

# **Les fibroses**

DCEM-1 ANNEE 2011-2012  
Dr Long-Mira

# Les fibroses

- **Définition et introduction**
  - **La matrice extracellulaire**
  - **Formes anatomo-pathologiques**
    - Aspects macroscopiques
    - Aspects microscopiques
      - Fibroses collagènes
      - Fibroses réticuliniques
      - Fibroses élastiques
  - **Formes topographiques**
    - Fibroses systématisées
    - Fibroses mutilantes
- **Formes étiologiques**
    - Fibroses cicatricielles
    - Fibroses inflammatoires
    - Fibroses par organisation d'amas fibreux
    - Fibroses des atrophies parenchymateuses
    - Fibroses dystrophiques
    - La stroma réaction des cancers
  - **Conclusion**

# DEFINITION

- Sclérose:
  - notion macroscopique
  - désignant l'induration d'un tissu ou d'un organe
- Fibrose:
  - Anomalie quantitative des macromolécules de la matrice extracellulaire
  - Augmentation des fibres conjonctives de la matrice extracellulaire qui s'accumule dans un tissu, dans un organe
  - Elle peut intéresser uniquement
    - les fibres de réticuline (fibrose réticulinique)
    - les fibres de collagène (fibrose collagène)
    - Les fibres élastiques (élastose)
  - Mais souvent associés au sein d'une même lésion
  - Retentissement fonctionnel variable
  - Le plus souvent irréversible et séquellaire

# LES CONSTITUANTS DE LA FIBROSE

## 1) Les macromolécules de la MEC

### 1. Les collagènes:

- Les plus abondants
- Colorés par le Rouge Sirius
- Polymérisation de trois chaînes polypeptidiques  $\alpha$
- les deux collagènes majoritaires en poids sont les collagènes de type I et III (os, cœur, derme, vaisseaux, tendons ... )
- Collagène de type II, fibrillaire, tissu cartilagineux
- Collagènes de type IV, V ne sont pas fibrillaires et apparaissent homogènes, amorphes, finement granuleux en microscopie électronique.
- Type IV constituant majoritaire des membranes basales et s'accumulent dans certains processus de pathologie de sclérose

# LES CONSTITUANTS DE LA FIBROSE

## 1) Les macromolécules de la MEC

### 2. Les fibres élastiques

- Colorées par l'Orcéine
- Polymérisation de la tropo-élastine, sur une charpente microfibrillaire constituée de fibrillines
- Nombreuses dans les organes comme le poumon, les parois artérielles et veineuses.
- Pathologie: Syndrome de Marfan avec des fibres élastiques anormales et une pathologie ostéo-articulaire, cardiovasculaire et oculaire

### 3. Les glycoprotéines de structure

- Microscopie électronique: de plus petite taille (10 nm de diamètre), microfibrillaire
- la fibronectine: protéine d'adhésion ( cellules/MEC) abondante
- la laminine, localisée dans les membranes basales et s'associant au collagène de type IV
- Colorées par le PAS (non spécifique)

# LES CONSTITUANTS DE LA FIBROSE

## 1) Les macromolécules de la MEC

### 4. Les glycosaminoglycanes

- Microscopie électronique: macromolécules granulaires
- Coloration par le bleu alcian (non spécifique)
- Constituées d'un centre peptidique sur lequel se greffe une quantité variable de sucres plus ou moins sulfatés:
  - les héparanes sulfates
  - les chondroïtines avec plus ou moins de radicaux sulfates

# LES CONSTITUANTS DE LA FIBROSE

## 2) Cellules de la matrice extracellulaire

- Les fibroblastes +++
  - Cellules ubiquitaires du "tissu interstitiel"
  - Capables de s'activer et proliférer, passant alors à l'état de myofibroblastes (réversible)
  - Synthétisent les constituants de la MEC
    - à un rythme rapide lors des processus de croissance et réparation tissulaire
    - à un rythme lent à l'état basal
- Les cellules musculaires lisses
- Les cellules mésangiales ...

# PHYSIOPATHOLOGIE

- Augmentation de synthèse des macromolécules matricielles
  - Étape-clé dans le développement de la fibrose
  - sous l'influence de facteurs profibrosants ou « facteurs de croissance » ubiquitaires synthétisés par les macrophages de l'inflammation chronique
  - Ces molécules interagissent sur des cellules porteuses de récepteurs à ces facteurs de croissance.
    - Autocrinie: Le FDC est produit par la cellule qui porte le récepteur
    - Paracrinie: Lorsque le facteur de croissance est produit par une cellule de voisinage
  - Les principaux facteurs de croissance sont:
    - Le TGF b
    - Le PDGF ; Le FGF ; L'IGF; L'EGF
    - Les cytokines pro-inflammatoires tels l'interleukine-1, le TNF a
    - Des substances vaso-actives comme l'angiotensine II et l'endothéline-1

# PHYSIOPATHOLOGIE

- Diminution de dégradation des macromolécules matricielles
  - La dégradation de la MEC est sous la dépendance d'enzymes du catabolisme matriciel, les métalloprotéases
  - produites par de nombreux types cellulaires, en particulier, les macrophages.
  - Leur action peut être inhibée par des inhibiteurs naturels, les TIMP (tissue inhibitors of metalloproteases)
- La fibrose, résulte ainsi d'un déséquilibre entre la synthèse et la dégradation
- Quelle que soit l'étiologie de la fibrose, elle est liée aux processus moléculaires et cellulaires de la réaction inflammatoire chronique

# Formes anatomopathologiques des Fibroses

## • Macroscopie

- La sclérose modifie la *consistance* de l'organe qui devient induré et « crisse » sous le couteau
- La *couleur* peut être modifiée avec des territoires blanchâtres (cicatrices)
- Déformation de l'organe, rétractation
- Modification de la forme et du volume de l'organe atrophique/hypertrophique
  - Les fibroses hypertrophiques :
    - fibrose des chéloïdes (cicatrices cutanées hypertrophiques),
    - fibrose rétropéritonéale (idiopathiques ou secondaires: néoplasie, médicaments bêta-bloquants)
  - Les fibroses atrophiques :
    - fibrose rénale (sténose incomplète de l'artère rénale, infarctus, néphrite interstitielle chronique)
    - fibrose accompagnant la sténose des organes creux : au niveau de l'oesophage après ingestion de liquides caustiques comme la soude; au niveau des trompes utérines lors des salpingites tuberculeuse ou gonococcique ou liées à une infection à Chlamydia; au niveau colique lors des phénomènes d'ischémie chronique.
  - Les fibroses mixtes: au cours de la cirrhose hépatique
- La fibrose est définie par l'augmentation quantitative des macromolécules matricielles: collagènes fibrillaires I et III

# Formes anatomopathologiques des Fibroses

- **Microscopie**

- Aspect histologique variable en raison des caractéristiques matricielles d'origine
- Dépend de l'organe atteint

## **A. Fibroses collagènes**

- Fibrose « lâche » (jeune ou d'apparition récente) :

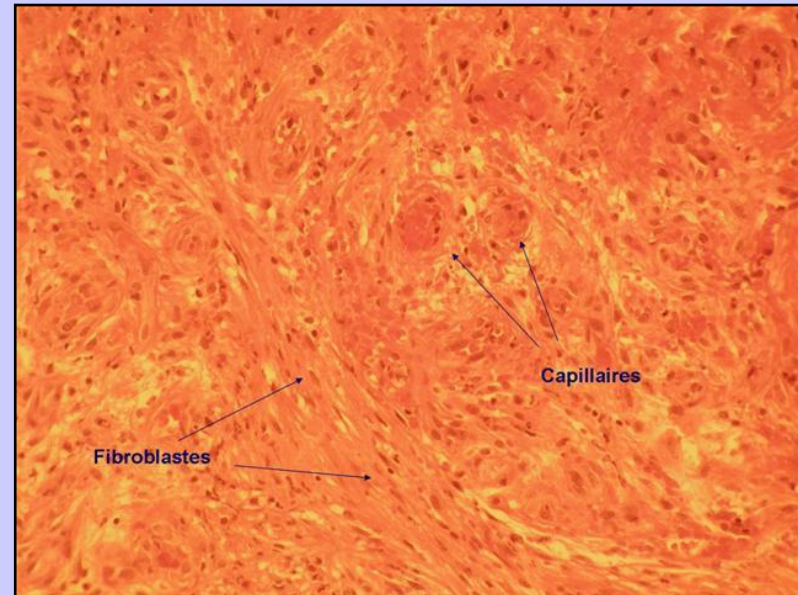
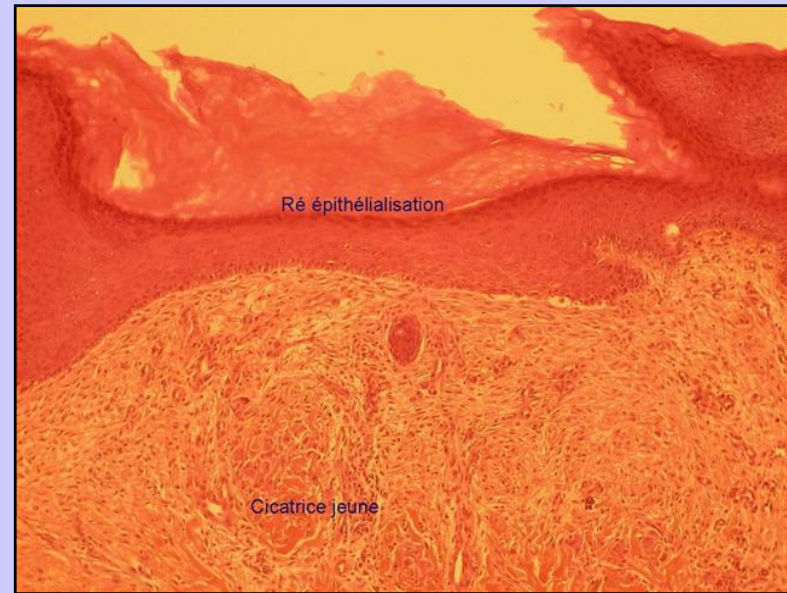
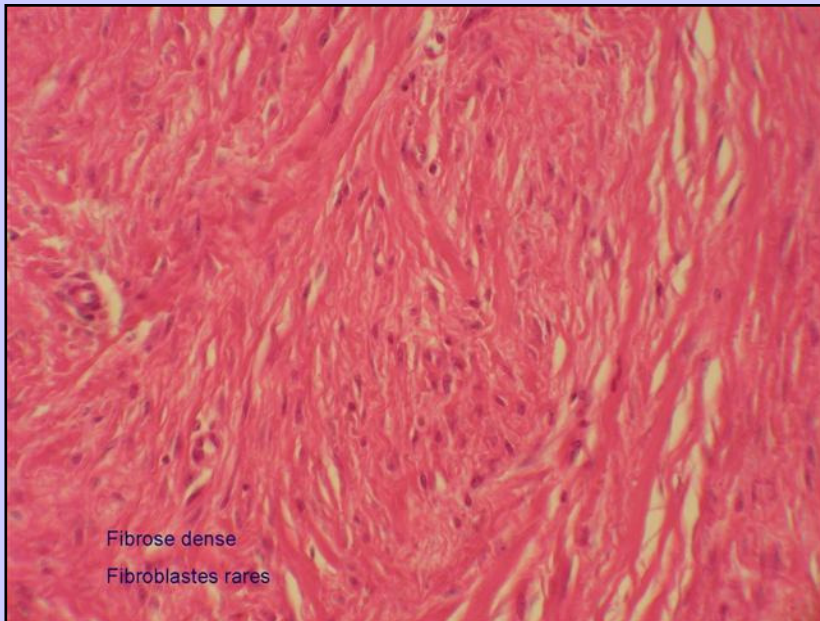
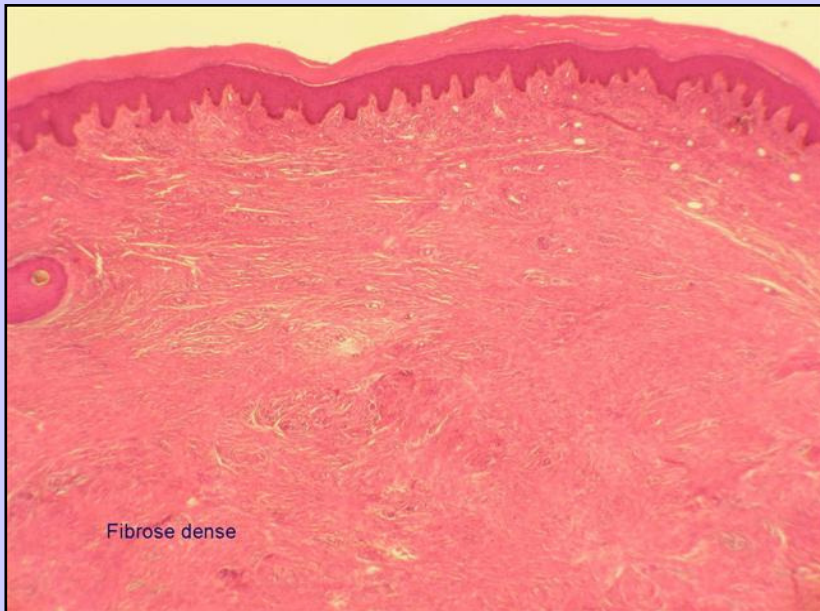
- formée de fibres peu épaisses, peu condensées et séparées par une substance fondamentale abondante (nombreux fibroblastes et nombreux capillaires)

- Fibrose dense (ancienne et évoluée)

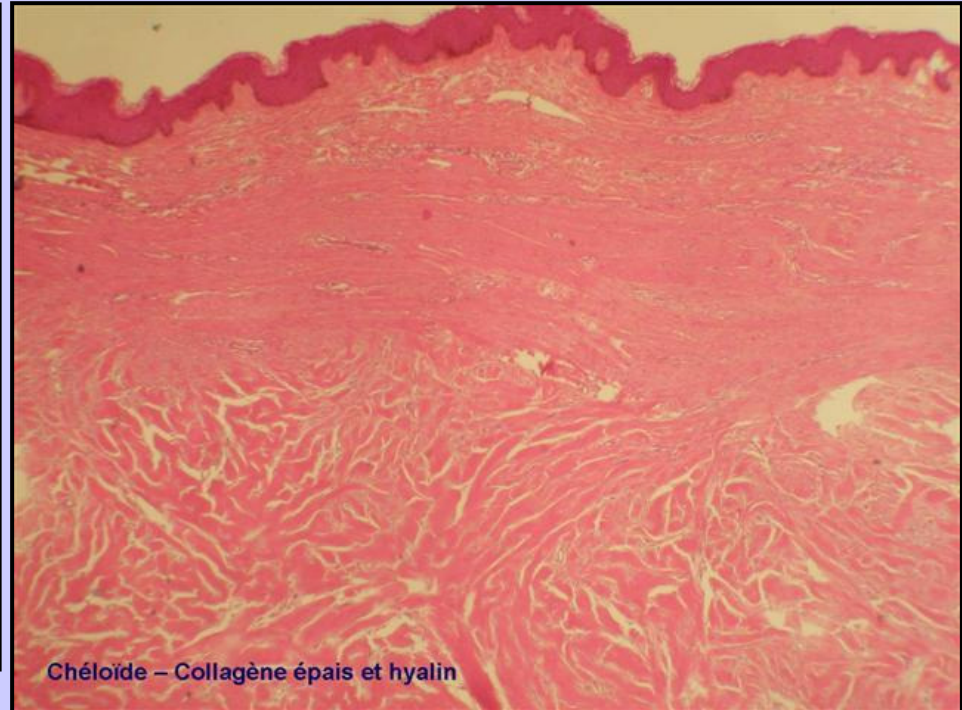
- formée de fibres épaisses et condensées avec peu de cellules et de vaisseaux

- Cette fibrose est colorée 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.

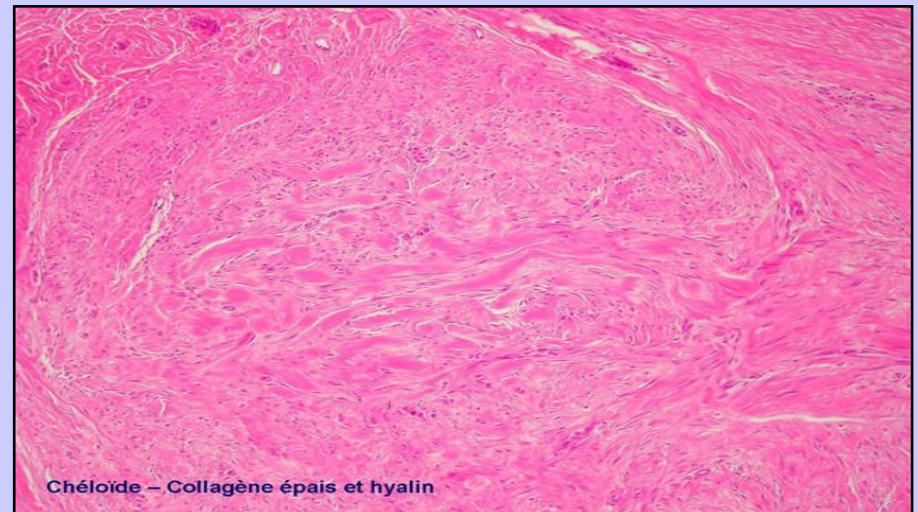
# Fibrose jeune/ancienne



# Fibrose collagène



Cicatrice Chéloïde



# Formes anatomopathologiques des Fibroses

- Microscopie

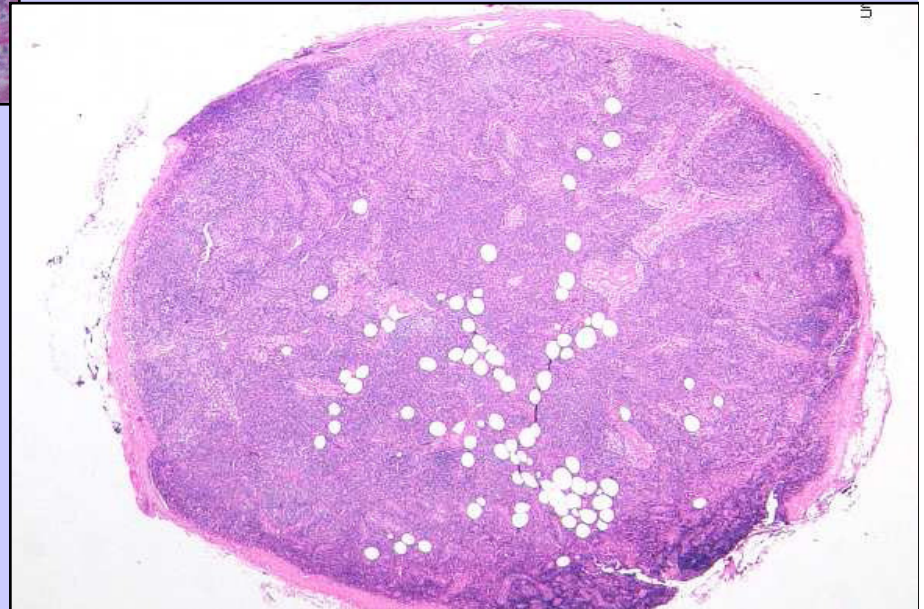
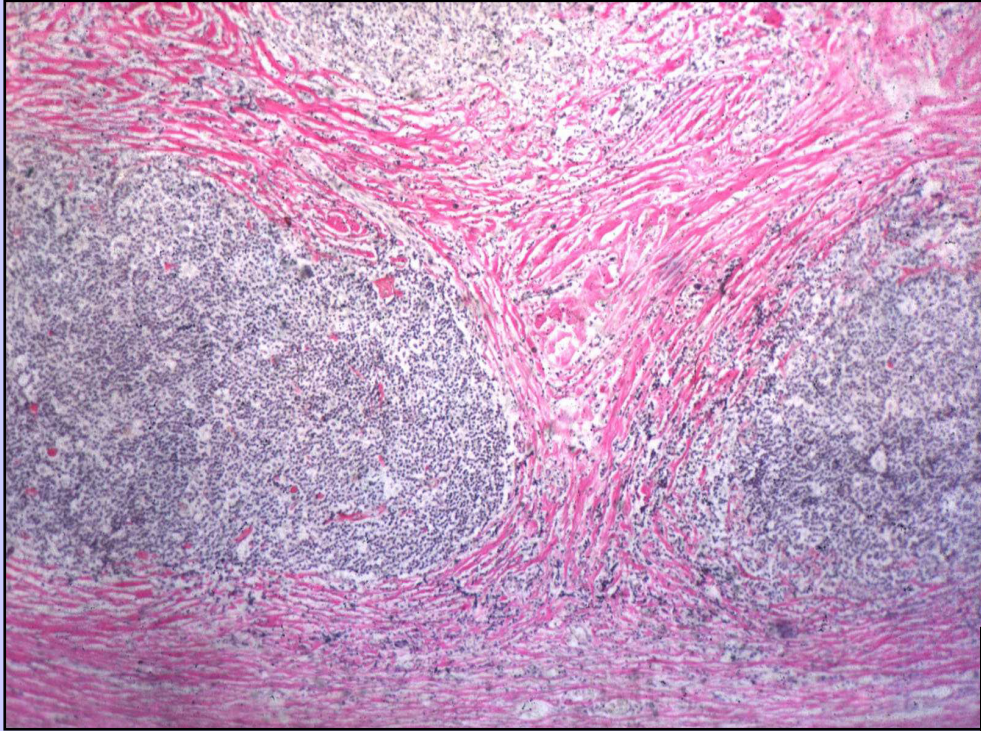
## **B. Fibroses réticuliniques**

- Les fibres en excès sont: grêles, anastomosées en réseau plus ou moins dense.
- 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 fibrose réticulinique.

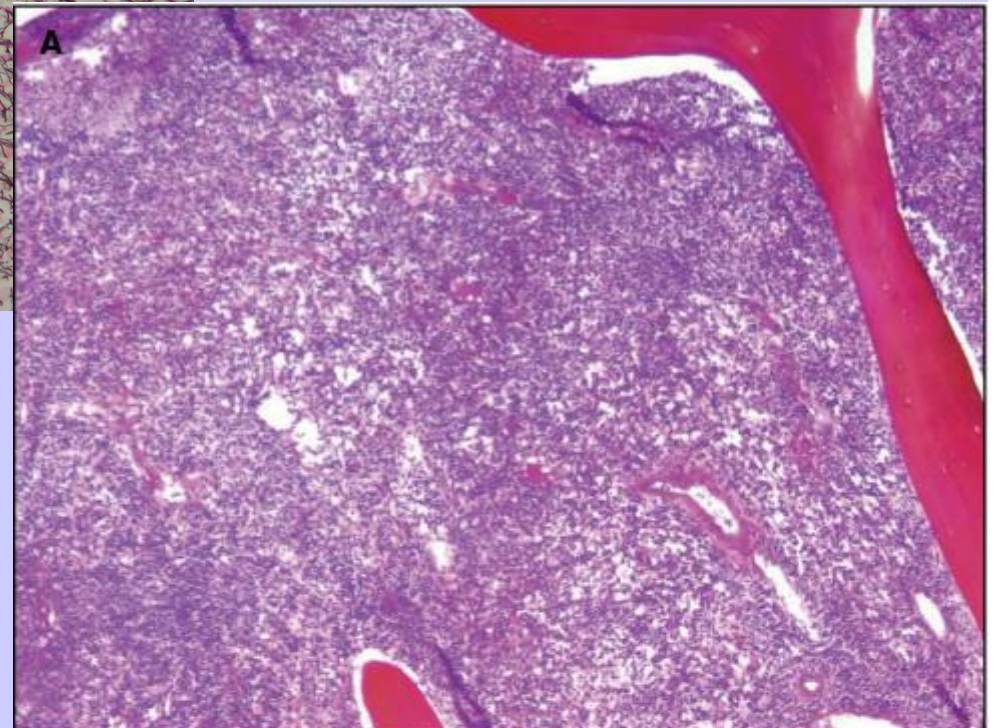
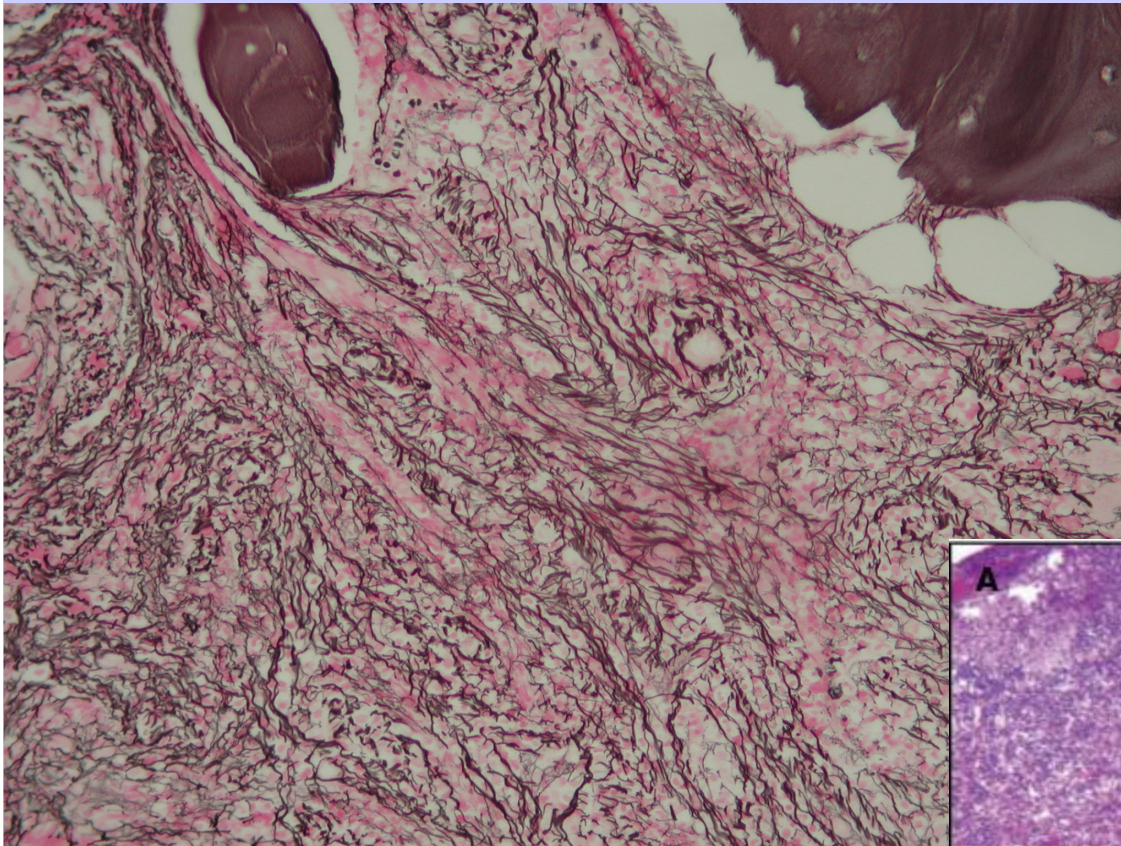
## **C. Fibroses élastiques**

- Abondantes dans certaines formes de fibrose de certains organes : fibres pulmonaires, la fibroélastose de l'endocarde, elastose solaire du derme
- La coloration par l'orcéine colore en brun noir ces fibres élastiques

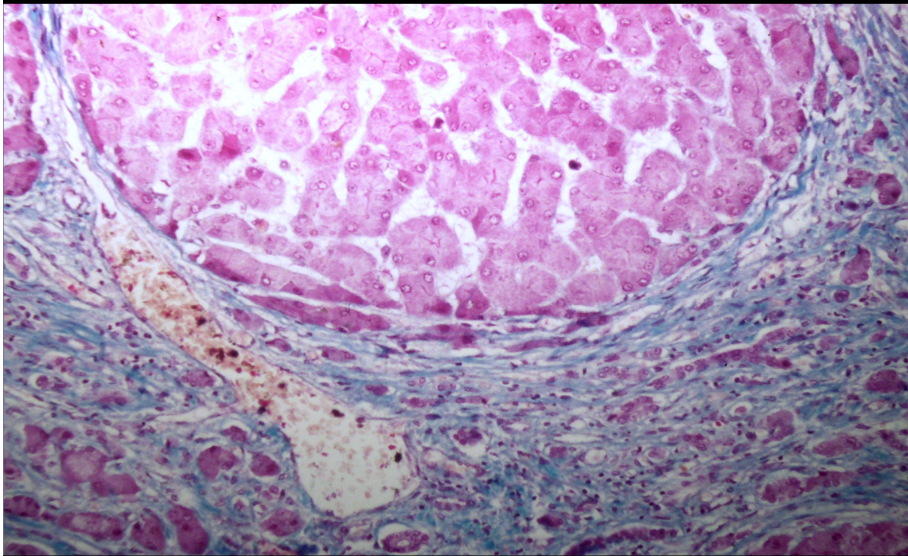
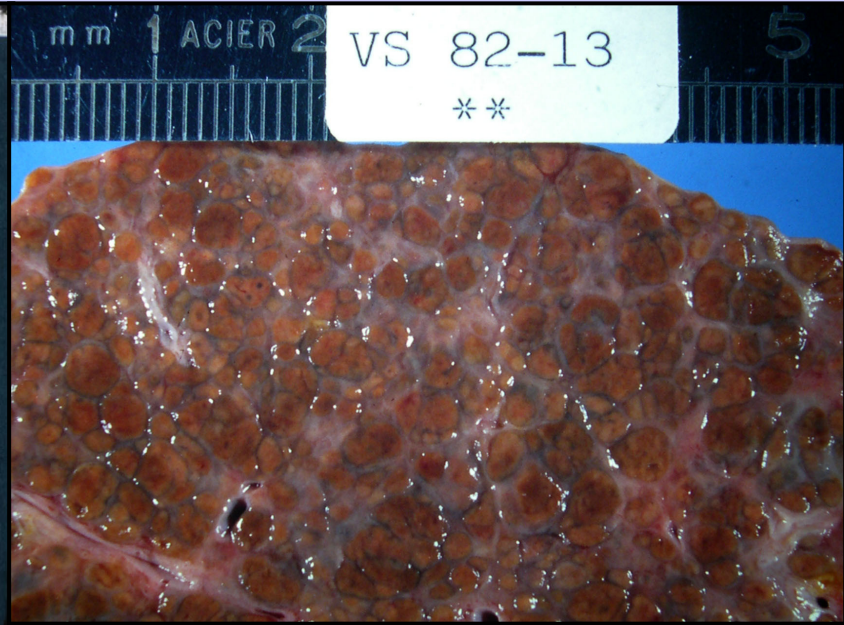
# Fibrose réticulinique



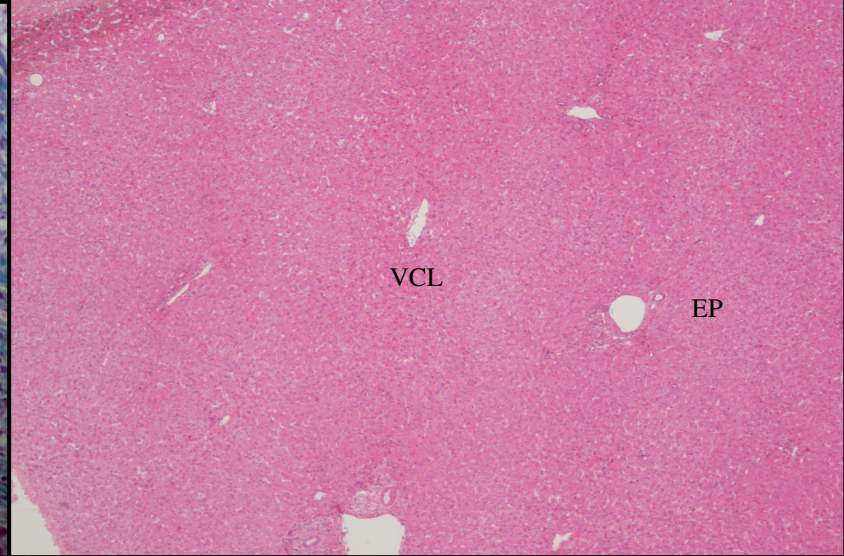
# Biopsie ostéo médullaire



# Cirrhose hépatique

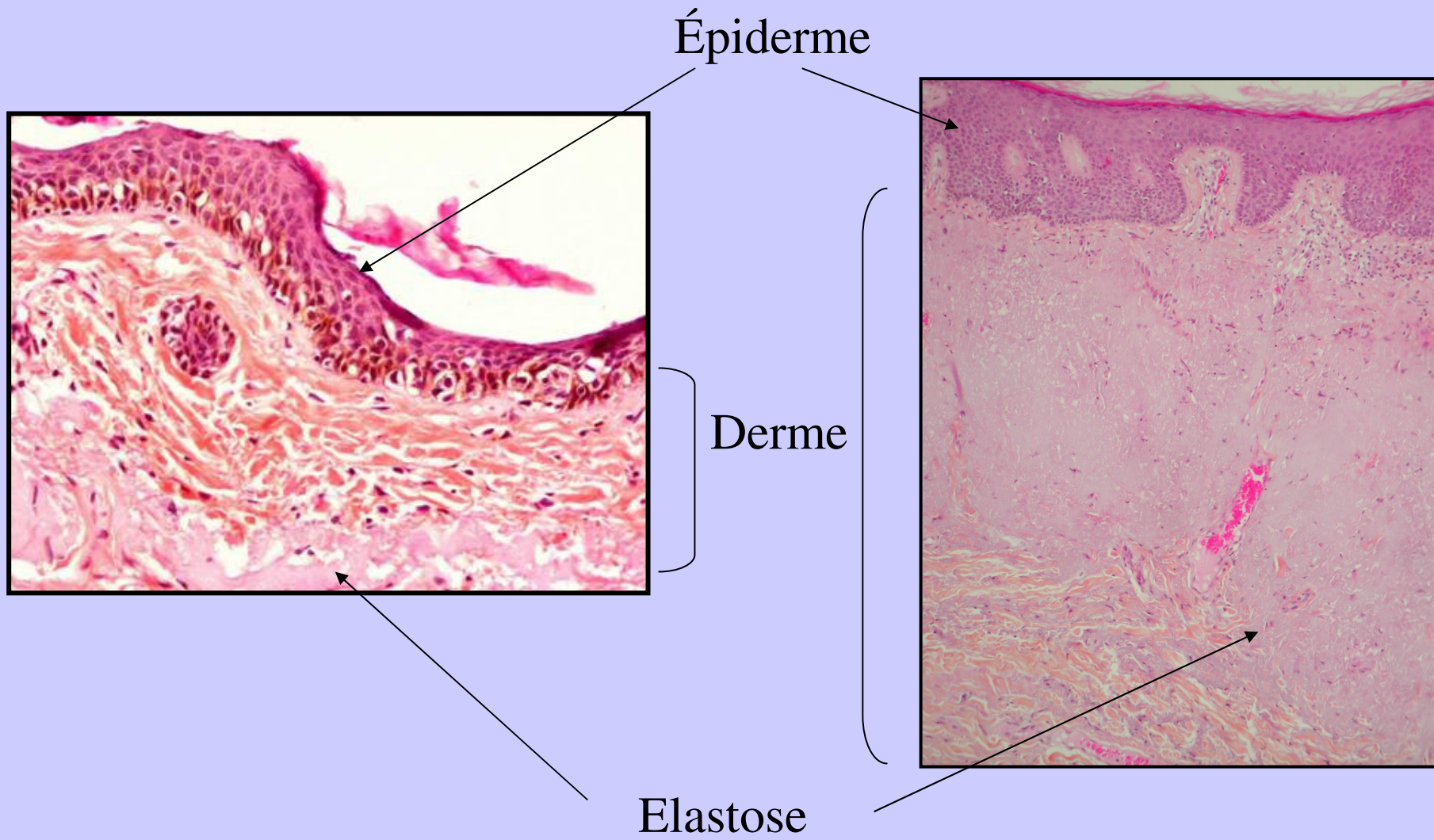


Coloration au trichrome



Coloration HES (Foie normal)

# Fibrose Élastique: Elastose Solaire

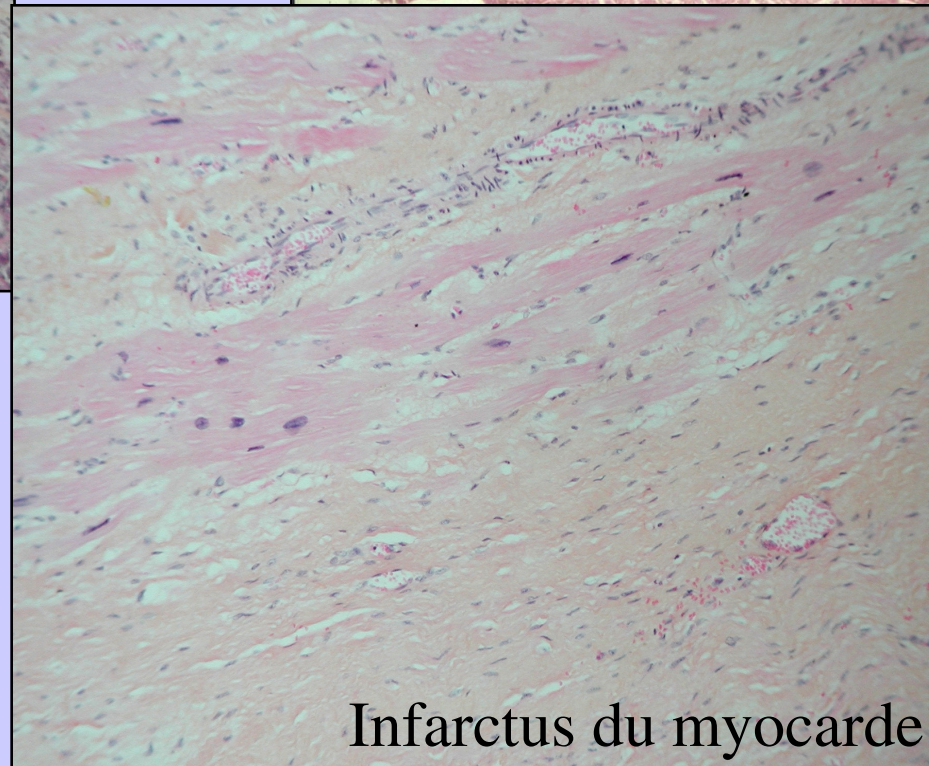
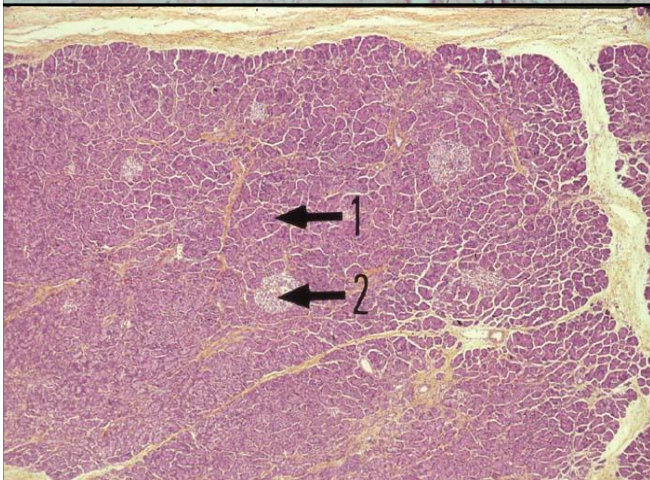
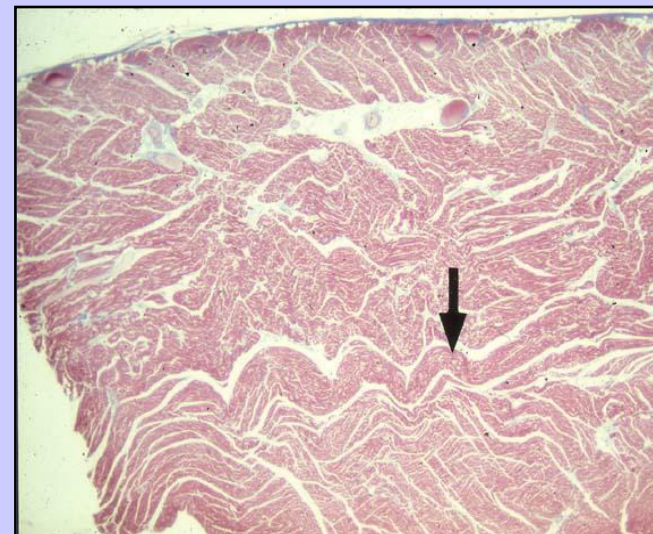
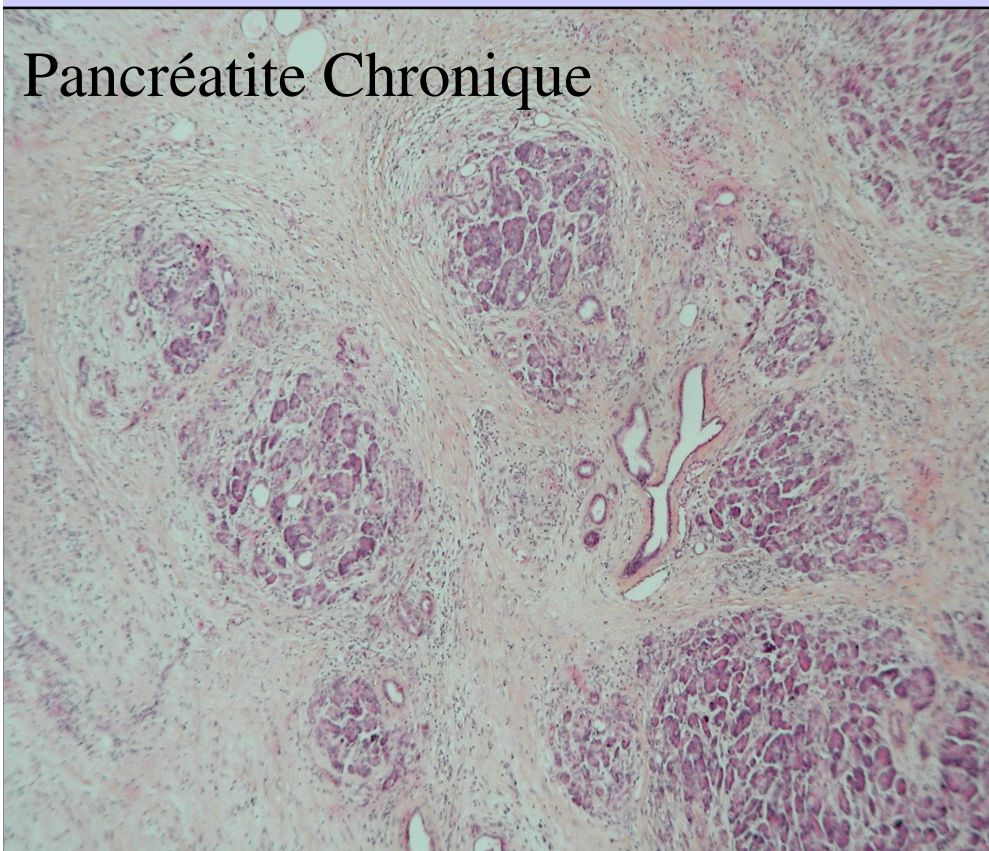


# ASPECTS MORPHOLOGIQUES

- La fibrose systématisée
  - simple épaissement de la trame conjonctive normale de l'organe, respectant l'architecture et notamment la distribution vasculaire
  - susceptible de régresser voire de disparaître
- La fibrose mutilante (fibrose cicatricielle de remplacement)
  - responsable d'un bouleversement de l'architecture normale de l'organe et, en particulier, de la distribution vasculaire.
  - due à une mort cellulaire dans un tissu incapable de régénérer ses cellules constitutives
  - fait suite à une agression délabrante ou répétitive
  - est irréversible
- NB: Dans certains tissus, même si l'agent lésionnel causal a cessé son action, les perturbations vasculaires associées à la fibrose mutilante peuvent contribuer à l'auto-entretien et à la progression de cette fibrose

# Fibrose mutilante

Pancréatite Chronique



Infarctus du myocarde

# ETIOLOGIES

- **Fibrose inflammatoire**

- La fibrose est une composante essentielle de la réaction inflammatoire chronique
- s'observe en parallèle avec la présence de cellules inflammatoires et d'une angiogénèse
- Le rôle des cellules inflammatoires, en particulier des macrophages, dans la production de facteurs de croissance est essentiel

- **Fibrose non inflammatoire ou dystrophique**

- S'établissent à très bas bruit et sur le long terme,
- habituellement, aucune réaction inflammatoire
- Elles impliquent également des facteurs de croissance les macrophages, comme dans la réaction inflammatoire chronique.
- Les causes des fibroses non inflammatoires ou dystrophiques sont:
  - *Vasculaires*
    - ischémie chronique (cardiopathie ischémique chronique)
    - stase veineuse (dermite des insuffisances veineuses et des varices)
    - hypertension artérielle (fibrose cardiaque et vasculaire)
  - *Métaboliques*  
Diabète, hémochromatose, dysfonction thyroïdienne, maladies de surcharge, sénescence

# ETIOLOGIES

## 1. Fibroses cicatricielles

- C'est l'évolution de certaines inflammations (fibrose apparue secondairement dans le processus inflammatoire)
- Fibrose post traumatique (plaies..)
- Fibrose secondaire à une suppuration (oblitération fibreuse de l'appendice)
- Fibrose secondaire à une ischémie (cicatrices des infarctus)
- C'est souvent la dernière étape du processus inflammatoire associé à une destruction tissulaire.

## 2. Fibroses inflammatoires

- Ces fibroses accompagnent une réaction inflammatoire prolongée en évolution
- Prolifération des fibroblastes et synthèse de collagène
- Ces fibroses sont fréquentes :
  - La tuberculose peut-être à l'origine d'une fibrose périlésionnelle extensive et mutilante (sténose urétérale etc..)
  - Le socle fibreux de l'ulcère gastrique
  - La fibrose portale évolutive des hépatites chroniques actives.

# ETIOLOGIES

## 3. Fibroses par organisation d'amas fibrineux

- Les amas fibrineux peuvent provenir de la coagulation du sang.
- Thromboses anciennes évoluent en fibrose :
  - les amas fibrineux sont pénétrés par des capillaires et colonisés par des fibroblastes
  - qui vont sécréter du collagène (par exemple : “ bouchons fibreux ” des thromboses oblitérantes; plaques fibreuses sur l'endocarde).

## 4. Fibroses accompagnant les atrophies parenchymateuses

- Atrophie glandulaire par obstruction canalaire : exemple des pancréatites chroniques.
- Atrophie par ischémie incomplète prolongée : exemple de l'atrophie rénale, du syndrome de Volkman.
- Atrophie par stase veineuse : exemple dans le derme des membres inférieurs en cas d'oblitération post-phlébitique (“ dermite de stase ”)
- Atrophie musculaire

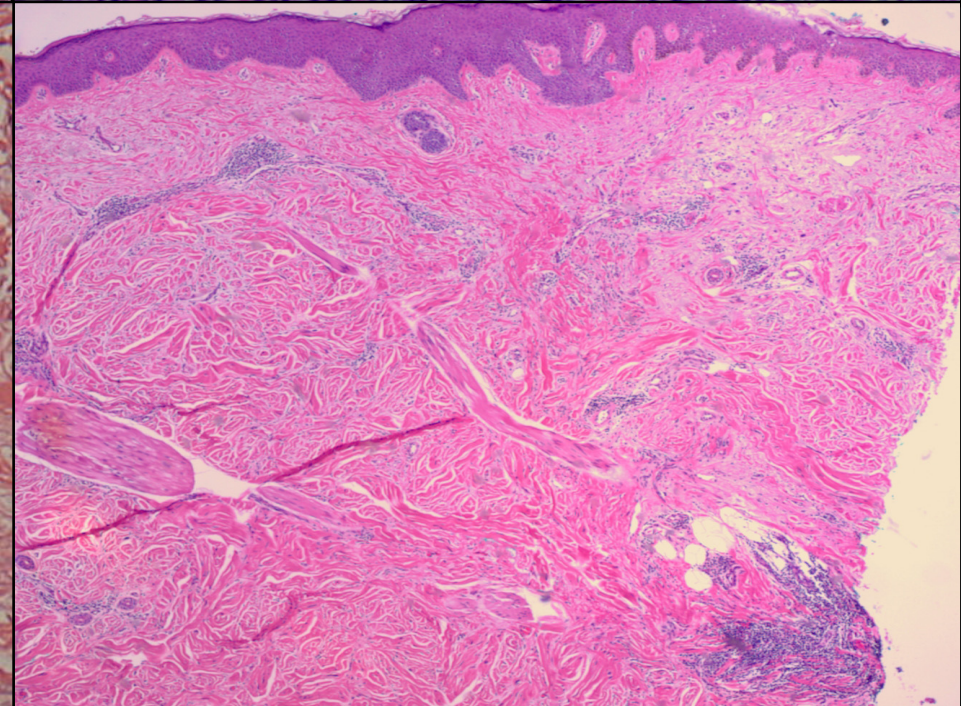
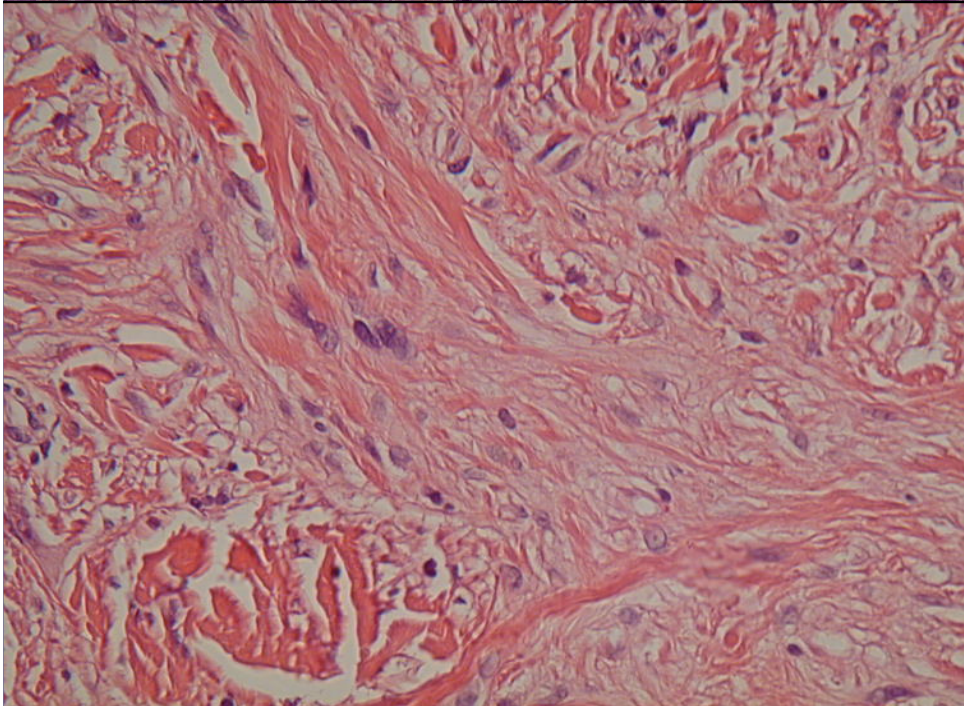
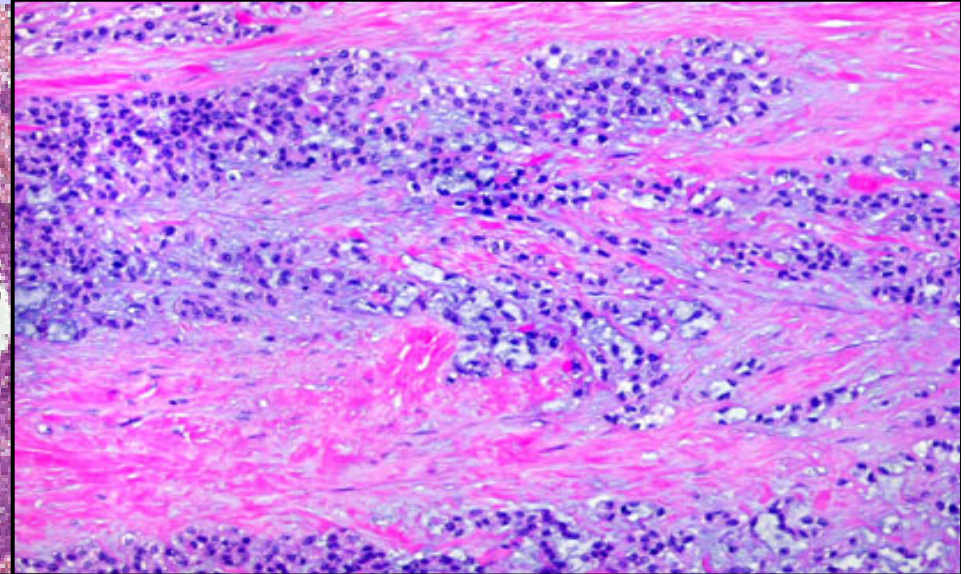
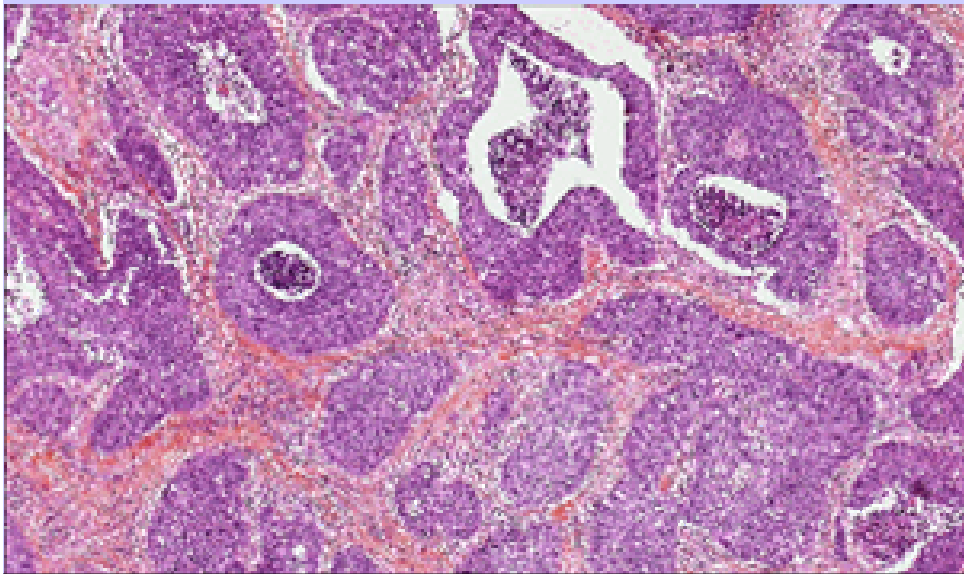
## 5. Fibroses “ dystrophiques ”

- Mécanisme complexe ou inconnu : par exemple les fibroses des gonades (ovaires fibrokystiques, hypogonadisme des ectopies testiculaires); fibrose post-radiothérapie; sclérodermie

## 6. Fibroses appartenant à la stroma réaction des cancers

- Ce type de fibrose est particulièrement marqué dans les cancers desmoplastiques.

# Stroma Réaction des cancer



# ASPECTS EVOLUTIFS

- La plupart du temps irréversible et s'auto-entretien
- Régresse rarement à condition que l'agent agresseur disparaisse
- Au cours du temps, la fibrose *varie*.
  - Fibrose jeune: riche en vaisseaux et en cellules inflammatoires, et constituée d'une matrice peu dense
  - Fibrose ancienne: pauvre en vaisseaux et en cellules inflammatoires, aux faisceaux collagènes denses, hyalinisés et calcifiés
- La gravité de la fibrose tient à son *retentissement fonctionnel* sur les organes qui en sont atteints
- Ce retentissement est variable d'un organe à l'autre et selon l'intensité de la fibrose, sans corrélation anatomo-fonctionnelle

## *Les 5 points importants*

1. Il existe des fibres collagéniques, réticuliniques et élastiques
2. Les colorations permettant d'identifier ces fibres
3. Les formes anatomopathologique des fibres
4. Les groupes étiologiques des fibres
5. La fibrose est un phénomène irréversible