à une quantité variable de cellules inflammatoires (macrophages, lymphocytes et plasmocytes en particulier) dispersées de façon diffuse ou regroupées en foyers.

- **Fibrose ancienne** (Figure 69) : fibrose dense, riche en fibres collagènes épaisses et condensées (surtout de type I) avec peu de cellules et moins de substance fondamentale hydrosoluble. Dans les lésions anciennes, le collagène peut parfois subir une polymérisation qui lui confère un aspect particulier, amorphe, légèrement acidophile, « hyalin » : on parle d'une hyalinisation du collagène ou d'une lésion de *sclérose hyaline*.



**Figure 68 : Fibrose récente, lâche et cellulaire**



**Figure 69 : Fibrose ancienne, dense en collagène et pauvre en cellules**

[file:///C:/Users/ASUS/Downloads/cours%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/ASUS/Downloads/cours%20(1).pdf)

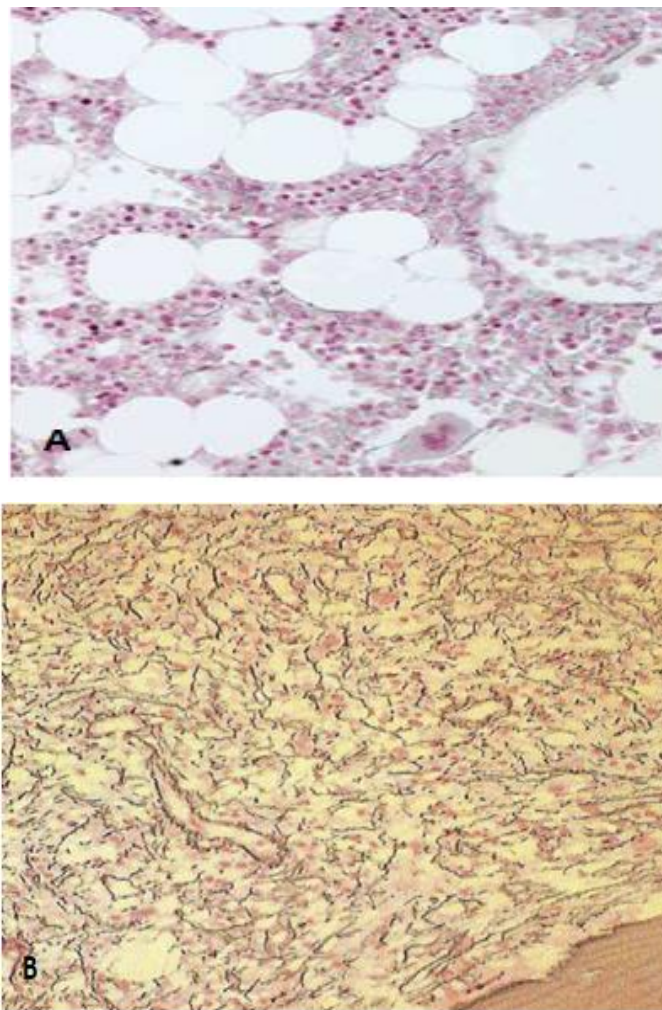
Ces fibres sont colorées en orange par le safran (dans la coloration par l'hématoxyline éosine safran) ou en rouge par le rouge Sirius ou en vert par le trichrome de Masson.

➤ **Fibroses réticuliniques**

Les fibres en excès ont les caractères des fibres de réticuline: grêles, anastomosées en réseau plus ou moins dense.

Ce type de fibres s'observe dans les tissus dont la charpente conjonctive normale est faite de fibres réticuliniques (moelle osseuse : myélofibrose des syndromes myéloprolifératifs; ganglion lymphatique : fibrose de certains lymphomes; foie : condensation réticulinique dans certaines hépatites virales).

La coloration **de Sweet Gordon (coloration argentique)** : colore en noir cette fibre réticulinique (Figure 70).



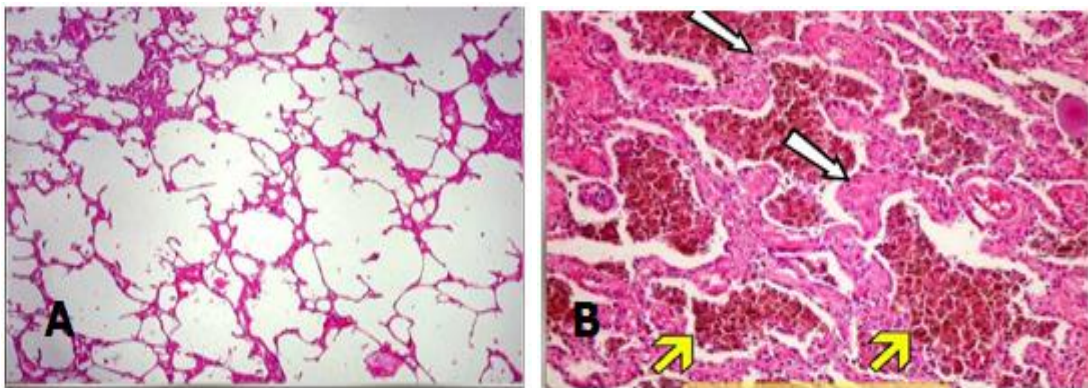
**Figure 70 : Fibrose réticulinique, moelle osseuse**

**A** : Trame réticulinique normale ; **B** : moelle fibreuse, les fibres réticuliniques sont colorées en noir par la coloration de Sweet Gordon (coloration argentique).

### Fibroses élastigènes

Moins fréquentes que les précédentes, elles se développent surtout dans certains organes riches en fibres élastiques, en particulier dans le poumon et la peau mais elles sont toujours associées à une sclérose collagène. La densité de la trame élastique est augmentée et l'élastine est accumulée en fibres épaisses, de contours irréguliers, souvent rétracté ou fragmenté.

Les fibres élastiques ne sont pas colorées par les colorations standards et la caractérisation d'une sclérose élastigène fait appel à des colorations spéciales de l'élastine (coloration par l'orcéine).



**Figure 71 : Fibrose élastigène lors de poumon cardiaque chronique**

**A** : poumon aspect normal ; **B** : poumon cardiaque chronique, les flèches blancs indiquent une fibrose inter-alvéolaire collagène et élastigène ; les flèches jaunes montrent des cellules cardiaques.

- ❖ Il faut enfin noter que des phénomènes de calcification peuvent survenir spontanément sur les tissus scléreux quelle que soit l'origine de la sclérose.

#### 2.2.5 Evolution et conséquences de la sclérose

Dans tous les cas, les composants tissulaires normaux sont modifiés plus ou moins profondément et les capacités fonctionnelles de l'organe ou du tissu sont plus en moins gravement compromises. Les lésions scléreuses sont irréversibles notamment lorsqu'elles sont constituées et que les altérations fonctionnelles qui en découlent le sont également.