

V-Nécrose cellulaire et apoptose

Relations entre dégénérescence, mort et nécrose cellulaires

- 1) On donne le nom de dégénérescence cellulaire à l'ensemble des modifications qui traduisent un trouble fonctionnel cellulaire : la dégénérescence peut être d'installation progressive ou brutale, réversible ou irréversible, elle aboutit à la mort cellulaire.
- 2) Le moment de la mort cellulaire est un moment théorique ou, après une période de modifications réversibles, les altérations cellulaires atteignent un seuil d'irréversibilité.
- 3) La mort cellulaire est suivie de l'élimination physique du corps cellulaire mort qui peut se faire selon deux processus différents :
 - l'un, brutal, résulte le plus souvent d'une agression pathogène grave ou répétée, de nature exogène par rapport à la cellule cible et caractérise la nécrose cellulaire,
 - l'autre, généralement plus progressif bien qu'inéluctable, met en jeu des mécanismes de destruction cellulaire "programmée" généralement amorcés de façon endogène directe ou indirecte, physiologique ou pathologique: il s'agit de l'apoptose.

A-Nécrose cellulaire

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 capables 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 :

2-Facteurs pathogènes responsables des lésions de dégénérescence et de nécrose

Introduction :

La dégénérescence, la mort cellulaire et la nécrose 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).

Les 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 frappe, 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.

A) Les 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 di éthylène-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.

B) Les facteurs biologiques : Parmi les multiples facteurs biologiques :

1- Les virus :

Les 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). Deux exemples:

- Aphtovirus de la fièvre aphteuse responsable de lésions dégénératives et nécrotiques des épithéliums malpighiens, de la fibre myocardique
- Adenovirus de l'hépatite de RUBARTH du chien responsable de lésions dégénératives et nécrotiques des hépatocytes et des cellules endothéliales....

2-Les 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).

3-les parasites:

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

4-les toxines d'origine fongique :

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

5-des enzymes:

Enzymes pancréatiques libérées et activées lors d'une pancréatite aigue.

C) L'hypoxie et l'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'infarcissement.

- 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.

D) Troubles de l'innervation

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

E) 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 ...

F) 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 (vit B1) 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 ...).

G) 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 (degranulation des granulocytes neutrophiles, éosinophiles, degranulation des mastocytes ...).

H) Transformation cancéreuse.

La transformation cancéreuse des cellules s'accompagne de modifications métaboliques et d'anomalies diverses et multiples conduisant fréquemment à la dégénérescence et 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'augmentation de l'apport protéique ou du taux circulant d'hormone thyroïdienne augmente les besoins des hépatocytes en oxygène et les sensibilise à l'hypoxie....

la mise en activité brutale, après une période de repos, des muscles squelettiques, dont les cellules sont chargées de glycogène, provoque l'accumulation massive d'acide lactique et de lactates: l'abaissement du pH tissulaire entraîne alors une nécrose des fibres musculaires striées squelettiques (une rhabdomyolyse): c'est ce qui se produit chez le cheval dans le syndrome de myoglobulinurie paroxystique,

- * l'hyperthermie accroît la sensibilité des cellules hépatiques aux autres facteurs de dégénérescence.

3- Morphologie des lésions de nécrose cellulaire

3-1-Lésions Cellulaires nucléaires et cytoplasmiques

La lésion la plus significative d'une nécrose, sur le plan microscopique, est la disparition du noyau. On peut observer également une dénaturation protéique et une digestion des organites par les enzymes protéolytiques des lysosomes.

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, 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.

Le cytoplasme de la cellule nécrosée est habituellement 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).

3-2-Expression tissulaire

L'expression morphologique de lésions de nécrose cellulaires 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) La nécrose de coagulation

La nécrose de coagulation est une forme de nécrose qui survient en général brutalement.

Dans cette forme de nécrose, l'autoproteolyse est suspendue et les protéines coagulées sont conservées.

Macroscopiquement: le tissu atteint est pale, homogène ; l'architecture générale de l'organe est conservée.

Par foie des hémorragies sont associées à la nécrose en raison de lésions

Vasculaires plus au moins étendues.

Ex: infarctus rénale

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.

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

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

b) Nécrose de désintégration

A l'inverse du cas précédent 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".

Exemple de nécrose de désintégration : nécrose de la pulpe blanche de la rate lors d'une maladie virale chez un chien (maladie de Carre - paramyxovirus) - les cellules lymphoïdes sont sélectivement nécrosées.

c) Association des deux types précédents de nécrose

On observe dans certains cas la juxtaposition de lésions de nécrose de coagulation et de lésions de nécrose de désintégration. Exemple: la necrobacillose hépatique des ruminants.

Macroscopiquement : le foie est truffé de multiples foyers nécrotiques de un à quelques centimètres de diamètre, blanc-jaunâtres et cernés d'un liséré congestif rouge; ces foyers sont souvent ombiliqués lorsqu'ils sont en périphérie de l'organe.

Microscopiquement: la prolifération de *Fusiformis necrophorum* (bacille de la nécrose) dans le parenchyme hépatique est à l'origine de lésions de nécrose focale d'extension centrifuge. La succession d'une zone de nécrose de désintégration et d'une zone concentrique de nécrose de coagulation s'explique de la façon suivante:

- les bactéries (Gram -, identifiables sous forme de longues chainettes après coloration par le bleu de toluidine par exemple) secrètent des toxines responsables, sur une zone située en avant du front de progression bactérienne, de la mort brutale des hépatocytes suivie de nécrose de coagulation,
- les bactéries se multiplient et s'étendent facilement dans ce parenchyme mortifié,
- la présence des bactéries en zone intermédiaire de la lésion suscite l'afflux, depuis les capillaires situés à la périphérie du foyer, de granulocytes neutrophiles qui meurent à leur tour et libèrent, en arrière du front bactérien, des enzymes protéolytiques qui transforment les travées en état de nécrose de coagulation en un foyer de nécrose de désintégration (désorganisation complète du tissu nécrosé).

d) 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 anoxique ou toxique 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.

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

- 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 caseum
- ce type de nécrose est par exemple associée à l'évolution des tuberculoses animales.

- la nécrose du tissu adipeux = la cytosteatonecrose

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 cytosteatonecrose le tissu adipeux apparaît parsemé de taches blanchâtres dont l'aspect évoque celui de "taches de bougie". Lors de cytosteatonecrose 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 majoritent l'induration tissulaire.

Microscopiquement

On retrouve quelques adipocytes plus ou moins abîmés 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 "a corps étrangers" vis-à-vis des savons et acides gras ; on observe ainsi des macrophages actifs et des cellules géantes "a corps étrangers" dont les multiples noyaux sont dispersés au hasard dans le cytoplasme.

- Gangrène humide

Est une putréfaction des tissus due à des germes anaérobies (bacille de Welsch, Staphylococcus...).

Elle s'observe dans :

- Les tissus mous, riche en eau : la chair de poisson putréfié plus vite que les autres viandes ;
- Les organes internes : poumons,
- la bouche : chez le chien lors d'urémie ;
- l' intestin : chez le cheval suite a une thrombo-embolie d'origine parasitaire et chez le chien en cas de corps étranger;
- la matrice : lors de métrite ;

- les tissus riches en lipides : tissu sous-cutané chez le chien gras, lors de traumatisme;
- les organes en état de congestion passive et œdème : lors de hernie étranglée, de corps étranger annulaire au niveau de la langue, de bandage trop serre chez le chien.

Macroscopiquement: on peut observer la putréfaction des tissus nécrosés (histolyse). Les parties atteintes sont flasque, tuméfiées, pâteuse, livides et violacées puis brunâtres a noires. Les tissus se ramollissent de plus en plus, se transforment en bouillie, exhalent une odeur repoussante, l' odeur gangreneuse due a la formation de gaz odorants comme H_2S , CH_4 , NH_3 ... qui entraînent l' apparition d'un emphysème, c'est la gangrène gazeuse.

- Gangrène sèche

Quand un tissu pauvre en liquide est le siège d'une ischémie brutale (occlusion vasculaire), il subit une nécrose de coagulation Si le tissu est expose a la dessiccation (peau, extrémités), il devient sec,

sombre, cassant, dure, plisse. La condition d'apparition de ce type de lésion est l'absence d'infection bactérienne. La gangrène sèche s'observe sur le fœtus dans l'environnement stérile de la matrice lors de momification. Dans les autres cas de gangrènes sèches ; la partie nécrosée est séparée du tissu sain par un sillon disjoncteur et par une bande de cellules inflammatoires.

Evolution:

- La gangrène humide a une évolution rapide, envahissante, la lésion s'étend de proche en proche, s'étend à distance, donne des foyers métastatiques et se termine par une septicémie ou une toxémie.
- le foyer de gangrène qui reste localisé évolue en 3 phases :
 - phase de mortification
 - phase d'élimination
 - Phase de réparation.

4. Evolution des nécroses

L'évolution des lésions nécrotiques dépend évidemment de leur situation superficielle ou profonde.

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.

4.1 Nécrosés profondes Parenchymateuses

L'issue la plus fréquente de cette évolution des lésions de nécrose profonde parenchymateuse est la résorption suivie de cicatrisation.

4.2 Nécrosés superficielles, tégumentaires et des muqueuses

Les tissus mortifiés sont éliminés vers le milieu extérieur et, selon sa profondeur, la lésion est qualifiée d'exulcération ou d'ulcère. 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.

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-mines" s'applique à un ulcère s'étendant horizontalement dans la sous-muqueuse en creusant sous la muqueuse.

5-Conséquences des lésions de nécrose

5.1 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 enzymatique est un bon témoin biologique de l'évolution de phénomènes nécrotiques parenchymateux profond difficiles à caractériser autrement.

5-2-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 atteints,
- des possibilités de régénération ou de cicatrisation des tissus lésés,
- d'éventuels phénomènes surajoutés (surinfection...).

1-Definition:

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.

2-Les multiples circonstances et causes de l'apoptose

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. On citera :

- La destruction programmée des cellules au cours de l'embryogenèse (Période d'implantation, d'organogenèse, phénomènes d'involution au cours du développement),
- l'involution cellulaire ou tissulaire hormono-dépendante (menstruation, atrophie folliculaire...),
- la déletion cellulaire des populations cellulaires inter mitotiques à renouvellement permanent (cellules épithéliales intestinales par exemple),
- la mort des cellules immunocompétentes des tissus et organes lymphopoïétiques primaires et secondaires (elle peut être normale, modulante, ou pathologique (immun déficits)
- 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 (hepatites 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....).

3. Mécanismes de régulation de l'apoptose

L'apoptose est soumise à de multiples mécanismes régulateurs parmi lesquels, celui lié à l'action antagoniste de deux protéines cellulaires bcl2 et p53 agissant par l'intermédiaire d'une autre protéine, bax, pour maintenir la cellule en état de non-apoptose ou la précipiter dans ce phénomène d'autodestruction.

Principales molécules régulatrices de l'apoptose :

- bcl-2, protectrice vis à vis de l'apoptose,
- p 53, « gardienne du génome », activatrice de l'apoptose,
- bax, activatrice de l'apoptose en relation avec les deux précédentes

Selon le Rapport: $\text{pro} / \text{anti} > 1 \rightarrow \text{apoptose}$

$\text{pro} / \text{anti} < 1 \rightarrow \text{survie}$