



Introduction

CoPath

[Retour à l'espace CoPath](#)

Pathologie générale (DFGSM)

Introduction

1. Moyens et objectifs de l'anatomie pathologique en médecine
2. Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes
3. Réaction inflammatoire - Inflammations
4. Pathologie vasculaire et troubles circulatoires
5. Généralités sur les tumeurs Cellule et tissu cancéreux
6. Histoire naturelle du cancer
7. Tumeurs épithéliales
8. Tumeurs non épithéliales
9. Pronostic et marqueurs thérapeutiques du cancer
10. En route vers le deuxième cycle des études médicales

► Présentation du manuel

Cet ouvrage de Pathologie générale est le **référentiel national** destiné à l'enseignement de Biopathologie cellulaire, tissulaire et moléculaire de L2-L3 des études de médecine (DFGSM). Il a été rédigé sous l'égide du Collège Français des Pathologistes (Copath).

► Préface (Pr. Marie-Christine Copin)

Le contenu de l'enseignement de l'Anatomie et Cytologie Pathologiques (ACP) dans le cadre du 1er cycle des études médicales a longtemps paru aux étudiants éloigné de la pratique médicale. Il est pourtant destiné à leur donner les connaissances physiopathologiques indispensables à la compréhension des maladies regroupées sous le terme de Pathologie générale.

Aujourd'hui, l'objectif clairement affiché de la réforme du 2e cycle des études médicales, pour l'ACP, est de fournir à l'étudiant toutes les informations qui lui permettront, dans son exercice médical futur, de comprendre le compte rendu anatomopathologique. Ainsi il pourra d'une part expliquer au patient les termes employés et les conséquences du diagnostic sur la prise en charge thérapeutique et le pronostic et d'autre part proposer le traitement adéquat. Cet objectif, décliné par organe au cours du 2e cycle, exige, pour être atteint, une étape préalable d'acquisition de connaissances sur les processus généraux que sont l'inflammation, la pathologie vasculaire et la pathologie tumorale. La maîtrise du sens des termes employés est essentielle à la pratique médicale. Elle exige un apprentissage qui peut, à première vue, paraître rébarbatif. Cette étape est néanmoins indispensable et garantit la qualité du dialogue ultérieur entre le clinicien et le pathologiste, appelé dialogue anatomoclinique. La mise en perspective permanente de la rigueur sémantique avec ce dialogue futur est le fil rouge de cet ouvrage de référence pour l'ACP et la biopathologie, ici présenté dans sa 3e édition. Il place l'ACP au centre de la médecine de demain en intégrant les évolutions technologiques les plus récentes comme la pathologie moléculaire qui fait l'objet d'un nouveau chapitre ou la pathologie numérique. La recherche ou l'assurance qualité, thèmes moins souvent abordés, sont également traités donnant un aperçu complet de notre discipline. Les figures concernant des illustrations macroscopiques et microscopiques assorties de légendes très explicites et de repères insérés apportent une dimension très pratique. Le livre se termine en ouvrant la voie sur les objectifs du 2e cycle et sur les principaux items intégrant des notions d'ACP, confirmant ainsi l'importance de la Pathologie générale. Cette 3e édition, révisée par de nouveaux enseignants passionnés par leur discipline et motivés à transmettre leur savoir, est un support indispensable pour assimiler progressivement les connaissances des mécanismes à l'origine des maladies et l'usage des termes appropriés.

► Coordinateurs de l'ouvrage

Pr. Jean-François Emile (PU-PH, Hôpital Ambroise-Paré, AP-HP, Université de Versailles SQY)

Pr. Serge Guyétant (PU-PH, CHU de Tours, Université de Tours)

Pr. Leteurtre Emmanuelle (PU-PH, CHU de Lille, Université de Lille)

Auteurs et Relecteurs

- Auteurs

Battistella Maxime (PU-PH, Hôpital Saint-Louis, AP-HP)
 Bossard Céline (PU-PH, CHU de Nantes, Université de Nantes)
 Buob David (PU-PH, Hôpital Tenon, AP-HP)
 Cros Jérôme (PU-PH, Hôpital Beaujon, AP-HP)
 Galmiche Louise (PH, CHU de Nantes, Université de Nantes)
 Gibier Jean-Baptiste (MCU-PH, CHU de Lille, Université de Lille)
 Gnemmi Viviane (PU-PH, CHU de Lille, Université de Lille)
 Ilié Marius (PU-PH, CHU de Nice, Université Côte-d'Azur)
 Kammerer-Jacquet Solène-Florence (MCU-PH, CHU de Rennes, Université de Rennes I)
 Le Loarer François (PU-PH, Institut Bergonié, Université de Bordeaux)
 Loussouarn Delphine (PU-PH, CHU de Nantes, Université de Nantes)
 Renaudin-Autain Karine (MCU-PH, CHU de Nantes, Université de Nantes)
 Stichelbout Morgane (PH, CHU de Lille, Université de Lille)
 Uguen Arnaud (PU-PH, CHU de Brest, Université de Brest)
 Uro-Coste Emmanuelle (PU-PH, Institut Universitaire du Cancer, Oncopôle, Toulouse, Université Paul-Sabatier Toulouse III)
 Wendum Dominique (PU-PH, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP)

- Relecteurs

Costes-Martineau Valérie (PU-PH, CHU de Montpellier, Université de Montpellier)
 Mosnier Jean-François (PU-PH, CHU de Nantes, Université de Nantes)
 Penault-Llorca Frédérique (PU-PH, Centre Jean-Perrin, Clermont-Ferrand)
 Rousselet Marie-Christine (PU-PH, CHU d'Angers, Université d'Angers)
 Vignaud Jean-Michel (PU-PH, CHU de Nancy, Université de Nancy)

- Auteurs de la 1ère édition

Homa Adle-Biassette (Université de Paris VII)
 François-Patrick Chatelet (Université de Paris VI)
 Valérie Costes (Université de Montpellier I)
 Claire Danel (Université de Paris V)
 Pierre Dechelotte (Université de Clermont-Ferrand)
 Anne-Lise Delezoide (Université de Paris VII)
 Jean-François Emile (Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines)
 Aurélie Fabre (Université Paris Diderot)
 Serge Guyétant (Université de Tours)
 Dominique Hénin (Université de Paris VII)
 Paul Hofman (Université de Nice Sophia Antipolis)
 Anne Lavergne-Slove (Université de Paris VII)
 Jean-François Mosnier (Université de Nantes)
 Frédérique Penault-Llorca (Université de Clermont-Ferrand)
 Marie-Christine Rousselet (Université d'Angers)
 Jean-Michel Vignaud (Université de Nancy I)
 Relecteurs et contributeurs de la 1re édition
 Nicole Brousse (Université de Paris V)
 Patrick Bruneval (Université de Paris V)
 Valérie Costes (Université de Montpellier I)
 Claire Danel (Université de Paris V)
 Gonzague De Pinieux (Université de Tours)
 Louise Devisme (Université de Lille II)
 Mojgan Devouassoux-Shisheboran (Université de Lyon I)
 Michel Durigon (Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines)
 Jean-François Emile (Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines)
 Bernard Gosselin (Université de Lille II)
 Catherine Guettier (Université de Paris XI)
 Serge Guyétant (Université de Tours)
 Patrice Josset (Université de Paris VI)
 François Labrousse (Université de Limoges)

Anne Lavergne-Slove (Université de Paris VII)
Emmanuelle Leteurre (Université de Lille II)
Jean-François Mosnier (Université de Nantes)
Michel Pluot (Université de Reims-Champagne Ardenne)
Marie-Christine Rousselet (Université d'Angers)
Mathilde Sibony (Université de Paris VI)
Annick Vieillefond (Université de Paris V)
Jean-Michel Vignaud (Université de Nancy I)

Dernière mise à jour de la page: 31 Mai 2022



[Plan](#) [Contact](#) [Mention légales](#) [Politique de confidentialité](#)

SFP : Service de Pathologie, Hôpital de Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94275 Le Kremlin Bicêtre - Tél: +33 (0)1 45 21 78 72 - 06
67 35 35 81

La cotisation est de 35 euros (15 euros pour les Assistants Hospitalo-Universitaires) à régler en début d'année par chèque à la trésorière* (Ordre « CoPath »).

*TRESORIERE : Dr Dominique CAZALS-HATEM- Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques- Hôpital BEAUJON- 100, boulevard LECLERC- 92118 CLICHY cedex

Assemblée générale du Copath des années antérieures :

La "Journée des enseignants 2021" a eu lieu le mercredi 30 juin 2021, en visioconférence

Accès à l'enregistrement vidéo de la réunion : contacter directement le Pr. Serge Guyétant

Présentations des orateurs lors de la journée du CoPath

 [1 - AG ordinaire du CoPath - Journée des Enseignants 2021 - Guyétant_Cazals Hatem](#)

 [2- Informations CNU 2021 - MC Copin](#)

 [3 - 1er et 2eme cycle - Journée des Enseignants 2021 - Guyétant_Uguen_Gibier](#)

 [4 - 3eme cycle - Journée des Enseignants 2021 -](#)

[Guyétant_Trapani_Bertheau_Cros_Uro-Coste](#)

 [5 - Innovations pédagogiques- Journée des Enseignants 2021 -](#)

[Bertheau_Selves_Fontugne-Kossai_Standley_Szablewski](#)

Membres du Conseil d'Administration

Président : Philippe Bertheau (AP-HP Saint-Louis); Trésorière : Dominique Cazals-Hatem (AP-HP Beaujon); Secrétaire : Solène-Florence Kammerer-Jacquet (Rennes),

Membres du Conseil d'Administration : Philippe Bertheau (PU-PH AP-HP Saint Louis), Isabelle Brocheriou (PU-PH AP-HP Pitié Salpêtrière), Nisrine Choukeir (PH Toulon), Dominique Cazals-Hatem (PH AP-HP Beaujon), Solène-Florence Kammerer-Jacquet (MCU-PH Rennes), Valérie Rigau (PU-PH Montpellier), Audrey Rousseau (PU-PH Angers), Élodie Standley (MCU-PH Tours), Séverine Valmary-Degano (PU-PH Grenoble), Dominique Wendum (PU-PH AP-HP Saint Antoine)

Membres invités : Serge Guyétant (Past président), Jérémy Sandrini (responsable site internet), Benoît Terris (président CNU 42-03), Loïc Trapani (président AFIAP)

Dernière mise à jour de la page: 7 Novembre 2022



[Plan](#)

[Contact](#)

[Mention légales](#)

[Politique de confidentialité](#)

SFP : Service de Pathologie, Hôpital de Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94275 Le Kremlin Bicêtre - Tél: +33 (0)1 45 21 78 72 - 06 67 35 35 81



1. Moyens et objectifs de l'anatomie pathologique en médecine

CoPath

[Retour à l'espace CoPath](#)

Pathologie générale (DFGSM)

Introduction

1. Moyens et objectifs de l'anatomie pathologique en médecine

2. Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes

3. Réaction inflammatoire - Inflammations

4. Pathologie vasculaire et troubles circulatoires

5. Généralités sur les tumeurs Cellule et tissu cancéreux

6. Histoire naturelle du cancer

7. Tumeurs épithéliales

8. Tumeurs non épithéliales

9. Pronostic et marqueurs thérapeutiques du cancer

10. En route vers le deuxième cycle des études médicales

▶ Chapitre 1 Moyens et objectifs de l'anatomie pathologique en médecine

Auteur : Jérôme Cros

Plan du chapitre

- Historique
- Place de l'anatomie pathologique en médecine
- Place de l'anatomie pathologique dans la recherche



Objectifs

- Connaître la place de l'anatomie pathologique dans la démarche médicale.
- Connaître et savoir donner des exemples des différents types de prélèvements cytologiques.
- Connaître et savoir donner des exemples des différents types de prélèvements tissulaires.
- Connaître les différentes étapes techniques qui vont permettre l'analyse microscopique d'un prélèvement cellulaire.
- Connaître les différentes étapes techniques qui vont permettre l'analyse microscopique d'un prélèvement tissulaire.
- Connaître les principes de la fixation cellulaire/tissulaire.
- Connaître les principes (apports et limites) d'un examen cytopathologique.
- Connaître les principes (apports et limites) d'un examen extemporané.

▶ Historique

Malgré des progrès isolés et significatifs depuis la Renaissance, la médecine restait au XVIII^e siècle en France ainsi que dans de nombreux autres pays européens, tributaire de croyances périmées et de systèmes sociaux peu propices au progrès des connaissances médicales. La médecine, jadis réservée aux clercs, continuait à être enseignée à l'université alors que la chirurgie en avait été écartée pendant des siècles par une faculté de médecine intransigeante.

▶ 1799 : publication du *Traité des membranes* par Bichat

Ce traité qui constitua l'ouvrage fondamental de l'anatomopathologie initia une nouvelle façon de voir l'anatomie. En effet, à côté d'une vision montrant des organes voisins les uns des autres, il proposait une conception de l'homme constitué d'enveloppes successives autour des différents organes. Ce modèle se révéla

étonnamment utile et permet de prédire de façon satisfaisante l'évolution d'un certain nombre de maladies, telles que des pathologies couramment observées à l'époque, comme la tuberculose. On observait alors très fréquemment des lésions des séreuses pleurales, péritonéales et péricardiques.

► 1819 : publication du *Traité de l'auscultation médiate* par Laennec

Il s'agissait d'une auscultation au moyen d'un cylindre, précurseur du stéthoscope.

Ces nouvelles méthodes donnèrent des résultats objectifs et fiables pour l'examen des organes internes. Cet ouvrage consacré en principe à la présentation et à la promotion de ce nouvel outil diagnostique comportait une partie très importante dédiée à l'examen post-mortem et à la pathologie macroscopique des tissus. Le lien entre l'auscultation et la percussion d'une part et les autopsies d'autre part était très étroit. En effet, ces nouvelles méthodes d'examen ne trouvaient leur valeur que dans une corrélation étroite avec les autopsies. Tout ceci aboutit vers les années 1830 à la constitution d'un ensemble de connaissances qui se trouva alors brutalement confronté à un nouvel instrument : le microscope.

► Place de l'anatomie pathologique en médecine

► Démarche diagnostique

L'anatomie et cytologie pathologiques (ou pathologie) est une discipline médicale qui étudie les lésions provoquées par les maladies, ou associées à celles-ci, sur les organes, tissus ou cellules, en utilisant des techniques permettant l'examen morphologique macroscopique (les lésions visibles à l'œil nu) d'une part et l'examen microscopique et moléculaire d'autre part.

Les lésions sont des altérations morphologiques des organes, décelables par tout moyen d'observation. Celles-ci sont des signes de maladies, au même titre que les symptômes cliniques. Elles peuvent être le résultat direct de l'agression qui a déclenché la maladie (ex. : hépatite virale détruisant les hépatocytes), ou celui des réactions apparues au cours du déroulement du processus morbide (ex. : cirrhose hépatique compliquant une hépatite virale au long cours). La lésion élémentaire correspond à l'altération morphologique d'une structure analysée isolément. L'association de différentes lésions élémentaires constitue un ensemble lésionnel.

Il n'y a pas forcément de corrélation étroite entre l'importance d'une lésion et son expression clinique ou biologique. Les causes des lésions sont variées : anomalies génétiques constitutionnelles ou acquises, agents infectieux (bactéries, virus, parasites, champignons, prions), agents chimiques (toxiques, caustiques, médicaments), agents physiques (agression thermique, radiations, modifications de pression atmosphérique, traumatismes), déséquilibres circulatoires, nutritionnels ou hormonaux, troubles immunitaires innés ou acquis et sénescence.

La démarche de l'anatomie pathologique est fondée sur une analyse sémiologique qui compare les tissus normaux et les tissus pathologiques (comparaison macroscopique, microscopique et moléculaire). Les lésions sont confrontées aux données cliniques, biologiques et d'imagerie : c'est la corrélation anatomoclinique, qui est indispensable pour permettre une interprétation synthétique qui aboutit à un diagnostic (certain, probable ou incertain).

Buts de l'anatomie pathologique dans la pratique médicale

Le rôle du pathologiste est de contribuer à :

- élaborer le diagnostic par la démarche anatomoclinique : les lésions élémentaires sont analysées et décrites dans un compte-rendu, puis groupées en grands ensembles lésionnels et intégrées avec des renseignements cliniques et si nécessaire des données moléculaires pour, en conclusion du compte-rendu, affirmer un diagnostic ou proposer une hypothèse diagnostique ;
- préciser le pronostic en apportant des éléments utiles, en particulier dans le domaine de la pathologie tumorale ;

- prédire l'efficacité des thérapeutiques grâce à certains biomarqueurs dont l'expression (ou l'absence) est associée à la réponse au traitement ;
- évaluer l'effet des thérapeutiques : les examens anatomocytopathologiques sont renouvelés au cours d'un traitement afin de juger de la disparition, de la persistance ou de l'aggravation des lésions.

Différents types de prélèvements

Prélèvements cytologiques

Les cellules isolées, ou les petits amas cellulaires, peuvent être obtenus de diverses façons :

- recueil des liquides spontanément émis (urine, expectoration, fistule, drain) ;
- raclage, brossage, écouvillonnage, aspiration de cellules desquamant spontanément (col utérin, bulle cutanéomuqueuse, bronches, voies biliaires, aspiration après lavage bronchoalvéolaire) ;
- ponction à l'aiguille d'un liquide (épanchement de séreuse ou articulaire, liquide céphalo-rachidien, kyste, collection) avec ou sans contrôle échou-scannographique ;
- ponction à l'aiguille d'un organe ou d'une tumeur (ganglion, nodule thyroïdien ou mammaire) avec ou sans contrôle échographique ou scannographique ;
- apposition d'un tissu (pièce opératoire, biopsie) sur une lame de verre.

Prélèvements tissulaires

Il existe différents moyens d'obtenir ces prélèvements : la biopsie, les pièces opératoires et l'autopsie.

Biopsie

La biopsie consiste à prélever un fragment de tissu sur un être vivant en vue d'un examen anatomopathologique. Par extension, ce terme peut désigner le fragment tissulaire.

La biopsie peut être effectuée selon plusieurs modalités :

- par ponction à l'aide d'une aiguille coupante ou d'un trocart (foie, rein, os, etc.) : on obtient des cylindres de tissu de quelques millimètres à quelques centimètres de long ([figure 01.01](#)). Les ponctions sont effectuées « à l'aveugle » lorsque l'ensemble de l'organe est malade, ou sous repérage (échographie, scanner) lorsque la ponction doit être dirigée sur une lésion focale visible en imagerie ;
- par biopsie chirurgicale après anesthésie locale ou générale et sous contrôle de la vue : biopsie partielle, ou biopsie exérèse enlevant la totalité de la lésion ;
- au cours d'une (écho)endoscopie (pince montée sur l'(écho)endoscope) : il s'agit généralement de très petits fragments de 0,5 mm à 2 mm ([figure 01.02](#)).

Les critères de qualité des biopsies reposent sur :

1. leur taille (ex. : pour la recherche d'une artérite à cellules géantes où les lésions sont segmentaires, une biopsie d'artère temporale représentative doit mesurer au moins 1,5 cm de long) ;
2. leur nombre : plus elles sont nombreuses, plus on a de chance de trouver du tissu lésionnel, de rendre compte de son hétérogénéité et d'observer une lésion focale mais importante pour le diagnostic ;
3. le choix de la zone biopsiée : éviter les zones nécrotiques ou hémorragiques ; sur la peau ou une muqueuse, éviter les prélèvements trop superficiels ; biopsier le ganglion ayant déjà fait l'objet d'une ponction cytologique antérieure révélant des cellules anormales ;
4. la bonne préservation des tissus : ne pas étirer ou écraser les fragments, éviter le bistouri électrique « grillant » les tissus ;

5. le repérage topographique en cas de biopsies multiples (flacons différents répertoriés).

Pièces opératoires

Les pièces opératoires : exérèse partielle ou complète d'un ou de plusieurs organes, séparés ou en monobloc ([figure 01.03](#)).

Autopsie

L'autopsie (ou nécropsie) correspond à un examen anatomopathologique pratiqué sur un cadavre.

Les autopsies médico-légales sont pratiquées par les médecins légistes sur ordre de la justice (réquisition du procureur, ou ordonnance d'un juge d'instruction) dans tous les cas de mort suspecte, notamment lorsqu'il n'y a pas eu de délivrance de permis d'inhumer.

Les autopsies médicales et à but scientifique sont pratiquées par les médecins anatomopathologistes des hôpitaux, généralement à la demande des médecins qui ont soigné le patient pendant son séjour à l'hôpital dans le but de comprendre la cause du décès, éventuellement à la demande d'un médecin traitant pour un patient décédé à son domicile. Ce type d'autopsie ne peut être réalisée qu'après la vérification de l'absence d'opposition du défunt à des prélèvements post-mortem par une interrogation du Registre national des refus, tenu par l'Agence de Biomédecine ou avec une autorisation écrite des parents pour les enfants.

Techniques d'étude morphologique des prélèvements cellulaires et tissulaires

La qualité des prélèvements conditionne la qualité de l'étude anatomopathologique. Les médecins préleveur et prescripteur ont une responsabilité dans l'acte anatomopathologique en s'assurant de la bonne réalisation technique du prélèvement et de son acheminement dans de bonnes conditions au laboratoire (dans des délais brefs, en respectant les règles de fixation, accompagné d'une demande d'examen correctement renseignée).

Enregistrement

Lorsqu'un prélèvement parvient au laboratoire, il est enregistré et reçoit un numéro d'identification unique. Celui-ci sera retranscrit sur les blocs et les lames, qui seront examinées au microscope après le traitement technique du prélèvement. Chaque prélèvement doit être accompagné d'une fiche de renseignements remplie par le médecin prescripteur qui doit mentionner :

1. l'identité du patient : nom, prénom(s), date de naissance, sexe ;
2. le siège anatomique précis (sans oublier la latéralité pour les organes pairs) ;
3. la date (jour et heure) et la nature du prélèvement (type de prélèvement cytologique, biopsie ou exérèse) et son conditionnement (non fixé ou dans un liquide fixateur) ;
4. les circonstances cliniques et paracliniques qui ont motivé le prélèvement : données pertinentes connues de biologie et imagerie (en particulier indispensable pour les tumeurs osseuses), aspect per endoscopique ou per opératoire (un compte-rendu endoscopique ou opératoire peut être utilement joint) ;
5. éventuellement les hypothèses diagnostiques ;
6. les antécédents pathologiques du patient, en particulier, dans la mesure du possible, les antécédents d'examens anatomopathologiques effectués dans un autre laboratoire et la nature de ses traitements ;
7. les nom et coordonnées du médecin prescripteur et du préleveur, et éventuellement ceux des autres médecins correspondants ;
8. Si nécessaire : préciser le caractère urgent de l'examen ou indiquer d'éventuelles recherches particulières à effectuer.

Techniques d'étude des cellules

Étalement des cellules sur des lames de verre

L'étalement est fait par le préleveur lors des cytoponctions d'organes, des frottis, écouvillonnages, brossages ou appositions. Ce geste simple doit être bien maîtrisé pour éviter un écrasement des cellules, ou des amas de plusieurs couches peu interprétables ([figure 01.04](#)).

Cytocentrifugation sur lame de verre

Le liquide (naturel, ou d'épanchement, ou de lavage) est acheminé au laboratoire où il est centrifugé sur une lame de verre, sous forme de pastille ou « spot » ([figure 01.05](#)).

Fixation des étalements

Elle se fait soit par simple séchage à l'air pour la coloration de May-Grünwald-Giemsa ([figure 01.06](#)), soit par immersion dans l'alcool-éther ou par application d'un aérosol de laque fixante pour la coloration de Papanicolaou (frottis cervico-utérins notamment, [figure 01.07](#)).

Afin d'éviter l'altération des cellules par autolyse, la fixation, la cytocentrifugation et la coloration doivent être effectuées rapidement après l'obtention du prélèvement :

- fixation des frottis cervico-utérins étalés sur lames par le médecin préleveur ;
- acheminement rapide d'un liquide à l'état frais au laboratoire ;
- et coloration au MGG sans délai excessif de lames d'étalement séchées à l'air.

En cas de besoin (par exemple, recueil d'un liquide en dehors des heures d'ouverture d'un laboratoire) un liquide peut être provisoirement stocké dans un réfrigérateur à + 4 °C.

Étalement des cellules en monocouche

Cette technique consiste à recueillir les cellules par ponction (séreuse, organe plein...) ou par frottis (col utérin) et à les transmettre au laboratoire dans un liquide conservateur. Les cellules présentes dans le flacon de fixateur sont ensuite remises en suspension et éventuellement soumises à une dispersion par gradient de densité, concentrées (par filtration et/ou centrifugation) puis transférées en couche mince sur une lame et sur une pastille de taille déterminée.

Réalisation d'un culot de centrifugation

L'analyse des prélèvements cytologiques peut également se faire après *fixation et inclusion en paraffine d'un culot de centrifugation, qui est alors pris en charge de la même façon qu'un prélèvement tissulaire. Cette approche permet de réaliser un complément d'analyse en immunohistochimie ou en biologie moléculaire selon le même protocole technique que celui utilisé pour les tissus. Elle permet parfois sur un petit fragment d'apprécier l'architecture du tissu et le rapport entre les cellules. La quantité de cellules étant également plus importante, les examens de biologie moléculaire sont classiquement plus rentables que sur une cytologie simple.*

Avantages et limites des analyses cytopathologiques

La technique de prise en charge d'un prélèvement cytologique étant rapide (environ une heure), un résultat urgent peut être donné au médecin prescripteur de l'examen le jour même du prélèvement. Des colorations spéciales et des réactions immunocytochimiques peuvent également être effectuées, à condition de disposer du nombre de lames nécessaires (d'où l'importance des renseignements cliniques fournis à la réception du prélèvement).

Un examen cytopathologique fournit des renseignements parfois partiels. Par exemple, les anomalies cytoplasmiques et nucléaires observées dans des cellules cancéreuses peuvent être difficiles à distinguer de modifications

cellulaires induites par des phénomènes inflammatoires ou régénératifs. En outre, lors de l'étude de cellules isolées, des critères importants du diagnostic d'un cancer tels que l'architecture du tissu néoplasique et ses relations avec le tissu sain ne sont pas analysables. L'examen cytopathologique est le plus souvent un examen de dépistage ou d'orientation diagnostique. Un contrôle par biopsie peut être nécessaire avant toute thérapeutique.

Techniques d'étude des tissus

La technique de base comporte plusieurs étapes : la fixation, l'inclusion en paraffine, la confection de coupes et leur coloration. Avant la fixation, il est possible d'effectuer sur le tissu non fixé des appositions sur lames pour une étude cytopathologique, et des prélèvements pour des techniques particulières :

- la congélation ;
- l'examen histologique extemporané ;
- la fixation adaptée à la microscopie électronique ;
- la mise en culture pour étude microbiologique, cytogénétique, ou en suspension cellulaire pour étude par cytométrie en flux.

En ce qui concerne les pièces opératoires, une étape d'analyse macroscopique est indispensable, avant (idéalement) ou après la fixation de la pièce.

Étude macroscopique

L'examen macroscopique détaillé est une partie essentielle de l'étude d'une pièce opératoire : la pièce est examinée, mesurée, pesée, palpée puis disséquée ([figure 01.08](#)). Chaque lésion est repérée sur un schéma et éventuellement photographiée. Ces constatations sont confrontées aux documents cliniques et/ou radiologiques, ce qui souligne l'importance des renseignements écrits fournis par le médecin clinicien. En cas de pièces opératoires complexes (exérèse monobloc de plusieurs organes, ou pièce de résection selon une méthode non conventionnelle), le chirurgien devra adresser la pièce avec des indications de repérage topographique. Il peut être utile de marquer les berges d'une pièce de résection de tumeur avec une encre indélébile : ceci ne nuit pas à l'étude histologique et permet d'apprécier exactement la distance entre la tumeur et la limite chirurgicale de la pièce ([figure 01.09](#)).

L'examen macroscopique est fondamental : il donne des indications pour le pronostic de la maladie (notamment la taille et la localisation d'un cancer) et il permet de sélectionner les territoires à prélever pour l'étude microscopique : zones lésées, zones d'aspect macroscopique sain et limites d'exérèse.

Après le choix des prélèvements destinés à l'analyse microscopique, les restes de la pièce opératoire sont conservés pendant quelques jours ou semaines afin de pouvoir en cas de nécessité effectuer des prélèvements complémentaires.

Fixation

La fixation est indispensable pour conserver la morphologie cellulaire, elle doit être immédiate ou au moins très rapidement débutée après l'obtention du prélèvement. Toute fixation défectueuse rend l'étude histopathologique et moléculaire difficile, voire impossible (dessiccation et/ou autolyse du tissu).

Si le laboratoire est situé à proximité immédiate du lieu de prélèvement, celui-ci peut être acheminé rapidement (moins d'une heure) et confié à l'anatomopathologiste qui choisira les conditions de fixation les plus adaptées. Sinon, la fixation doit être effectuée par le médecin préleveur.

Trois précautions doivent être prises pour une fixation de bonne qualité :

1. le volume du fixateur doit représenter environ 10 fois le volume de la pièce ;
2. le récipient doit être de taille suffisamment grande pour prévenir les déformations des pièces opératoires volumineuses ;
3. avant fixation, les organes creux (tube digestif, vésicule biliaire, utérus) doivent être ouverts et si nécessaire lavés de leur contenu afin de prévenir l'autolyse des muqueuses ; les organes pleins volumineux (foie, rate) doivent être coupés en tranches pour faciliter la pénétration rapide et homogène du

fixateur, les poumons peuvent être fixés par insufflation d'une solution de formol dans les bronches ou coupés en tranches. Seuls les cerveaux de nécropsies seront plongés dans une solution de formol sans être tranchés en raison de la fragilité de la substance cérébrale.

La durée de la fixation dépend de la taille du prélèvement : au minimum environ 6 heures pour une biopsie et 24 heures pour une pièce opératoire, et de préférence moins de 48 h afin de limiter la dégradation des acides nucléiques.

Nature du fixateur : le fixateur le plus habituellement utilisé est une solution aqueuse de formol à 4 % tamponné. Il s'agit d'un produit toxique (allergisant, cancérigène) qui nécessite des mesures de protection lors de son utilisation : port de gants, lunettes, surblouses par les personnels médicaux et paramédicaux, et systèmes d'aspiration des vapeurs dans les laboratoires.

Cas particuliers des tissus calcifiés : les prélèvements calcifiés (os, certaines tumeurs) doivent être sciés, puis fixés, puis plongés dans une solution décalcifiante avant d'être inclus dans la paraffine, ce qui rallonge la durée de la technique.

Imprégnation et inclusion

Les prélèvements ayant achevé leur fixation sont déposés dans des cassettes en plastique, directement s'il s'agit de biopsies ou, s'il s'agit de pièces opératoires, après l'étape d'examen macroscopique au cours de laquelle sont prélevés des fragments de petite taille (en moyenne 2 cm × 1,5 cm sur 0,3 cm d'épaisseur). Puis les tissus contenus dans les cassettes sont déshydratés par passage dans des alcools, l'alcool est éliminé par des solvants (xylène), puis la paraffine liquide à 56 °C imprègne les tissus et est refroidie. Ces étapes sont automatisées dans des appareils à imprégnation/inclusion. L'étape finale de l'inclusion est parfois manuelle et consiste à réorienter convenablement le fragment tissulaire dans le sens de la coupe dans un moule de paraffine ([figure 01.10](#)).

Coupes et colorations

Le bloc solide de paraffine contenant le tissu est coupé grâce à un microtome, les coupes de 3 à 5 microns d'épaisseur sont étalées sur des lames ([figure 01.11](#)). Après dissolution de la paraffine, puis réhydratation, le tissu est coloré. La coloration usuelle associe un colorant basique nucléaire (hémateïne, hématoxyline) et un colorant acide cytoplasmique (éosine, érythrosine, ou phloxine). On y ajoute souvent du safran qui se fixe sur le collagène ([figure 01.12](#)). La coupe colorée est protégée par une lamelle de verre collée, ou par un film plastique transparent ([figure 01.13](#)). Elle est alors prête à être analysée au microscope par un médecin anatomopathologiste.

Techniques particulières

Examen histologique extemporané

Il s'agit d'un examen anatomopathologique pratiqué dès que le prélèvement est effectué, non fixé, pendant une intervention chirurgicale, afin de fournir rapidement au chirurgien un diagnostic susceptible de modifier le déroulement de l'acte chirurgical.

Les motifs les plus fréquents de demandes d'examens histologiques extemporanés sont :

- déterminer la nature inflammatoire ou tumorale d'une lésion et, en cas de tumeur, sa nature bénigne ou cancéreuse pour déterminer l'importance du geste d'exérèse chirurgicale ;
- s'assurer qu'une biopsie chirurgicale a bien intéressé un territoire lésionnel représentatif de la maladie ;
- s'assurer que des limites de résection sont saines.

La technique utilise la macroscopie et, le plus souvent, des coupes congelées coupées au cryomicrotome (cryostat) et une coloration rapide, ce qui permet un résultat en moins de 30 min ([figure 01.14](#)). Une technique cytologique est parfois privilégiée, par exemple lorsque la lésion est de petite taille.

Cependant au cours d'un examen extemporané, la morphologie tissulaire n'est pas d'aussi bonne qualité qu'après une fixation et inclusion en paraffine, en raison de la congélation qui altère la morphologie cellulaire. En outre, pour respecter un délai de réponse court, il n'est pas possible d'examiner en totalité une lésion volumineuse. Le diagnostic fourni par un examen extemporané n'est donc pas aussi fiable qu'un diagnostic histologique conventionnel : il ne doit être considéré que comme un diagnostic de présomption. Il doit toujours être confirmé par l'examen du tissu restant après fixation et inclusion en paraffine. Il peut y avoir des discordances entre les diagnostics extemporanés et définitifs.

Les tissus calcifiés ne peuvent être coupés dans un cryostat et ne peuvent donc pas faire l'objet d'un examen histologique extemporané.

Colorations histochimiques spéciales

Des colorations spéciales ont pour but de mettre en évidence des constituants particuliers des cellules (glycogène, mucus, pigments, etc.), ou de la matrice extracellulaire (collagènes, fibres élastiques, amylose, etc.), ainsi que des agents infectieux (bactéries, parasites, champignons). Les colorations spéciales les plus fréquemment utilisées sont le PAS (pour identifier le glycogène, le mucus, les champignons), le rouge congo (pour identifier l'amylose), le perls (pour identifier l'hémossidérine), le Grocott (pour identifier les champignons).

Histoenzymologie

Certains enzymes peuvent être mis en évidence sur des coupes congelées ou parfois après inclusion dans la paraffine. La coupe est incubée dans un substrat spécifique de l'activité enzymatique recherchée. La réaction libère un produit coloré, ou colorable, qui peut être visualisé au microscope optique. L'application la plus courante est l'étude des biopsies musculaires pour myopathies.

Immunohistochimie

L'immunohistochimie consiste à mettre en évidence divers antigènes (Ag) cellulaires, ou extracellulaires, grâce à des anticorps (Ac) spécifiquement dirigés contre eux, sur des préparations cytologiques (immunocytochimie), ou sur des coupes de tissus congelés, ou fixés, et inclus en paraffine. Les Ag recherchés peuvent être des Ag membranaires, cytoplasmiques ou nucléaires, ou des protéines de la matrice extracellulaire. Si l'antigène recherché est présent dans le prélèvement, il est reconnu par l'Ac (appliqué sur la coupe dans une solution aqueuse) et le complexe Ag-Ac est visualisé au microscope par un fluorochrome ou un complexe enzymatique coloré.

L'immunofluorescence directe est surtout utilisée pour mettre en évidence les dépôts tissulaires d'immunoglobulines et de complément dans les biopsies cutanées et dans les biopsies rénales congelées, observées grâce à un microscope à fluorescence (figure 01.15).

Dans les méthodes immunoenzymatiques indirectes, l'Ac spécifique primaire est déposé sur le tissu, puis il est révélé par un 2e Ac couplé à une enzyme à laquelle on fournit son substrat. Le produit coloré de la réaction enzymatique apparaît au niveau du site des complexes Ag-Ac (figure 01.16). Cette réaction colorée permet un examen avec un microscope conventionnel (en lumière blanche).

L'immunohistochimie est très largement utilisée avec de multiples indications parmi lesquelles :

- intérêt diagnostique : classification précise de nombreuses tumeurs par la mise en évidence d'antigènes de différenciation cellulaire ou identification de certains agents infectieux ;
- intérêt pronostique : mise en évidence de protéines impliquées dans la prolifération cellulaire, ou de produits d'oncogènes ;
- intérêt thérapeutique : mise en évidence de cibles thérapeutiques, telles que les récepteurs nucléaires aux estrogènes et la protéine Her2 dans les cancers du sein.

Techniques de biologie moléculaire in situ

Ces techniques reposent sur la mise en évidence sur des coupes tissulaires (en congélation, ou après inclusion dans la paraffine), ou sur des étalements cellulaires, de séquences d'ARN ou d'ADN grâce à des sondes d'acides nucléiques complémentaires couplées à un traceur radioactif (sondes chaudes), ou à une enzyme (sondes froides), ou un fluorochrome (sondes fluorescentes). Le terme *in situ* indique que la détection s'effectue au sein des cellules en configuration native, visualisables au microscope, à la différence des techniques d'étude d'acides nucléiques qui sont réalisées sur un broyat du tissu ne permettant plus une analyse séparée des différents types cellulaires.

L'hybridation in situ classique a relativement peu d'indications car un grand nombre de copies de l'acide nucléique recherché doit être présent dans la cellule pour qu'une réaction visible soit obtenue. Elle peut être utilisée pour mettre en évidence des acides nucléiques viraux (HPV, EBV), ou des ARN de chaînes légères d'immunoglobulines.

L'hybridation in situ fluorescente (FISH) ou l'hybridation in situ chromogénique (CISH) peuvent se faire sur des suspensions cellulaires, des empreintes, ou des coupes congelées ou déparaffinées, et permettent d'identifier dans chaque cellule la présence et le nombre de copies d'un segment chromosomique donné et, en utilisant des fluorochromes différents, d'apprécier une éventuelle co-localisation. Elles sont de plus en plus utilisées pour rechercher des anomalies chromosomiques variées (polysomies, monosomies), ou géniques (délétions ou amplifications de certains gènes, translocations), anomalies qui peuvent avoir dans certaines tumeurs une valeur diagnostique ou pronostique.

Techniques de pathologie moléculaire

L'analyse morphologique des prélèvements cellulaires et tissulaires peut être complétée par une analyse moléculaire des constituants extraits des tissus : recherche de clonalité, de perte d'hétérozygotie, détection de mutations, de réarrangements, etc.. Ces techniques sont réalisées soit au sein des laboratoires de pathologie, soit au sein de plateformes de biologie moléculaire en relation étroite avec des pathologistes. Toutes ces analyses (sur cellules isolées, tissu frais, congelé ou fixé) doivent impérativement être effectuées après un contrôle morphologique du prélèvement analysé. Si le prélèvement est très hétérogène, ou si les cellules pathologiques sont rares, il est parfois nécessaire de le microdisséquer. Pour un patient donné, les résultats de ces techniques vont participer à l'établissement du diagnostic, à l'évaluation du pronostic ou permettre de guider les décisions de prise en charge thérapeutique.

Pathologie numérique

La pathologie numérique permet de remplacer la lecture d'une lame en verre au microscope par un examen de la même image numérisée (lame virtuelle) à partir d'un ordinateur personnel, utilisé en lieu et place du microscope ou à distance grâce à une connexion internet.

Résultats : le compte-rendu anatomopathologique

Les résultats de l'analyse anatomopathologique sont donnés sous la forme d'un compte-rendu écrit, dans lequel les lésions sont décrites, puis interprétées, avec le cas échéant une description des méthodes complémentaires utilisées, pour aboutir à une conclusion synthétique : diagnostic lésionnel ou hypothèses de diagnostic en fonction des renseignements fournis et des lésions observées. Chaque fois que cela est nécessaire (en particulier pour des tumeurs) des éléments de pronostic doivent être fournis. L'usage de terminologies et classifications nationales et internationales est recommandé. Le diagnostic morphologique doit toujours être confronté avec la clinique et, le cas échéant, la biologie et l'imagerie.

Le délai de réponse nécessaire, en raison des diverses contraintes techniques, est généralement de l'ordre de 48 heures au minimum. En cas de délai prolongé

(examen en attente de techniques complémentaires ou demande d'avis auprès d'un expert), un compte-rendu provisoire peut être adressé, mais une décision thérapeutique ne peut s'appuyer que sur le compte-rendu définitif.

► Déontologie et aspects législatifs

Le compte-rendu anatomocytopathologique est daté et signé par le médecin habilité qui a effectué l'examen et est adressé au médecin prescripteur de l'examen, éventuellement aux autres médecins en charge du patient. Le compte-rendu devient un élément du dossier médical du patient et est couvert par le secret médical. Les communications de comptes-rendus par télécopie ou par réseau informatique ne peuvent être utilisées que dans le cadre d'une procédure garantissant ce secret.

L'avis d'autres médecins anatomopathologistes peut être sollicité dans diverses circonstances : cas de diagnostic difficile, désaccord sur le diagnostic entre le pathologiste et le clinicien, avis d'un autre pathologiste sollicité à la demande du clinicien ou du patient. Cela nécessite l'envoi de lames, de blocs ou d'images numériques. Le pathologiste consulté rédige un compte-rendu écrit qui est adressé au pathologiste initial et est transmis au médecin en charge du patient.

Les résidus de pièces opératoires ou de prélèvements nécropsiques sont détruits après l'analyse anatomopathologique mais les blocs d'inclusion, les lames colorées et les comptes-rendus sont conservés par le laboratoire dans des archives : il s'agit d'une obligation légale. Après des années, il est donc toujours possible de réexaminer des lames ou de confectionner de nouvelles lames à partir du bloc d'inclusion tant que le matériel tissulaire n'est pas épuisé par les coupes successives.

► Place de l'anatomopathologie dans la prise en charge pluridisciplinaire du patient

Des réunions de concertation pluridisciplinaire régulières organisées entre cliniciens, radiologues, chirurgiens, biologistes et pathologistes permettent de confronter le diagnostic morphologique aux données cliniques, d'imagerie, ou de biologie moléculaire. Elles peuvent être formalisées au sein de réseaux cliniques ville hôpital, pour la prise en charge de pathologies ciblées, ou en cancérologie. Seule une mise en commun des données permet d'assurer au patient un diagnostic fiable, une prise en charge de qualité (recherche de facteurs influençant le pronostic) et de proposer une stratégie thérapeutique.

► Assurance qualité

La nécessité d'actualiser ses connaissances (formation continue) et la démarche d'assurance qualité s'imposent à tout médecin, au travers des articles 32 et 72 du Code de déontologie et de dispositions réglementaires.

► Place de l'anatomie pathologique dans la recherche

L'anatomie pathologique continue à enrichir la sémiologie morphologique grâce à de nouvelles méthodes diagnostiques pour établir ou réviser les arbres décisionnels et comprendre la physiopathologie des maladies.

► Cryopréservation des tissus

La congélation d'échantillons est habituellement faite dans un but diagnostique (immédiat ou principe de précaution pour donner au patient une chance supplémentaire, fonction de l'évolution des connaissances), mais aussi pour la recherche et/ou la constitution d'une collection (tissuthèques, tumorthèques, centres de ressources biologiques).

La conservation des prélèvements cryopréservés nécessite une infrastructure lourde, garantissant en particulier la rapidité de congélation, le contrôle de la qualité des prélèvements congelés, et leur conservation dans des conditions satisfaisantes.

L'utilisation de ces collections nécessite la conformité aux règles éthiques selon la loi (information du patient, gestion du consentement), aux procédures d'assurance qualité et à la transparence des règles d'organisation, de fonctionnement et d'utilisation des prélèvements conservés. Les échantillons cellulaires ou tissulaires, cryopréservés ou non, ne peuvent être utilisés ou utilisables que s'ils sont associés à des informations cliniques sur le malade, des informations morphologiques concernant le diagnostic porté sur le prélèvement et des informations sur les échantillons (nature, quantité, conditions de collecte, de préparation, de conservation et d'utilisation). Ces prélèvements sont intéressants car la congélation rapide conserve l'intégrité de toutes les molécules et permet de réaliser la quasi-totalité des techniques de recherche. Cependant, le fragment congelé (en général de l'ordre de 5 mm de diamètre) représente une toute petite partie d'une lésion et est prélevé « à l'aveugle ». Par exemple dans une tumeur hétérogène, la congélation a pu être réalisée dans une zone peu agressive alors que la portion agressive intéressant le chercheur n'est disponible que sous forme fixée et incluse en paraffine.

► Techniques d'analyse en recherche

Il existe de nombreuses techniques spécialisées, brièvement évoquées et de façon non exhaustive dans ce chapitre, certaines pouvant avoir des applications dans le diagnostic de routine (microscopie électronique, cytométrie en flux, morphométrie).

► Épidémiologie, les registres

Par l'utilisation du codage systématique des lésions, les bases de données anatomopathologiques (système informatisé de gestion de laboratoire) constituent une base fiable, facilement exploitable pour l'épidémiologie (fréquence, prévalence des maladies). Ces données ne peuvent être exploitées que de manière anonyme et en accord avec la CNIL. Les pathologistes sont souvent sollicités pour participer à des enquêtes à l'échelon national (institut de veille sanitaire) sur une pathologie donnée.



L'essentiel à retenir

- L'anatomie et cytologie pathologiques (ou pathologie) est une discipline médicale qui étudie les lésions provoquées par les maladies sur les organes, tissus ou cellules en étudiant la morphologie macroscopique et microscopique ainsi que les caractéristiques moléculaires des lésions. Une lésion élémentaire correspond à l'altération morphologique d'une structure analysée isolément. L'association de différentes lésions élémentaires constitue un ensemble lésionnel. Les lésions sont confrontées aux données cliniques, biologiques et d'imagerie : c'est la corrélation anatomoclinique, qui est indispensable pour permettre une interprétation synthétique et aboutir à un diagnostic. Le rôle du pathologiste est de contribuer à élaborer le diagnostic, à préciser le pronostic et à évaluer l'effet des thérapeutiques. Les résultats de l'analyse anatomopathologique sont donnés sous la forme d'un compte-rendu écrit, dans lequel les lésions sont décrites, puis interprétées pour aboutir à une conclusion synthétique : diagnostic lésionnel ou hypothèses de diagnostic en fonction des renseignements fournis et des lésions observées. Chaque fois que cela est nécessaire (en particulier pour des tumeurs) des éléments de pronostic doivent être fournis. L'usage de terminologies et classifications nationales et internationales est recommandé.
- Il existe différents types de prélèvements cytologiques : le recueil d'un liquide spontanément émis (ex. : urine, liquide de drain, expectoration) ; le raclage, broyage, écouvillonnage ou aspiration de cellules desquamant spontanément (ex. : frottis de col utérin, aspiration après lavage bronchoalvéolaire) ; la ponction à l'aiguille d'un liquide (ex. : ponction de liquide pleural, ponction lombaire) ; la ponction à l'aiguille d'un organe ou d'une tumeur (ex. : cytoponction dirigée sur un nodule thyroïdien) ; l'apposition d'un tissu sur une lame (ex. : apposition d'un tissu ganglionnaire).
- Il existe différents types de prélèvements tissulaires : une ponction-biopsie d'un organe plein qui permet l'analyse d'une carotte tissulaire (ex. : ponction-

biopsie de foie, de rein) ; une biopsie chirurgicale (ex : biopsie hépatique lors d'une laparotomie, biopsie exérèse d'un ganglion lymphatique) ; une biopsie à la pince réalisée au cours d'une endoscopie (ex. : biopsie bronchique, biopsie gastrique) ; une pièce de résection partielle ou complète d'un ou plusieurs organes (ex. : segmentectomie hépatique, prostatectomie, cholécystectomie, duodéno pancréatectomie céphalique) ; les prélèvements réalisés au cours d'une autopsie.

- Différentes étapes techniques sont un préalable à l'analyse microscopique d'un prélèvement cellulaire :

recueil des cellules sur une ou plusieurs lames de verre (étalement réalisé sur le lieu du prélèvement ou cyto centrifugation d'un liquide réalisée au laboratoire ou technique monocouche),

fixation par séchage rapide à l'air ou par utilisation d'un fixateur chimique, coloration des cellules.

- Différentes étapes techniques successives sont un préalable à l'analyse microscopique d'un prélèvement tissulaire :

fixation tissulaire indispensable pour conserver la morphologie tissulaire, devant être débutée très rapidement après l'obtention du prélèvement, le plus souvent par utilisation de formol tamponné à 4 %,

macroscopie pour documenter les lésions macroscopiques et faire le choix des prélèvements destinés à l'analyse microscopique,

imprégnation et l'inclusion en paraffine,

coupe au microtome,

coloration des tissus.

- La qualité des prélèvements conditionne la qualité de l'étude anatomopathologique. Le médecin préleveur et prescripteur a une responsabilité dans l'acte anatomopathologique en s'assurant de la bonne réalisation technique du prélèvement et de son acheminement dans de bonnes conditions au laboratoire.
- La fixation est indispensable pour conserver la morphologie cellulaire, elle doit être immédiate ou au moins très rapidement débutée après l'obtention du prélèvement. Toute fixation défectueuse rend l'étude anatomopathologique difficile, voire impossible (dessiccation et/ou autolyse du tissu).
- L'examen cytopathologique est le plus souvent un examen de dépistage ou d'orientation diagnostique. Un contrôle par biopsie peut être nécessaire. Cet examen cytopathologique permet d'analyser les caractéristiques cytoplasmiques et nucléaires des cellules isolées de leur contexte tissulaire. Les anomalies observées dans des cellules cancéreuses peuvent être difficiles à distinguer de modifications cellulaires induites par des phénomènes inflammatoires.
- L'examen extemporané correspond à un examen anatomopathologique pratiqué dès que le prélèvement est effectué, non fixé, pendant une intervention chirurgicale, afin de fournir rapidement au chirurgien un diagnostic susceptible de modifier le déroulement de l'acte chirurgical. Au cours d'un examen extemporané, la morphologie tissulaire n'est pas d'aussi bonne qualité qu'après une fixation et inclusion en paraffine, en raison de la congélation qui altère la morphologie cellulaire. En outre, pour respecter un délai de réponse court, il n'est pas possible d'examiner en totalité une lésion volumineuse. Le diagnostic fourni par un examen extemporané n'est donc pas aussi fiable qu'un diagnostic histologique conventionnel : il ne doit être considéré que comme un diagnostic de présomption.





Accueil » Manuel de pathologie » Pathologie générale (DFGSM) » 2. Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes

2. Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes

CoPath

Retour à l'espace CoPath

Pathologie générale (DFGSM)

Introduction

1. Moyens et objectifs de l'anatomie pathologique en médecine

2. Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes

3. Réaction inflammatoire - Inflammations

4. Pathologie vasculaire et troubles circulatoires

5. Généralités sur les tumeurs Cellule et tissu cancéreux

6. Histoire naturelle du cancer

7. Tumeurs épithéliales

8. Tumeurs non épithéliales

9. Pronostic et marqueurs thérapeutiques du cancer

10. En route vers le deuxième cycle des études médicales

▶ Chapitre 2 Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes

Auteurs : Jean-baptiste Gibier et Morgane Stichelbout

Plan du chapitre

- Pré-requis
- Adaptation cellulaire et tissulaire
- Accumulation de substances intracellulaires
- Accumulation de substances intercellulaires
- Dégénérescence et mort cellulaire



Objectifs

- Savoir définir les termes suivants : homéostasie, lésion, adaptation cellulaire.
- Savoir définir et donner des exemples pour les termes suivants : atrophie, hypertrophie, aplasie, hypoplasie, hyperplasie, métaplasie.
- Savoir définir et donner des exemples de nécrose.
- Savoir définir et donner des exemples d'apoptose.
- Savoir définir la stéatose. Connaître les aspects macroscopiques et microscopiques de la stéatose.
- Savoir définir la cholestase. Connaître les aspects macroscopiques, microscopiques et les causes de la cholestase.
- Savoir donner des exemples de calcifications.
- Savoir définir l'hémossidérose. Connaître les caractéristiques microscopiques et les étiologies principales de l'hémossidérose.
- Savoir définir l'amylose. Connaître les caractéristiques microscopiques et les différents types d'amylose.

▶ Pré-requis

Le travail d'un pathologiste débute par la description précise des **lésions élémentaires**. Ces lésions sont définies comme l'ensemble des altérations morphologiques présentes dans une structure et accessibles à l'observation. Elles peuvent être observables à différentes échelles et par différents moyens :

- macroscopiquement, lorsqu'elles sont visibles à l'échelle de l'organe ;
- en microscopie photonique, lorsqu'elles sont visibles à l'échelle du tissu et de

la cellule ;

- en microscopie électronique, lorsqu'elles sont visibles à l'échelle des organites.

Le second temps du travail du pathologiste est de contextualiser ces lésions élémentaires. Ce travail est indispensable car la présence d'une lésion morphologique ne traduit pas forcément la présence d'une anomalie clinique. On attend du pathologiste qu'il distingue les lésions constituées témoignant d'une réaction adaptée de l'organisme ; des lésions évolutives témoignant d'une incapacité des cellules à fonctionner normalement.

Pour répondre à cette question, le pathologiste doit connaître **les processus d'adaptation cellulaire et tissulaire, pouvant survenir aux différentes étapes du développement et de la vie, et qui aboutissent à la mise en place d'un nouvel état stable, à un changement de l'homéostasie tissulaire.**

Le pathologiste doit aussi savoir reconnaître quand ces mécanismes d'adaptation dépassent les capacités cellulaires ce qui se traduit le plus souvent par **une mort cellulaire et une altération de la fonction de l'organe.**

Dans certains cas, une altération morphologique peut orienter directement sur la nature de l'agression mais le plus souvent les mêmes lésions élémentaires peuvent s'observer dans des contextes extrêmement variés, ce qui souligne l'importance pour le pathologiste d'avoir accès à des informations cliniques précises pour faire ce travail de synthèse.

► Adaptation cellulaire et tissulaire

Les cellules ont des capacités adaptatives pour faire face à une agression ou à un changement dans leur environnement. Certaines de ces modifications sont associées à des changements dans le nombre ou dans la taille des cellules et/ou de leurs constituants. Elles peuvent être irréversibles ou réversibles à l'arrêt de la cause.

Les principales réponses adaptatives d'une cellule et d'un tissu sont l'atrophie (ou hypotrophie), l'hypertrophie, l'aplasie, l'hypoplasie et l'hyperplasie et la métaplasie.

Attention : une même modification structurelle peut être observée dans un contexte physiologique ou en réponse à une condition pathologique (exemple : l'hypoplasie médullaire peut traduire un âge avancé ou bien être secondaire à une pathologie chez le sujet jeune).

► Atrophie (hypotrophie)

Définitions

L'atrophie cellulaire est la diminution de la masse fonctionnelle d'une cellule habituellement liée à une diminution de son activité.

Elle se traduit par une diminution du volume cellulaire en rapport avec une diminution du nombre et de la taille des constituants normaux de la cellule.

À l'échelle tissulaire, l'atrophie peut être liée à l'atrophie cellulaire et/ou à la diminution du nombre des cellules.

Exemples

- Contexte physiologique : elle est liée le plus souvent à une involution hormonale : atrophie du thymus après la puberté, atrophie des ovaires et de l'endomètre après la ménopause.
- Contexte pathologique : une atrophie musculaire peut être observée après dénervation, ou lors de l'immobilisation prolongée d'un membre. Une atrophie tubulaire est fréquemment observée dans les zones de fibrose rénale ([figure 02.01](#)).

► Hypertrophie

Définitions

L'hypertrophie cellulaire est une augmentation réversible de la taille d'une cellule en rapport avec une augmentation de la taille et du nombre de ses constituants. Cette hypertrophie va habituellement de pair avec une augmentation des stimuli et de l'activité de la cellule.

L'hypertrophie relève de deux mécanismes principaux :

- Une augmentation de l'activité mécanique ou métabolique de la cellule ;
- une stimulation hormonale accrue.

À l'échelle tissulaire, l'hypertrophie est une augmentation du volume d'un tissu ou d'un organe liée à une hypertrophie cellulaire et/ou à une augmentation du nombre de cellules.

Attention : une augmentation de la taille ou du poids d'un organe peuvent être secondaires à d'autres mécanismes comme par exemple à la dilatation des cavités d'un organe ou bien à l'infiltration du tissu par de la fibrose, de l'œdème ou une substance anormale. Ces modifications du tissu interstitiel peuvent masquer une réelle atrophie (ex. : lipomatose musculaire).

Exemples

- Contexte physiologique : hypertrophie des muscles squelettiques du sportif ; hypertrophie musculaire lisse du myomètre au cours de la grossesse sous l'effet des estrogènes.
- Contexte pathologique : hypertrophie thyroïdienne par hypersécrétion d'hormone thyroïdienne.

▶ Aplasie et hypoplasie

Définitions

L'aplasie est l'absence d'un organe provoquée par l'absence de développement de son ébauche embryonnaire, et par extension, l'arrêt transitoire ou définitif de la multiplication cellulaire dans un tissu qui devrait normalement se renouveler en permanence.

L'hypoplasie est un développement embryologique anormal d'un viscère ou d'une partie d'un viscère aboutissant à un organe fonctionnel mais trop petit, et par extension le développement insuffisant d'un tissu lorsque les stimuli assurant sa trophicité normale diminuent ou cessent.

Attention : l'aplasie ne doit pas être confondue avec l'agénésie. L'agénésie désigne l'absence complète d'un organe en raison de l'absence d'ébauche embryonnaire.

Exemples

- Contexte physiologique : hypoplasie endométriale et testiculaire au cours de la sénescence.
- Contexte pathologique : aplasie ou hypoplasie de la moelle hématopoïétique secondaire aux radiations ionisantes. Hypoplasie ou aplasie associées à des anomalies du développement ([figure 02.02](#)).

▶ Hyperplasie

Définitions

L'hyperplasie est l'augmentation anormale du nombre de cellules d'un tissu ou d'un organe, sans modification de l'architecture, résultant habituellement en l'augmentation de volume du tissu ou de l'organe concerné. Elle est habituellement témoin d'une hyperactivité fonctionnelle.

Elle survient surtout dans les tissus capables de renouvellement (épiderme, épithélium intestinal, parenchyme hépatique) et ne s'observe pas dans les tissus à renouvellement lents ou stables (myocarde, muscle squelettique, tissu neuronal).

Elle est souvent associée à une hypertrophie cellulaire, avec laquelle elle partage des causes communes.

Exemples

- Contexte physiologique : hyperplasie mammaire par stimulation hormonale au cours de la grossesse.
- Contexte pathologique : hyperplasie surrénalienne au cours d'un hypercorticisme hypophysaire.

Métaplasie

Définition

La métaplasie est une anomalie acquise résultant de la transformation d'un tissu normal en un autre tissu normal, de structure et de fonctions différentes, normal quant à son architecture, mais anormal quant à sa localisation.

Elle intéresse surtout les tissus épithéliaux, particulièrement les muqueuses, et s'observe aussi dans les tissus conjonctifs. La métaplasie est qualifiée par un adjectif qui correspond à la nature du tissu résultant de la transformation.

Exemples

- Contexte physiologique : métaplasie déciduale du chorion cytotgène de l'endomètre ;
- Contexte pathologique : une métaplasie intestinale de l'épithélium gastrique (Gastrite atrophique de Biermer) ([figure 02.03](#)) ; une métaplasie glandulaire d'un épithélium malpighien (œsophage de Barrett) ([figure 02.04](#)) ; une métaplasie malpighienne de l'épithélium glandulaire bronchique ; une métaplasie malpighienne de la muqueuse glandulaire endocervicale du col de l'utérus.

Terminologie utilisée en pathologie du développement

Au cours de la période prénatale, des agressions de nature variée peuvent aboutir à un arrêt total ou partiel du développement d'un organe ou même d'une partie du corps. Ces modifications sont congénitales, présentes dès la naissance. On distingue les malformations primaires résultant d'un événement génétiquement déterminé (intrinsèque) et les malformations secondaires résultant de la perturbation du développement normal par un facteur extrinsèque (déformation ou disruption). Pour décrire ces modifications propres à la pathologie fœtale, un lexique spécifique est mis à disposition du pathologiste. On distingue notamment quatre anomalies élémentaires définies de la manière suivante :

- malformation primaire : anomalie morphologique irréversible d'un organe, d'une partie d'un organe ou d'une plus grande partie du corps, qui résulte d'un processus intrinsèquement anormal du développement. Exemples : fente palatine, communication inter-ventriculaire ;
- disruption : anomalie morphologique d'un organe, d'une partie d'un organe ou d'une plus grande partie du corps, qui résulte d'une altération extrinsèque ou d'une interférence avec un processus initialement normal du développement. Exemples : amputations digitales dans une maladie des brides amniotiques, anomalies cérébrales en cas de toxoplasmose congénitale, malformations liées à des agents physiques comme les rayons ionisants, amputation transverse d'un membre d'origine vasculaire ;
- déformation : anomalie de forme, de taille ou de position d'une partie du corps, provoquée par des phénomènes mécaniques. Exemples : déformations des membres liées à un oligo-anamnios (ankylose et déformation des membres avec des pieds bots) ;

- dysplasie : organisation anormale des cellules dans un tissu et ses conséquences morphologiques (dyshistogénèse) à l'échelle macroscopique, microscopique et moléculaire. Exemple : dysplasie rénale multikystique ([figure 02.05](#)).

▶ Accumulation de substances intracellulaires

Dans certaines situations, il existe une accumulation anormale de substances variées (lipides, protéines, pigments, cristaux) dans le cytoplasme des cellules.

Ces substances peuvent être produites par la cellule et on parle alors de substances d'origine **endogène** ; ou bien être **étrangères à l'organisme et on parle alors de substances exogènes**.

Les substances endogènes peuvent s'accumuler dans plusieurs circonstances :

- en cas de production excessive ;
- en cas de perturbation du métabolisme normal (exemple de la stéatose) ;
- en cas de défaut de transport hors de la cellule (exemple de la cholestase) ;
- lorsque la substance produite résiste aux mécanismes de dégradation (exemple des maladies lysosomales).

Souvent, c'est une combinaison de ces différentes situations qui est à l'origine de l'accumulation. Par exemple, lorsque les plasmocytes produisent beaucoup d'immunoglobulines et lorsqu'il existe une dérégulation des mécanismes de sécrétion, il est possible d'observer des agglomérats de ces protéines dans le cytoplasme ou dans le noyau des plasmocytes, agglomérats appelés corps de Dutcher ([figure 02.06](#)).

Les substances exogènes s'accumulent parfois car elles ne sont pas métabolisables et qu'elles résistent aux mécanismes de dégradation enzymatique. Elles vont donc persister au cours de la vie. Dans certains cas, ces substances vont entraîner une inflammation locale et favorisent l'émergence de certaines pathologies (c'est le cas de très nombreuses maladies professionnelles) alors que parfois elles sont relativement inertes (exemple : des pigments secondaires au tatouage).

Au même titre que les anomalies structurelles, l'accumulation de substance intracellulaire peut être irréversible ou transitoire et être secondaire à des conditions pathologiques ou physiologiques (exemple physiologique : accumulation de pigments de lipofuschine au cours du vieillissement).

▶ Stéatose hépatocytaire

Définition

La stéatose ou dégénérescence grasse est l'accumulation anormale de triglycérides dans les cellules parenchymateuses. Elle est fréquemment observée dans les hépatocytes, fortement impliqués dans le métabolisme lipidique, on parle alors de stéatose hépatocytaire. Plus rarement la stéatose peut aussi s'observer dans d'autres organes (cœur, rein, muscle).

Causes

Elles sont multiples : toxiques (alcool, médicament), nutritionnelles, diabète, obésité, hypoxie, infection (hépatite virale C). Dans les pays développés, sa cause la plus fréquente est l'alcoolisme.

Physiopathologie

À l'état normal, les acides gras issus du tissu adipeux ou de l'alimentation sont transportés dans les hépatocytes, où ils sont estérifiés en triglycérides, puis convertis en cholestérol ou en phospholipides ou oxydés en corps cétoniques. D'autres acides gras peuvent être synthétisés à partir de l'acétate. La libération des triglycérides par les hépatocytes se fait sous forme de lipoprotéines après leur conjugaison à des

apoprotéines.

L'accumulation de triglycérides peut être liée, selon l'étiologie, à une anomalie au niveau de chaque étape métabolique, depuis l'entrée des acides gras jusqu'à leur sortie sous forme de lipoprotéines : l'alcool est un toxique pour les fonctions mitochondriales et microsomales des hépatocytes, la malnutrition diminue les synthèses d'apoprotéines, l'anoxie inhibe l'oxydation des acides gras, et le jeûne en augmente la mobilisation périphérique.

Macroscopie

Dans les stéatoses importantes, le volume du foie est augmenté, sa consistance est molle, sa couleur est jaune, laissant à la coupe une marque de dépôts graisseux ([figure 02.07](#)).

Histologie

Les cytoplasmes des hépatocytes contiennent des vacuoles optiquement vides si les prélèvements ont été colorés après inclusion en paraffine car les triglycérides contenus dans ces vacuoles ont été dissous lors du passage dans les solvants tels que le toluène ou le xylène. La stéatose peut ainsi se présenter sous deux formes :

- macrovacuolaire, la plus fréquente, où les gouttelettes de stéatose refoulent le noyau en périphérie de la cellule, et peuvent à l'extrême provoquer une rupture des membranes cellulaires et provoquer la formation de kystes graisseux ([figure 02.08](#)) ;
- microvacuolaire, rare, où le noyau reste central et où les vacuoles, très petites, peuvent être difficiles à voir. Certaines étiologies en sont plus volontiers à l'origine : stéatose aiguë gravidique, stéatose toxique médicamenteuse.

Pour visualiser les graisses directement, le prélèvement doit être congelé à l'état non fixé, puis coloré par des techniques spéciales comme le rouge à huile ou le noir Soudan.

La stéatose peut être répartie de façon aléatoire dans le parenchyme hépatique ou siéger préférentiellement dans un territoire fonctionnel, par exemple dans la région centrolobulaire en cas d'hypoxie ou d'intoxication.

Évolution

Les lésions de stéatose sont réversibles à l'arrêt de l'agression.

Cholestase

Définition

Une cholestase est définie histologiquement comme une accumulation visible de bile dans le tissu hépatique. La bile est un liquide aqueux majoritairement constitué d'acides biliaires, de cholestérol (tous deux produits par les hépatocytes) et de pigments biliaires dont la bilirubine (produits lors de la dégradation des globules rouges).

Attention : le terme cholestase signifie littéralement accumulation (ou « stase ») du « chole » c'est-à-dire de la bile. Toutefois, seuls les pigments biliaires sont observables directement sur une coloration standard de l'HES.

Physiopathologie et causes

Le maintien du flux biliaire est dépendant à la fois de la sécrétion des acides biliaires par les hépatocytes et de l'acheminement de la bile du foie jusqu'au duodénum par les voies biliaires intra et extra-hépatiques.

Une cholestase peut donc s'observer en cas :

- d'atteinte hépatocytaire (exemple : hépatite alcoolique, hépatite virale) ;
- d'atteinte des voies biliaires intra-hépatiques (exemple : cholangite lors d'une

cirrhose biliaire primitive) ;

- d'obstruction des voies biliaires extra-hépatiques (exemples : adénocarcinome du pancréas, lithiase).

Macroscopie

La cholestase est responsable d'une coloration verte du foie ([figure 02.09](#)).

Histologie

La cholestase peut se manifester par des amas de bile de couleur brun verdâtre dans les canalicules inter hépatocytaires ([figure 02.10](#)) ou dans les canaux biliaires interlobulaires des espaces portes. La bile peut également siéger dans les hépatocytes et les macrophages et peut être difficile à différencier des lipofuschines.

D'autres signes secondaires à l'accumulation des autres constituants de la bile peuvent être observés :

- la stase des acides biliaires entraîne une souffrance hépatocytaire caractérisée par un gonflement et une clarification du cytoplasme ;
- la présence de cuivre, normalement sécrété avec la bile, peut être mise en évidence dans les hépatocytes péri-portaux en utilisant la coloration de la rhodamine ;
- l'accumulation de cholestérol peut donner un aspect spumeux aux cellules.

Hémosidérose

L'hémosidérine est un pigment endogène brun jaunâtre qui dérive de l'hémoglobine. C'est une forme de stockage du fer dans les cellules. L'hémosidérine peut s'accumuler dans l'organisme, localement ou de façon diffuse. La surcharge peut être localisée (évolution d'une hémorragie par exemple) ou diffuse (anomalie génétique du métabolisme du fer par exemple).

On peut aussi observer, rarement, des surcharges en fer *d'origine exogène, divers tissus pouvant être infiltrés de particules de fer exogène, par exemple le poumon chez des soudeurs à l'arc et les ouvriers des mines de fer. La sidérose pulmonaire est sans conséquences physiopathologiques mais elle est fréquemment associée à une surcharge en silice (silicose), présente aussi dans l'air inhalé.*

Caractéristiques histologiques

Sur une coloration par l'HES, les amas d'hémosidérine suffisamment volumineux sont visibles sous l'aspect de granulations brun ocre un peu brillantes ([figure 02.11](#)).

Des réactions sensibles et spécifiques permettent de caractériser le fer ionisé, la plus utilisée étant la réaction de Perls qui colore le fer ionisé en bleu ([figure 02.12](#)).

Hémosidérose localisée

L'accumulation locale de fer peut être liée à une hémorragie macroscopique ou de multiples hémorragies microscopiques.

Quand les hématies sont lysées, les lysosomes des macrophages transforment l'hémoglobine en hémosidérine, en passant par les diverses étapes de pigments intermédiaires (biliverdine, bilirubine), ce qui explique les variations de teinte lors de l'évolution d'un hématome.

Exemples : sidérose du « poumon cardiaque » ; cicatrices « tatouées » des infarctus hémorragiques (poumon) ; évolution des thromboses.

Hémosidérose généralisée

Elle correspond à une augmentation des réserves de fer de l'organisme, aboutissant à une surcharge polyviscérale. Le fer en excès s'accumule dans les macrophages et dans les cellules parenchymateuses. La surcharge peut être visible macroscopiquement si elle est importante, et se traduit alors par une coloration

brune des viscères, voire une sensation de dureté et de crissement à la coupe ([figure 02.13](#)).

L'hémosidérose généralisée peut être primitive ou secondaire. Plusieurs mécanismes sont possibles :

- accroissement de l'absorption duodénale du fer alimentaire ;
- anomalie de l'utilisation du fer ;
- transfusions sanguines répétées.

Hémosidéroses généralisées secondaires

Il s'agit habituellement d'une hémosidérose pure, sans sclérose. Le fer s'accumule dans les phagocytes mononucléés du foie (cellules de Kuppfer), de la rate, de la moelle osseuse, des ganglions lymphatiques et dans les macrophages dispersés dans d'autres organes (peau, pancréas, rein). Lorsque la surcharge augmente, les cellules parenchymateuses peuvent être atteintes (foie, pancréas, cœur, glandes endocrines). La localisation des dépôts peut varier en fonction du mécanisme en cause.

Hémosidérose généralisée primitive ou hémochromatose

C'est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive. L'accumulation de fer dans les cellules parenchymateuses aboutit à leur destruction et à une fibrose, en particulier le foie, le pancréas, le cœur, et les glandes endocrines. Les manifestations cliniques résultent surtout de l'atteinte de ces organes. Elles apparaissent pour un stock de fer de 30 à 50 g (10 fois le stock normal). Les patients ont un risque augmenté de développer un carcinome hépatocellulaire.

Silicose

Définition

La silicose est une pneumoconiose fibrosante provoquée par l'inhalation de particules de poussières de silice (silice cristalline). Les pneumoconioses sont des affections pulmonaires caractérisées par des dépôts de poussières inorganiques (minérales ou métalliques) dans le tissu pulmonaire.

Physiopathologie

Lorsque les poussières de silice atteignent les bronches, des macrophages alvéolaires vont phagocyter ces particules afin de les détruire. Toutefois, ils ne disposent pas du matériel enzymatique nécessaire à la dégradation de ces particules inorganiques.

La persistance de ces particules dans le cytoplasme des macrophages va conduire à la libération de signaux pro-inflammatoires, pro-fibrosants puis à la mort des macrophages. La silice est alors libérée dans le tissu interstitiel autour des petites bronchioles où elle entraîne la formation des nodules silicotiques.

Histologie

La fibrose est le plus souvent localisée dans les zones où les dépôts de particules sont les plus importants et prédomine donc au sommet des poumons, dans les territoires péri-bronchiolaires centro-acinaires ou sous-pleuraux en formant des nodules caractéristiques.

Ces nodules d'abord principalement constitués de macrophages contenant des particules biréfringentes en lumière polarisée (talc, mica et silicates) sont progressivement remplacés par du collagène. Dans les lésions anciennes, ces nodules sont acellulaires et uniquement constitués d'une fibrose hyaline à disposition « tourbillonnante » caractéristique ([figure 02.14](#)). En général, il s'y associe une importante anthracose liée à l'accumulation de particules de carbone et de suie et responsable d'un aspect noir du poumon.

Évolution

En cas d'exposition massive (rare), il est possible d'observer des manifestations aiguës de la maladie qui peuvent être très sévères.

Le plus souvent, les patients atteints de silicose évoluent lentement vers l'insuffisance respiratoire chronique. Ils présentent un risque accru d'infection à mycobactéries et sont également à risque de développer un cancer bronchique. Cette complication est reconnue comme cette maladie professionnelle.

► Accumulation de substances intercellulaires

À l'instar de ce qui se produit dans les cellules, le compartiment intercellulaire peut être le siège de modifications lors d'une agression.

Parfois, la réponse de l'organisme est caractérisée par l'accumulation de certains composés normalement présents dans le tissu interstitiel (exemple de la fibrose ou de l'œdème) et plus rarement par la formation d'une substance normalement absente des tissus (exemple de l'amylose).

Il faut noter que dans certains cas, l'accumulation d'une substance est d'abord d'origine intracellulaire avant que ces effets se manifestent dans le compartiment intercellulaire. C'est par exemple le cas dans la cholestase ou dans la silicose qui ont été abordées au chapitre précédent.

► Amylose

L'amylose désigne une famille de maladies qui ont en commun la formation extracellulaire d'une substance protéique amorphe (la substance amyloïde) ayant des caractéristiques optiques spécifiques : elle est colorée en rouge sur la coloration du rouge Congo et elle présente une biréfringence jaune-vert lorsqu'elle est étudiée en lumière polarisée ([figure 02.15](#)).

Les propriétés tinctoriales propres à la substance amyloïde sont secondaires à la nature structurale des dépôts. En effet, quel que soit le type d'amylose, les protéines pathologiques s'agrègent sous forme hautement organisée en feuillets β plissés antiparallèles formant des fibrilles insolubles de 7 à 10 nm de diamètre, disposées en tous sens.

Physiopathologie

Les mécanismes de la formation des fibrilles amyloïdes sont complexes. La plupart des protéines amyloïdogènes ont une certaine susceptibilité à former des fibrilles dans des conditions biochimiques particulières, mais les déterminants exacts de leur formation *in vivo* sont méconnus. Deux mécanismes principaux peuvent être distingués selon que l'amylose est secondaire :

- à la production d'une protéine mutée. Dans ces cas, une mutation a rendu la protéine instable ce qui augmente son pouvoir amyloïdogène. C'est le cas des amyloses AL et des amyloses héréditaires ;
- à la production d'une protéine non mutée. C'est le cas des amyloses survenant au cours du vieillissement comme l'amylose cardiaque à transthyréline ou de certaines amyloses cérébrales.

Composition et classification des amyloses

Au sein des dépôts amyloïdes, un certain nombre de constituants sont communs à tous les types d'amylose mais en proportion variable. Ils définissent ce que l'on appelle la « signature amyloïde ». Il s'agit notamment de certains composants de la matrice extracellulaire (comme les protéoglycanes), de lipoprotéines (Apolipoprotéine E) et du composant amyloïde P.

Seule l'identification de la protéine amyloïde, c'est-à-dire de la protéine qui est responsable de la formation de la substance amyloïde, permet de donner le type exact de l'amylose.

Dans la classification actuelle, 36 protéines potentiellement amyloïdes ont été identifiées chez l'homme.

Principaux types d'amylose en France

Si l'on connaît plus de 30 types différents d'amylose, il s'agit souvent de pathologies héréditaires extrêmement rares et, en pratique, trois types d'amylose représentent plus de 90 % des cas d'amylose en France.

L'amylose AL

L'amylose AL est secondaire à l'agrégation dans les tissus de chaînes légères monoclonales d'immunoglobuline. Elle est donc secondaire à l'existence d'une prolifération clonale lympho-plasmocytaire. Cette dernière peut être à un stade avancé et cliniquement parlante comme lorsque l'amylose AL survient au cours d'un myélome ou d'une maladie de Waldenström ou bien au contraire l'amylose AL peut être la seule manifestation associée à ce clone tumoral.

L'amylose à transthyrétine (ATTR)

C'est une amylose de découverte plus récente mais dont l'incidence ne cesse d'augmenter en raison d'une meilleure connaissance et d'un meilleur dépistage de cette maladie. Elle regroupe deux types très différents de maladie :

- amylose à transthyrétine mutée : c'est la plus fréquente des amyloses héréditaires en France. Elle a été décrite initialement dans des familles de patients d'origine portugaise. Elle est essentiellement responsable d'une polyneuropathie sensitive et d'une atteinte cardiaque et plus rarement rénale ;
- amylose à transthyrétine non mutée ou amylose sénile : cette forme d'amylose touche essentiellement le cœur et survient chez les personnes âgées.

L'amylose AA

La protéine SAA produite en excès lors des situations inflammatoires chroniques est responsable de ce type d'amylose. Elle est de plus en plus rare dans les pays occidentaux en raison notamment d'une meilleure prise en charge des maladies infectieuses. Les principales maladies à l'origine de l'amylose AA sont les rhumatismes inflammatoires chroniques, les infections chroniques, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et les maladies auto-inflammatoires dont la fièvre méditerranéenne familiale. Il est à noter que l'obésité est une nouvelle cause environnementale d'amylose AA.

Attention : la fréquence respective des différents types d'amylose varie selon l'atteinte d'organe et de l'origine ethnique des patients. Par exemple, l'amylose ALECT2 est exceptionnelle chez les patients caucasiens mais est la deuxième cause d'amylose rénale chez les patients d'origine mexicaine aux États-Unis.

Atteinte d'organe et tropisme tissulaire

Le plus souvent, les amyloses sont des maladies systémiques qui peuvent toucher tous les organes. Certains types d'amylose intéressent plus souvent un organe en particulier (exemple de l'amylose à fibrinogène qui s'observe essentiellement dans le rein). Les déterminants du tropisme tissulaire des dépôts amyloïdes sont encore mal élucidés à ce jour.

Dans certains cas, les amyloses peuvent rester localisées à un organe ou à une région de l'organisme. On parle alors d'amylose localisée. Ces formes localisées d'amylose sont souvent liées à une amylose AL lorsqu'elle touche la région ORL, le poumon ou encore les os/tissus mous.

Macroscopie

La présence de dépôts amyloïdes s'accompagne, lorsque les dépôts sont abondants, d'une augmentation de volume de l'organe lésé (foie, rate, rein, cœur, langue). Ils peuvent être inapparents, ou responsables d'une infiltration cireuse et ferme, nodulaire ou diffuse, selon les organes et le siège des dépôts. Dans la rate

par exemple, l'atteinte peut être nodulaire en « grains de tapioca » (rate sagou) ou diffuse, lardacée.

Histologie et typage

Les dépôts amyloïdes sont amorphes et de topographie majoritairement extracellulaire. Par définition, ils sont colorés par le rouge Congo et présentent une biréfringence jaune-vert en lumière polarisée.

Au-delà de la détection de l'amylose dans le tissu, l'objectif pour le pathologiste est de déterminer le type de l'amylose.

Pour mener à bien cette étape de typage, le pathologiste dispose de plusieurs outils :

- L'analyse du mode de dépôt dans les tissus : dans certains cas, le mode de dépôt des dépôts amyloïdes dans les tissus permet d'orienter le type d'amylose ([figure 02.16](#)).
- L'immunohistochimie et l'immunofluorescence : ces techniques permettent la mise en évidence de la protéine amyloïdogène à l'aide d'anticorps spécifiques ([figure 02.17](#)).
- La spectrométrie de masse après microdissection laser des dépôts : c'est maintenant la méthode de référence car elle permet de diagnostiquer tous les types d'amylose avec une grande fiabilité.

Traitements

Les modalités thérapeutiques dépendent de chaque type d'amylose mais ont un objectif commun : empêcher la synthèse de la protéine amyloïdogène soit en détruisant la cellule productrice comme dans l'amylose AL ou en stoppant spécifiquement la synthèse de la protéine comme dans l'amylose AA ou à ATTR.

Les formes localisées peuvent être traitées par exérèse locale mais elles récidivent souvent.

Calcifications

Causes

Les dépôts intratissulaires anormaux de calcium s'observent dans deux circonstances :

- calcifications dystrophiques, dans les tissus lésés, nécrosés, alors que la calcémie est normale ;
- calcifications dites métastatiques, dans les tissus sains à la faveur d'une élévation anormale de la calcémie.

Aspects macroscopiques

L'existence de calcifications se traduit macroscopiquement par une induration et une coloration blanc opaque, pierreuse ([figure 02.18](#)).

Divers aspects peuvent être réalisés, selon l'abondance et la distribution des précipités :

- « os de sèche » des pachypleurites ;
- « coque » des péricardites calcifiées ;
- « coquille d'œuf », dans l'athérosclérose calcifiée des gros vaisseaux ;
- « pierres », dans les fibromyomes utérins et les adénomes thyroïdiens involutifs calcifiés ;
- « craie » en cas de calcification partielle d'un tubercule caséux ;
- « sable » dans le cas des sympexions prostatiques et des méningiomes psammomateux.

L'existence de ces calcifications est souvent bien mise en évidence par les

radiographies.

Aspects histologiques

Sur une coloration par l'HES les dépôts calciques apparaissent denses, amorphes ou finement granulaires bleu-noir ou violacés ([figures 02.19](#) et [02.20](#)). Ils sont le plus souvent extracellulaires, plus rarement intracellulaires, et alors débutants, surtout observés en microscopie électronique, en particulier dans les mitochondries.

Ils peuvent s'accompagner d'une réaction macrophagique, type réaction à corps étrangers, voire d'une véritable ostéogénèse métaplasique.

Ils peuvent être mis en évidence par des colorations électives, comme le rouge d'alizarine et la réaction de Von Kossa.

Leur présence en abondance peut nécessiter une décalcification préalable du tissu (chélateurs de calcium, acide) avant l'inclusion en paraffine, ou bien l'utilisation de microtomes spéciaux pour objets durs.

Calcifications dystrophiques

Les calcifications peuvent survenir sur les tissus nécrosés, plus particulièrement dans la nécrose caséuse de la tuberculose, la stéatonecrose, les infarctus anciens (myocarde), la « bouillie » athéromateuse ([figure 02.19](#)).

Elles peuvent aussi être favorisées par des altérations de la matrice conjonctive, comme dans la médiocalcose observée dans la média des artères au cours de la sénescence, les calcifications des tendons, de la dure-mère, des valves cardiaques ([figure 02.18](#)) ou du tissu sous-cutané.

Des *calcosphérites*, ou *psammomes* (calcification en strates concentriques) sont observées dans certaines tumeurs (ménangiomes, carcinomes papillaires de la thyroïde ou de l'ovaire).

Des produits de sécrétion protéique accumulés dans des canaux peuvent servir de matrice aux dépôts de sels de calcium et donner naissance à des calculs (pancréas, voies biliaires).

La chondrocalcinose est à l'origine d'arthrites aiguës par précipitation de cristaux de pyrophosphate de calcium.

Calcifications métastatiques

Elles peuvent s'observer au cours d'hypervitaminose D, d'une ostéopathie destructrice (métastases osseuses, myélome), d'une hyperparathyroïdie primaire ou secondaire. Elles siègent dans le rein, au niveau de l'interstitium et des cellules tubulaires, dans les poumons, dans les cloisons interalvéolaires et dans les vaisseaux, le foie et le myocarde.

► Dégénérescence et mort cellulaire

Lorsque les capacités d'adaptation d'une cellule sont dépassées, elle va s'engager dans un processus de dégénérescence (réversible) puis de mort cellulaire (irréversible). On distingue plusieurs types de mort cellulaire parmi lesquels la nécrose et l'apoptose sont les plus importants.

Les différentes cellules de l'organisme ont chacune des capacités d'adaptation propres aux différents types d'agression. Une agression systémique aura donc un retentissement variable en fonction des organes. Le retentissement sera également fonction de la durée et de la sévérité du stimulus délétère.

Si en pratique les agressions peuvent conduire à la dégénérescence puis à la mort cellulaire de plusieurs façons, celle-ci survient systématiquement en cas de lésions d'un des trois compartiments cellulaires suivants :

- mitochondries : elles sont indispensables pour maintenir la balance énergétique via la respiration cellulaire ;
- membranes plasmiques : leur intégrité est nécessaire à la fois pour le maintien de l'homéostasie tissulaire et pour protéger la cellule des enzymes

contenues dans les lysosomes ;

- matériel génétique : les cellules sont dotées d'un programme de surveillance qui déclenche une mort cellulaire dès qu'une lésion de l'ADN est mise en évidence.

Dégénérescence cellulaire

Définition

Il s'agit de l'ensemble des lésions élémentaires cellulaires, réversibles, pouvant précéder l'apparition de modifications cellulaires irréversibles correspondant à la nécrose.

Causes

Les causes sont les mêmes que pour la nécrose (développée dans la partie suivante).

Histologie

Les lésions dégénératives sont de deux types :

- dégénérescence hydropique (ou vacuolaire) : elle est caractérisée par un œdème intracellulaire qui se traduit par un gonflement de la cellule et un détachement apical de la membrane plasmique en microscopie optique et par des anomalies ultrastructurales des mitochondries en microscopie électronique. Exemple : cellules épithéliales tubulaires rénales au cours de l'ischémie ([figure 02.21](#)) ;
- dégénérescence graisseuse : elle est caractérisée par l'accumulation de triglycérides secondaire à la perturbation des voies métaboliques des lipides. Exemple : lésions hépatocytaires dans la stéatose.

Nécrose cellulaire

Définition

La nécrose cellulaire désigne un type de mort cellulaire qui est caractérisé par la perte d'intégrité des membranes cytoplasmiques et par la libération des enzymes protéolytiques et des autres constituants de la cellule.

Attention : la nécrose doit être distinguée de l'autolyse qui survient à la mort de l'organisme.

Causes

Elles sont nombreuses et souvent entremêlées :

- anoxie, en particulier ischémie ;
- agents physiques, trauma mécanique, thermique, radiations ;
- agents chimiques et médicamenteux ;
- agents infectieux : virus, bactéries, champignons, parasites ;
- réactions immunologiques ;
- déséquilibres nutritionnels.

Histologie

Les modifications observables en microscopie optique traduisent la dénaturation protéique et la digestion des organites par les enzymes protéolytiques des lysosomes.

Attention : les modifications morphologiques associées à la nécrose ne sont visibles

qu'au bout de plusieurs heures et il est donc possible de méconnaître une nécrose très récente au microscope.

Nécrose cellulaire

Lésions élémentaires

- 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 ([figure 02.22](#)). Il peut être homogène ou vacuolaire (par digestion enzymatique des organites).
- Les modifications nucléaires sont constantes et prennent plusieurs formes :

pycnose : condensation avec rétraction du noyau et agglutination des amas chromatiniens contre la membrane nucléaire,

caryolyse : dissolution nucléaire avec perte des affinités tinctoriales,

caryorrhexis : fragmentation de la masse nucléaire.

Nécrose tissulaire

La nécrose cellulaire concerne habituellement des groupes de cellules dans un tissu, soumises aux mêmes agressions, par exemple lors d'un infarctus du myocarde après thrombose coronarienne, d'une nécrose œsophagienne après ingestion de caustiques, etc., et non pas des cellules isolées, comme pour l'apoptose.

Les différentes formes de nécrose

- Nécrose de coagulation, fréquente, lorsque la dénaturation protéique est l'événement essentiel, comme au cours de l'ischémie ([figures 02.23 et 02.24](#)), des brûlures, de l'action de caustiques ([figure 02.25](#)). L'architecture tissulaire est préservée, fantomatique, les cytoplasmes sont éosinophiles et les noyaux pycnotiques ou en caryolyse.
- Nécrose de liquéfaction, lorsque la digestion enzymatique domine, comme dans les infections à pyogènes. Elle comporte une perte totale de l'architecture tissulaire.
- Nécrose caséuse, caractéristique de la tuberculose. Macroscopiquement, elle rappelle le lait caillé, d'où son nom de caséum ([figure 02.26](#)). Histologiquement, on observe un matériel nécrotique grumeleux, éosinophile, sans architecture cellulaire ou tissulaire ([figure 02.27](#)).
- Nécrose gangréneuse : elle est liée aux effets combinés de l'ischémie et de germes anaérobies.
- Cytostéatonecrose : c'est la nécrose du tissu adipeux ([figure 02.28](#)) qui est habituellement observée au cours de la pancréatite aiguë, par libération des enzymes pancréatiques lors de la nécrose du tissu exocrine (lipase). Macroscopiquement, la cytotéatonecrose a un aspect caractéristique crayeux, blanchâtre.

Évolution

Les cellules nécrotiques et leur contenu vont disparaître secondairement à la digestion enzymatique et à la phagocytose des débris par les leucocytes (la nécrose entraîne une inflammation). Si les cellules nécrotiques et les débris cellulaires ne sont pas rapidement détruits et réabsorbés, ils fournissent un nidus pour le dépôt de sels de calcium. La nécrose peut laisser place à une cicatrice. Si la nécrose est étendue, elle induit à sa périphérie une inflammation chronique qui peut évoluer progressivement en une coque fibreuse.

Apoptose

Définition

Nommée ainsi d'après le terme grec « tombé » elle fut individualisée en 1972 pour

qualifier la mort cellulaire destinée à éliminer les cellules indésirables.

Il s'agit d'une mort cellulaire programmée qui est finement régulée. C'est un processus actif qui peut être déclenché par les cellules dans certaines conditions physiologiques ou en réponse à certaines lésions, en particulier aux dommages à l'ADN.

Elle concerne *des cellules isolées, et non pas des groupes de cellules comme dans la nécrose.*

Causes

On distingue les causes physiologiques d'apoptose des processus pathologiques.

Processus physiologiques

L'apoptose est un mécanisme physiologique de « suicide » cellulaire essentiel au développement, à la maturation, et au renouvellement normal des tissus. Elle intervient notamment :

- au cours de l'organogénèse (neurones) et de la croissance (involution thymique) ;
- au cours du développement de l'immunité (destruction des lymphocytes T autoréactifs) ;
- comme mécanisme d'homéostasie dans des tissus où le renouvellement cellulaire est permanent comme les cellules de l'épithélium gastro-intestinal, et les centres germinatifs des ganglions ;
- au cours de l'involution hormono-dépendante chez l'adulte : destruction des cellules endométriales au cours du cycle, régression des lobules mammaires après sevrage ;
- au cours du vieillissement.

Attention : l'apoptose étant un mécanisme important au cours du développement, un défaut d'apoptose peut être à l'origine d'une lésion (exemple : syndactylie membraneuse bilatérale et polydactylie ([figure 02.29](#))).

Processus pathologiques

Elle intéresse alors des cellules lésées ou des cellules reconnues comme étrangères ou tumorales par les lymphocytes T cytotoxiques ou NK, comme au cours du rejet de greffe, des hépatites virales.

Elle peut être induite par des stimuli qui à petites doses entraînent une apoptose, alors qu'à doses élevées ils induisent une nécrose : chaleur, irradiations, chimiothérapies anticancéreuses.

Elle est observée dans certains organes lors d'une obstruction canalaire, par exemple dans le pancréas, la parotide, le rein.

Physiopathologie

L'apoptose résulte classiquement de l'activation en cascade d'enzymes appelées caspases. Ces protéases sont normalement présentes dans une forme inactive dans la cellule et leur activation est donc un marqueur d'apoptose.

Deux voies distinctes convergent vers l'activation de ces caspases :

- la voie mitochondriale : le point de départ est l'augmentation de la perméabilité de la membrane externe mitochondriale. Elle est déclenchée par une perte de signaux de survie, des dommages à l'ADN ou encore l'accumulation de protéines mal repliées ;
- la voie des récepteurs de la mort : elle est déclenchée par l'engagement, à la surface des cellules, de récepteurs de mort par des ligands solubles ou membranaires. C'est par exemple le mécanisme de destruction cellulaire utilisé par les lymphocytes T cytotoxiques.
- Il existe toutefois des mécanismes d'apoptose indépendants des caspases.

Histologie

La cellule apoptotique apparaît en *microscopie optique* comme une cellule isolée des autres, rétractée, avec un cytoplasme éosinophile, comportant des fragments de chromatine nucléaire dense. À un stade débutant, la chromatine est condensée en périphérie du noyau. L'apoptose est quelquefois difficile à identifier car elle concerne des cellules isolées, ou très peu nombreuses, et n'induit pas de réaction inflammatoire ([figure 02. 30](#)).

Les lésions sont mieux visibles, surtout aux stades précoces en microscopie électronique. La chromatine est condensée en périphérie du noyau, le nucléole est le siège d'une désintégration fibrillaire, des granulations osmiophiles apparaissent dans le nucléoplasme. Les organites intracytoplasmiques sont conservés, et les membranes restent très longtemps intactes, au contraire de la nécrose. Les structures de la surface cellulaire disparaissent, par exemple les micro-vilosités de sorte que la cellule présente des contours lisses et s'isole des cellules voisines. Le volume cellulaire diminue. Finalement le noyau et la cellule elle-même se clivent en plusieurs fragments, entourés de membrane plasmique : ce sont les **corps apoptotiques**.

Plusieurs méthodes de détection *in situ* peuvent être utilisées : immunohistochimie, pour mettre en évidence la caspase 3 activée, et hybridation *in situ* pour la détection des terminaisons 3'OH au niveau des brisures internucléosomales de l'ADN (méthodes ISEL, *In situ* end labelling et TUNEL, TdT-mediated dUTP-biotin nick end labelling).

Évolution

Les cellules apoptotiques ainsi que les corps apoptotiques sont phagocytés par des macrophages ou par des cellules vivantes voisines. La cellule en apoptose est alors progressivement dégradée. Lorsque les cellules apoptotiques siègent dans un épithélium bordant une lumière elles peuvent aussi être éliminées dans la lumière (épithélium intestinal, etc.).

Différence avec la nécrose

L'apoptose et la nécrose s'opposent sur de nombreux points qui sont repris dans le [tableau 02.01](#).



L'essentiel à retenir

- L'homéostasie correspond au maintien de l'équilibre cellulaire et tissulaire. L'adaptation cellulaire permet à la cellule de trouver un nouvel équilibre lorsque son environnement est modifié par des exigences physiologiques plus importantes ou des circonstances pathologiques. Une lésion élémentaire est constituée par toute altération morphologique d'un élément vivant décelable par un quelconque moyen d'observation.
- Les principaux mécanismes d'adaptation cellulaire sont l'atrophie, l'hypotrophie, l'hypertrophie, l'aplasie, l'hypoplasie, l'hyperplasie et la métaplasie.
- Une terminologie spécifique à la pathologie du développement est utilisée pour décrire les lésions fœtales.
- Certaines lésions correspondent à l'apparition de substances intracellulaires, par exemple :

la stéatose qui correspond à l'accumulation anormale de triglycérides dans les cellules hépatocytaires,

la cholestase qui est définie histologiquement par une accumulation de bile dans le foie,

l'hémosidérose qui correspond à une surcharge tissulaire en hémosidérine, cette surcharge pouvant être localisée ou généralisée.

- Des substances exogènes peuvent s'accumuler dans les tissus, les cellules n'ayant pas le matériel enzymatique nécessaire à leur élimination. Elles peuvent être pourvoyeuses de maladie professionnelle comme dans la silicose.
- Certaines lésions touchent le compartiment intercellulaire. C'est par exemple le cas dans l'amylose qui correspond à un ensemble de maladies pouvant survenir dans des contextes très divers. Sa définition est histologique, directement secondaire aux propriétés tinctorielles des dépôts protéiques et à leur structure ultrastructurale particulière en feuillets β -plissés.
- Les calcifications correspondent à des dépôts intratissulaires anormaux de calcium, souvent visibles sur les radiographies. Les calcifications les plus fréquentes sont d'origine dystrophique, se formant dans des tissus préalablement lésés.
- Dans certains cas, l'agression est trop sévère et va dépasser les capacités adaptatives des cellules entraînant une dégénérescence puis une mort cellulaire.



[Plan](#)

[Contact](#)

[Mention légales](#)

[Politique de confidentialité](#)

SFP : Service de Pathologie, Hôpital de Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94275 Le Kremlin Bicêtre - Tél: +33 (0)1 45 21 78 72 - 06 67 35 35 81



3. Réaction inflammatoire - Inflammations

CoPath

[Retour à l'espace CoPath](#)

Pathologie générale (DFGSM)

Introduction

1. Moyens et objectifs de l'anatomie pathologique en médecine

2. Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes

3. Réaction inflammatoire - Inflammations

4. Pathologie vasculaire et troubles circulatoires

5. Généralités sur les tumeurs Cellule et tissu cancéreux

6. Histoire naturelle du cancer

7. Tumeurs épithéliales

8. Tumeurs non épithéliales

9. Pronostic et marqueurs thérapeutiques du cancer

10. En route vers le deuxième cycle des études médicales

▶ Chapitre 3. Réaction inflammatoire - Inflammations

Auteure : Viviane Gnemmi

Plan du chapitre

- Généralités
- Déroulement général des différentes étapes de la réaction inflammatoire
- Fibroses
- Inflammations granulomateuses
- Inflammation liée aux infections bactériennes
- Inflammation liée aux infections virales
- Inflammations d'origine parasitaire et mycotique
- Pathologies auto-immunes
- Pathologie de la transplantation

Objectifs

- Connaître la définition, les étiologies et le déroulement général de la réaction inflammatoire.
- Savoir définir une inflammation aiguë, une inflammation chronique, une congestion active, un œdème inflammatoire, un exsudat, une diapédèse leucocytaire, un tissu de granulation, un granulome inflammatoire, une détersion, un bourgeon charnu, une inflammation granulomateuse, un granulome épithélioïde et gigantocellulaire, un granulome pyoépithélioïde, une pustule, un abcès, un phlegmon, un empyème, une cellule géante.
- Savoir définir et donner un exemple pour les différentes variétés morphologiques des inflammations aiguës.
- Connaître la définition, les étiologies, les principales caractéristiques macroscopiques et microscopiques des fibroses.
- Savoir donner des exemples de corps étrangers endogènes et exogènes pouvant être à l'origine d'une réaction inflammatoire.
- Connaître les principales caractéristiques macroscopiques, microscopiques ainsi que les modalités évolutives des infections mycobactériennes.

▶ Généralités

▶ Définition

L'inflammation ou réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression.

Ce processus comprend :

- des phénomènes généraux, exprimés cliniquement par de la fièvre et éventuellement une altération de l'état général et biologiquement par le syndrome inflammatoire ;
- des phénomènes locaux : l'inflammation se déroule dans le tissu conjonctif vascularisé.

L'inflammation est un processus habituellement bénéfique : son issue est l'élimination de l'agent pathogène et la réparation des lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation. Les tissus dépourvus de vaisseaux (cartilage, cornée) sont incapables de développer une réaction inflammatoire complète. Les tissus qui subissent l'agression contribuent au déclenchement et au déroulement de la réaction inflammatoire, en émettant des « signaux de danger ». Lors de la résolution de l'inflammation, ces tissus peuvent être réparés ou être remplacés par une cicatrice fibreuse.

Étiologies

Les causes de la réaction inflammatoire sont multiples et représentent les agents pathogènes :

- agents infectieux : bactéries, virus, parasites, champignons ;
- nécrose induite par des agents physiques (traumatisme, chaleur, froid, radiations), des agents chimiques (caustiques, toxines, venins), un défaut de vascularisation (ischémie) ;
- corps étrangers : exogènes ou endogènes ;
- agression dysimmunitaire (allergies, auto-immunité, allo-immunité).

On doit souligner que :

- l'agent pathogène peut être endogène ou exogène ;
- les micro-organismes infectieux ne constituent qu'une partie des causes de l'inflammation. Une réaction inflammatoire n'est donc pas synonyme d'infection ;
- un même agent pathogène peut entraîner des réactions inflammatoires différentes selon l'hôte, en particulier selon l'état des défenses immunitaires ;
- plusieurs causes peuvent être associées dans le déclenchement d'une réaction inflammatoire.

Notions d'inflammation aiguë et d'inflammation chronique

Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë représente la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours ou semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses.

Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante.

Inflammation chronique

L'inflammation chronique correspond à une inflammation qui évolue en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années.

On peut distinguer deux types de circonstances de survenue des inflammations chroniques :

- les inflammations aiguës évoluent en inflammations prolongées subaiguës et chroniques lorsque l'agent pathogène initial persiste dans les tissus, ou lorsqu'une inflammation aiguë récidive de façon répétée dans le même organe en entraînant à chaque épisode des destructions tissulaires de moins en moins bien réparées ;

- les inflammations peuvent parfois se manifester d'emblée sous une forme apparemment chronique. La phase aiguë vasculo-exsudative est passée inaperçue car brève ou asymptomatique. C'est souvent le cas de maladies auto-immunes et d'affections pour lesquelles les mécanismes dysimmunitaires sont prépondérants (ex. : hépatite auto-immune).

► Rôle de l'examen anatomopathologique au cours d'une réaction inflammatoire

De nombreuses réactions inflammatoires sont morphologiquement non spécifiques. L'étude histologique des tissus lésés ne peut alors pas déterminer la cause de l'inflammation, mais en apprécie le caractère aigu ou chronique et apporte des éléments de pronostic. Cette évaluation du pronostic est fondée sur la sévérité de la destruction tissulaire, l'existence d'une régénération du tissu ou d'une cicatrice fibreuse.

Dans certains cas, l'étude anatomopathologique peut orienter le clinicien vers la cause de l'inflammation : inflammations granulomateuses dites spécifiques et inflammations pour lesquelles l'agent pathogène est identifié par l'examen microscopique des tissus (virus, bactéries, parasites, champignons, corps étrangers).

► Déroulement général des différentes étapes de la réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire est un processus dynamique comportant plusieurs étapes successives : la réaction vasculo-exsudative, la réaction cellulaire, la détersion, la phase terminale de réparation et cicatrisation.

► Réaction vasculo-exsudative

Elle se traduit cliniquement par :

- quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation aiguë : rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur ;
- elle comporte trois phénomènes : une congestion active, un œdème inflammatoire, une diapédèse leucocytaire.

Congestion active

Il s'agit d'une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte ([figure 03.01](#)). Localement, il en résulte une augmentation de l'apport sanguin et un ralentissement du courant circulatoire. La congestion est déclenchée rapidement par un mécanisme nerveux (nerfs vasomoteurs) et l'action de médiateurs chimiques. Cliniquement le tissu/organe est rouge et chaud (sang artériel).

Œdème inflammatoire

L'œdème inflammatoire résulte du passage dans le tissu conjonctif interstitiel ou les cavités séreuses d'un liquide appelé exsudat constitué d'eau et de protéines plasmatiques.

Sa traduction clinique est un gonflement des tissus qui, en comprimant des terminaisons nerveuses, est responsable de la douleur (également provoquée par certains médiateurs chimiques). Sa traduction microscopique est un aspect pâle, peu colorable et distendu du tissu conjonctif ([figure 03.02](#)).

L'œdème inflammatoire résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique due à la vasodilatation et surtout d'une augmentation de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques.

Rôle et conséquences de l'œdème :

- apport local de médiateurs chimiques et de moyens de défense (immunoglobulines, facteurs de la coagulation, fractions du complément) ;

- dilution des toxines accumulées dans la lésion ;
- limitation du foyer inflammatoire par une barrière de fibrine (provenant du fibrinogène plasmatique), ce qui évite la diffusion de micro-organismes infectieux ;
- ralentissement du courant circulatoire par hémococoncentration.

Diapédèse leucocytaire

La diapédèse leucocytaire correspond à la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel ([figure 03.03](#)). Elle intéresse d'abord les polynucléaires (pendant les 6 à 24 premières heures), puis un peu plus tard (en 24 à 48 heures) les monocytes et les lymphocytes. Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires qui comporte plusieurs étapes :

- 1- margination des leucocytes à proximité des cellules endothéliales, favorisée par le ralentissement du courant circulatoire;
- 2- adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales, par l'expression de molécules d'adhésion;
- 3- passage trans-endothélial des leucocytes. Les leucocytes émettent des pseudopodes et s'insinuent entre ou à travers les cellules endothéliales qui ont modifié leurs systèmes de jonctions intercellulaires et leur cytosquelette ([sch 03.01](#))

Réaction cellulaire

La réaction cellulaire se caractérise par la formation du granulome inflammatoire ou tissu de granulation inflammatoire.

Composition cellulaire

Le foyer inflammatoire s'enrichit rapidement en cellules provenant du sang ou du tissu conjonctif local.

- Du sang : polynucléaires, monocytes et lymphocytes. Après diapédèse, ces leucocytes quittent le territoire péri-vasculaire et migrent vers le foyer lésionnel par chimiotactisme.
- Du tissu conjonctif local : fibroblastes, cellules endothéliales, mastocytes et macrophages résidents.

La composition du tissu de granulation varie en fonction du temps ([figure 03.04](#)). Les polynucléaires neutrophiles sont les premières cellules extravasées et recrutées au site inflammatoire. Ils assurent la phagocytose des débris cellulaires et sécrètent des protéases. Ils libèrent des agents chimiotactiques et des cytokines pro-inflammatoires qui amplifient la réponse inflammatoire. Après quelques jours, le granulome inflammatoire contient plus de cellules inflammatoires mononucléées que de polynucléaires. Il s'agit alors de macrophages et de cellules de la réponse immune (lymphocytes et plasmocytes). Les macrophages issus des monocytes sanguins deviennent activés, capables de phagocytose, de sécrétion de cytokines, chimiokines et de facteurs de croissance. Ils contribuent également avec les cellules dendritiques à la coopération avec les lymphocytes pour le développement de la réaction immunitaire spécifique (présentation de déterminants antigéniques aux lymphocytes). Les lymphocytes T s'activent et les lymphocytes B se transforment en plasmocytes sécrétant des immunoglobulines.

Ensuite progressivement, sous l'influence de facteurs de croissance, le tissu de granulation s'enrichit en fibroblastes et en cellules endothéliales formant des néo-vaisseaux. Il est alors également appelé bourgeon charnu (cf phase suivante). Les fibroblastes se transforment en myofibroblastes par l'acquisition de propriétés contractiles et synthétisent des constituants de la matrice extracellulaire.

La composition du tissu de granulation varie aussi en fonction de la cause de l'inflammation : un type cellulaire peut prédominer sur un autre.

Rôles de la réaction inflammatoire

Assurer la détersion par les phagocytes (polynucléaires et macrophages).

Préparer une réaction immunitaire spécifique B et/ou T.

Préparer la réparation par la mise en jeu de médiateurs intervenant dans le recrutement cellulaire, la phagocytose, la défense immunitaire, et la modification de la matrice conjonctive.

Durant les phénomènes de chimiotactisme et de phagocytose, les leucocytes activés peuvent libérer des métabolites toxiques et des protéases dans l'espace extracellulaire, ce qui engendre des lésions tissulaires.

Détersion

Elle succède progressivement à la phase vasculo-exsudative, et est contemporaine de la phase cellulaire.

La détersion peut être comparée à un nettoyage du foyer lésionnel : c'est l'élimination des tissus nécrosés (issus de l'agression initiale ou du processus inflammatoire lui-même), des agents pathogènes et de l'exsudat. La détersion s'effectue selon deux mécanismes :

- détersion interne : il s'agit de l'élimination des tissus nécrosés et de certains agents pathogènes (micro-organismes infectieux, corps étrangers) par phagocytose, tandis que le liquide d'œdème est drainé dans la circulation lymphatique et résorbé par les macrophages par pinocytose.
- détersion externe :
 - spontanée : la détersion s'effectue par liquéfaction du matériel nécrosé (pus, caséum) et élimination par fistulisation à la peau ou dans un conduit naturel bronchique, urinaire, ou intestinal,
 - chirurgicale : la détersion s'effectue par parage chirurgical souvent indispensable lorsque les lésions sont trop étendues ou souillées.

La détersion prépare la phase terminale de réparation-cicatrisation. Si la détersion est incomplète, l'inflammation aiguë va évoluer en inflammation chronique.

La sécrétion des agents chimiotactiques diminue, ralentissant le recrutement de cellules du sang au site inflammatoires. De nouvelles cytokines et chimiokines régulatrices sont sécrétées et les macrophages acquièrent un phénotype anti-inflammatoire ou pro-réparateur.

Réparation et cicatrisation

Suite à une détersion complète, la réparation peut aboutir à une restitution intégrale du tissu : il ne persiste alors plus aucune trace de l'agression initiale et de l'inflammation qui a suivi. Cette évolution très favorable est observée lors d'agressions limitées, brèves, peu destructrices dans un tissu capable de régénération cellulaire. Si le tissu lésé ne peut régénérer (ex. : neurones ou cellules musculaires myocardiques) ou lorsque la destruction tissulaire a été très importante et/ou prolongée, une cicatrice fibreuse se constitue au niveau du site inflammatoire.

Le processus de réparation implique de nombreux facteurs de croissance et des interactions complexes entre les cellules et la matrice extracellulaire pour réguler les proliférations et biosynthèses cellulaires.

Les étapes de la réparation tissulaire sont les suivantes.

Bourgeon charnu

La réparation passe par la constitution d'un nouveau tissu conjonctif appelé bourgeon charnu qui prend progressivement la place du granulome inflammatoire .

Le bourgeon charnu comporte des leucocytes du tissu de granulation, des fibroblastes et myofibroblastes, et des néo-vaisseaux sanguins ([figure 03.05](#)). Au début, le bourgeon charnu possède une matrice extracellulaire lâche. Le bourgeon charnu s'enrichit ensuite en fibres collagènes, s'appauvrit en fibroblastes, néo-vaisseaux et leucocytes, et diminue de volume grâce à l'action contractile de myofibroblastes.

Réparation épithéliale

Elle apparaît parallèlement à la réparation conjonctive et la composition de la matrice extracellulaire influence la réparation épithéliale. La prolifération des cellules épithéliales survivantes (cellules progénitrices et différenciées) constitue la source majeure de réparation épithéliale. Les phénomènes de réparation ou régénération épithéliale sont caractérisés par une basophilie, des noyaux augmentés de taille, qui restent polarisés et à la chromatine homogène, des nucléoles proéminents et des figures mitotiques. L'épithélium peut être modifié : métaplasie (ex. : transformation de l'épithélium cylindrique bronchique en un épithélium malpighien), hyperplasique ou atrophique.

La qualité de la réparation épithéliale dépend d'une part de l'importance de la destruction initiale du tissu, d'autre part du pouvoir mitotique des cellules épithéliales.

Constitution d'une cicatrice

La cicatrice est la marque définitive parfois laissée par le foyer inflammatoire après la phase de bourgeon charnu.

Elle est formée d'un tissu conjonctif fibreux (prédominance de collagène) prenant la place des tissus définitivement détruits ([figure 03.06](#)). La structure d'une cicatrice se modifie progressivement pendant plusieurs mois.

► Variétés morphologiques des inflammations aiguës et chroniques

Variétés d'inflammations aiguës

Inflammation congestive et œdémateuse

Elle est caractérisée par une vasodilatation intense et un exsudat particulièrement abondant.

Exemples :

- réaction allergique au niveau de la muqueuse nasale ou du larynx (hypersensibilité de type I anaphylactique) ;
- œdème aigu du poumon au cours d'une infection virale ([figure 03.07](#)).

La gravité est fonction de l'organe touché. L'évolution est habituellement résolutive sans séquelle.

Inflammation hémorragique

Extravasation de globules rouges (érythrodiapédèse) par augmentation exagérée de la perméabilité capillaire et altération des cellules endothéliales, ou par ulcérations d'une muqueuse et de ses vaisseaux.

Exemples :

- infections virales (pneumonies, encéphalite, etc.) ;
- purpura d'une septicémie à méningocoque ;
- poussée aiguë d'une rectocolite ulcéro-hémorragique ([figure 03.08](#)).

Inflammation fibrineuse

Elle est caractérisée par un exsudat très riche en fibrinogène qui se coagule en un réseau de fibrine. L'aspect macroscopique est celui de filaments blanchâtres, très fins ou épais (appelés aussi « fausses membranes »), souvent déposés à la surface d'une séreuse ([figures 03.09, 03.10](#)). Dans le poumon, les dépôts de fibrine forment les « membranes hyalines » tapissant l'intérieur des parois alvéolaires dans diverses pneumonies aiguës.

L'évolution se fait soit vers une lyse complète de la fibrine par les enzymes des polynucléaires et une guérison sans séquelle, soit vers une détersion incomplète de la fibrine. Dans ce cas, un tissu fibreux va progressivement remplacer la fibrine. Ce

phénomène appelé « organisation » conduit à des adhérences fibreuses focales des séreuses, les brides, ou à une adhérence diffuse des feuillets séreux appelée symphyse pleurale ou péricardique ([figure 03.11](#)). Dans les poumons, l'organisation fibreuse de membranes hyalines peut conduire à un épaississement fibreux des parois alvéolaires (fibrose systématisée) ou à un comblement fibreux des alvéoles (fibrose mutilante).

Inflammation purulente ou suppurée

Elle est caractérisée par la présence massive de pyocytes (polynucléaires altérés).

L'inflammation suppurée est le plus souvent secondaire à une infection par des bactéries dites pyogènes (staphylocoque, streptocoque, pneumocoque, etc.) ([figure 03.12](#)). Elle peut être aseptique, après arrivée massive de polynucléaires dans un site inflammatoire et la libération massive de leurs enzymes.

L'inflammation suppurée peut se rencontrer sous plusieurs formes : pustule, abcès, phlegmon ou empyème.

Pustule : accumulation de pus dans l'épaisseur de l'épiderme ou sous l'épiderme décollé.

Abcès : suppuration localisée creusant une cavité dans un organe plein.

Empyème : suppuration collectée dans une cavité naturelle préexistante.

Par exemple : cavités séreuses ([figure 03.13](#)), articulations (arthrite), sinus (sinusite), trompe (pyo-salpinx), vésicule biliaire (pyo-cholécyste), appendice (pyo-appendicite), espace limité par les méninges (empyème sous-dural). **Phlegmon : suppuration diffuse non circonscrite, s'étendant le long des gaines tendineuses, ou dans le tissu conjonctif entre les aponévroses et entre les faisceaux musculaires des membres.**

L'abcès, l'empyème et le phlegmon peuvent évoluer vers la chronicité avec formation d'une fibrose.

Inflammation thrombosante

Des caillots sanguins oblitérant sont possibles dans tout foyer inflammatoire sévère et tout particulièrement quand il existe une lésion directe des parois vasculaires ou de l'endocarde.

Exemples :

- vascularite systémique ;
- atteinte vasculaire des rejets aigus ;
- endocardites infectieuses : les valves cardiaques sont ulcérées et recouvertes de thrombus friables et septiques (appelés végétations) ([figure 03.14](#)).

Inflammation gangréneuse

La gangrène est caractérisée par une nécrose tissulaire extensive due à des bactéries anaérobies (libération de toxines, de collagénases) associée à des thromboses dans le foyer inflammatoire (source de nécrose ischémique), les deux mécanismes étant souvent étroitement intriqués. Généralement, l'altération de l'état général est sévère.

Exemples :

- cholécystite gangréneuse ([figure 03.15](#)) ou appendicite gangréneuse, avec un risque important de perforation de ces organes et de péritonite ;
- gangrène gazeuse par infection d'une plaie.

Variétés d'inflammations chroniques

Caractères morphologiques communs aux inflammations chroniques

L'inflammation chronique est constituée principalement de cellules mononucléées : lymphocytes, plasmocytes, macrophages, fibroblastes, parfois avec des polynucléaires éosinophiles ou basophiles et des mastocytes. La proportion des

différentes cellules est variable selon l'étiologie de l'inflammation : prédominance de lymphocytes et plasmocytes dans certaines maladies auto-immunes (ex. : thyroïdite lymphocytaire, hépatite auto-immune) ou dans des pathologies virales (ex. : hépatite chronique liée au virus C) ; prédominance de macrophages dans les inflammations granulomateuses (voir paragraphe suivant) et xanthogranulomateuse ([figure 03.16](#)). L'intensité de l'inflammation chronique est variable selon l'étiologie et le temps d'observation ; elle peut être de très faible abondance au sein de la fibrose. L'inflammation chronique contient peu ou pas de polynucléaires neutrophiles et présente peu ou pas de phénomènes exsudatifs, sauf en cas de poussée inflammatoire aiguë émaillant une évolution chronique.

Une destruction tissulaire définitive d'étendue variable est associée à une fibrose systématisée ou mutilante remplace en partie ou en totalité les structures fonctionnelles normales. Les tissus épithéliaux persistants peuvent être atrophiques ou montrer des distorsions architecturales avec phénomène de réparation ([figure 03.17](#)).

Variétés pathologiques de la cicatrisation

Plaie atone : le tissu de granulation inflammatoire est déficient, entraînant un bourgeon charnu atrophique pauvre en capillaires sanguins. La cicatrisation est alors impossible. Exemple fréquent : diabète avec neuropathie et troubles de la micro-circulation locale.

Bourgeon charnu hyperplasique (synonyme : botryomycome) : développement excessif d'un bourgeon charnu, lié à des facteurs locaux irritatifs ou infectieux.

Chéloïde : excès de tissu conjonctif collagène du derme par excès d'activité des myofibroblastes survenant après une plaie ou spontanément ([figure 03.18](#)). Elle est constituée de gros trousseaux anormaux de collagène (collagène dit « hyalin » très dense aux colorants) ([figure 03.19](#)) et résulte d'une dérégulation de la synthèse de la matrice extracellulaire sur un terrain génétiquement prédisposé. Une chéloïde persiste ou augmente de volume au cours du temps et peut récidiver après une exérèse chirurgicale.

► Fibroses

► Définition

La fibrose est une lésion élémentaire définie par l'augmentation quantitative et la modification qualitative des constituants fibrillaires de la matrice extracellulaire dans un tissu ou un organe. Elle est une composante fréquente des processus inflammatoires mais peut aussi survenir dans d'autres conditions pathologiques (pathologies métaboliques, tumorales).

La sclérose est l'induration des tissus liée à la fibrose. Il s'agit donc d'un terme macroscopique mais souvent employé comme synonyme de fibrose.

La matrice extracellulaire (MEC) est une structure multimoléculaire complexe comprenant des fibres de collagènes, des fibres élastiques, des glycoprotéines de structure dont la fibronectine et la laminine, et des mucopolysaccharides. Il s'agit d'un milieu dynamique, organisé en un réseau tridimensionnel et physiologiquement en équilibre entre les processus de synthèse par des cellules effectrices (fibrocytes, fibroblastes, myofibroblastes, péricytes), et de dégradation (action des métalloprotéases).

La constitution d'une fibrose résulte d'une rupture de l'équilibre de la MEC : augmentation des processus de synthèse et de dépôt des constituants de la MEC d'une part et diminution de leur dégradation d'autre part.

Une fibrose constituée peut rester stable, s'aggraver sous l'action répétée d'agressions tissulaires, ou régresser. La régression est une évolution rare, concernant des fibroses récentes et nécessitant la disparition du stimulus initial de la fibrogenèse.

► Variétés de fibroses

Fibrose inflammatoire

La fibrose est constante au cours des inflammations chroniques : c'est l'aboutissement pathologique du processus inflammatoire chronique.

Exemple : les hépatites chroniques (d'origine virale, auto-immune) présentent au cours de leur évolution une inflammation chronique et l'élaboration d'une fibrose élargissant d'abord les espaces portes puis formant des ponts fibreux (septa) réunissant des espaces portes entre eux ou à des veines centro-lobulaires ([figure 03.20](#)).

Fibrose dystrophique remplaçant un tissu fonctionnel altéré

Dans les fibroses dystrophiques, on n'observe pas ou peu d'inflammation.

Exemples :

- fibrose d'origine vasculaire (ex. : cicatrice d'un infarctus myocardique) ;
- fibrose atrophique par déficit hormonal (ex. : fibrose des ovaires après la ménopause) ;
- fibrose musculaire dégénérative des myopathies congénitales (ex. : dystrophinopathies) ;
- pathologie métabolique et génétique (ex. : développement d'une fibrose hépatique au cours de l'hémochromatose génétique) ;
- sénescence (ex. : fibrose élastosique du derme) ([figure 03.21](#)).

Fibrose du stroma des cancers

Quand le stroma est très fibreux, il est responsable de l'aspect dur et rétracté de certains cancers.

Morphologie macroscopique et microscopique des fibroses

Macroscopie

Un tissu fibrosé est blanchâtre ; plus la fibrose est ancienne, plus le tissu sera de consistance ferme ou dure et plus résistant à la coupe que le tissu normal.

Le plus souvent, l'organe fibrosé 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). Rarement l'organe est hypertrophié (ex. : cicatrice cutanée hypertrophique),

Exemples :

- sténose cicatricielle fibreuse de la paroi œsophagienne après ingestion de caustiques ;
- sténose fibreuse de l'intestin grêle après radiothérapie ;
- rein déformé et atrophique après des infections urinaires répétées ayant détruit des secteurs du parenchyme rénal (pyélonéphrite chronique) ;
- sténose de la dernière anse iléale atteinte par une maladie de Crohn (maladie chronique intestinale associant inflammation et fibrose pan-pariétale) ([figure 03.22](#)).

Microscopie

Les aspects microscopiques des fibroses sont variables.

Selon l'ancienneté de la fibrose

Fibrose récente en voie de constitution ([figure 03.23](#)) : 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, présence de leucocytes de la réaction inflammatoire.

Fibrose ancienne ([figure 03.24](#)) : fibrose dense, riche en fibres collagènes épaisses et condensées (surtout de type I) avec peu de cellules et moins de substance fondamentale hydrosoluble.

Selon sa composition biochimique

Fibrose riche en fibres élastiques : certaines fibroses pulmonaires, élastose du derme au cours de la sénescence et sur les zones cutanées exposées aux rayons ultraviolets ([figure 03.21](#)) et stroma élastosique de certains cancers du sein.

Fibrose « réticulinique » ([figure 03.25](#)) colorée par les sels d'argent, riche en collagène de type III dans la moelle osseuse ou les ganglions lymphatiques.

Fibrose « hyaline » : collagène dense, d'aspect microscopique homogène et vitreux, prenant fortement les colorants, dans des fibroses anciennes ou les chéloïdes ([figure 03.18](#)).

Selon sa topographie

Fibrose systématisée : la fibrose reste limitée à la charpente conjonctive normale du tissu ; cette charpente conjonctive apparaît donc épaissie mais l'architecture du tissu reste reconnaissable. Exemple : dans le poumon, fibrose épaississant les cloisons interlobulaires et les cloisons alvéolaires.

Fibrose mutilante : remplace le tissu normal et donc détruit son architecture. Elle peut être localisée (ex. : cicatrice d'un infarctus, socle d'un ulcère gastrique chronique ou enkystement d'un abcès) ou diffuse à tout un organe (ex. : pancréatite chronique). Elle peut s'élaborer d'emblée en cas de destruction tissulaire abondante ou être l'évolution terminale d'une fibrose systématisée.

► Inflammations granulomateuses

► Définitions et introduction

Le granulome inflammatoire ou tissu de granulation inflammatoire est l'ensemble des éléments cellulaires (polynucléaires, lymphocytes, plasmocytes, macrophages, etc.) présents au sein d'une réaction inflammatoire visible sur un prélèvement tissulaire. L'inflammation granulomateuse est définie le plus souvent de manière plus restrictive comme une inflammation spatialement limitée, « folliculaire », c'est-à-dire d'allure nodulaire (« grain »). Elle est constituée d'une prédominance d'histiocytes (macrophages, cellules épithélioïdes et/ou de cellules géantes multinucléées) et des lymphocytes, plus rarement associés à d'autres leucocytes (polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles, plasmocytes...) et avec la participation, quelle que soit la forme du granulome, de fibroblastes.

L'inflammation dite « spécifique » est une inflammation dont les caractéristiques morphologiques permettent de suspecter fortement ou d'affirmer quel est l'agent causal déclenchant de cette inflammation ou d'orienter vers un groupe d'étiologies.

Par exemple, un granulome tuberculoïde avec nécrose et une coloration de Ziehl positive sont le plus souvent synonymes de tuberculose et un granulome pyoépithélioïde fait évoquer plusieurs maladies infectieuses : yersiniose ou bartonellose notamment.

► Signification de l'inflammation granulomateuse

Le granulome se forme lorsque la réaction cellulaire de l'inflammation ne parvient pas à éliminer l'élément pathogène. Le granulome permet de circonscrire l'extension de l'agent pathogène. Néanmoins, l'inflammation granulomateuse engendre des lésions tissulaires.

► Macrophages et inflammations granulomateuses

On peut distinguer les inflammations granulomateuses diffuses constituées de

nappes de macrophages, comme dans l'inflammation xanthogranulomateuse et les mycobactérioses atypiques.

D'autres granulomes sont des granulomes macrophagiques « compacts » où les macrophages sont agencés en groupements nodulaires. Ils sont composés d'histiocytes/macrophages, de cellules épithélioïdes et inconstamment de cellules géantes.

Les cellules épithélioïdes (figure 03.26) correspondent à des histiocytes/macrophages de grande taille ayant un cytoplasme éosinophile abondant à limite indistincte. Ces cellules ont un noyau clair, allongé, à chromatine fine, pourvu d'un petit nucléole. Les cellules épithélioïdes sont fortement jointives entre elles, pouvant s'agencer en « palissades » ou en « petits nids », rappelant un épithélium. Les cellules épithélioïdes possèdent une fonction sécrétoire de diverses cytokines.

Les cellules géantes (ou cellules multinucléées) ont un cytoplasme abondant éosinophile à limite nette et un nombre variable de noyaux (pouvant atteindre plusieurs centaines par cellule). Elles sont formées par la fusion cellulaire ou la division nucléaire sans séparation cytoplasmique des histiocytes. Leur fonction de phagocytose est accrue. Il existe plusieurs types de cellules géantes :

- les cellules de type Langhans (figure 03.27) sont présentes dans les granulomes de la tuberculose ou de la sarcoïdose. Les noyaux sont typiquement disposés en fer à cheval ou en couronne dans le cytoplasme ;
- les cellules de type Müller (figure 03.28) présentes dans les granulomes à corps étrangers possèdent des noyaux souvent très nombreux disposés au hasard dans le cytoplasme.

► Différentes formes étiologiques de l'inflammation granulomateuse

Granulomes provoqués par des agents pathogènes

Granulomes tuberculoïdes engendrés par des mycobactéries

Physiopathologie de la réponse tissulaire aux infections mycobactériennes

Après leur introduction dans l'organisme, les mycobactéries sont phagocytées par des macrophages. Les mycobactéries phagocytées peuvent séjourner longtemps dans le cytoplasme des macrophages, et éventuellement y proliférer comme on l'observe dans les lésions lépromateuses. L'infection des macrophages stimule la production de l'interleukine -12 (IL-12). L'IL12 va alors elle-même stimuler la production d'interféron gamma (IFN γ). En présence d'IFN γ , les macrophages peuvent former des granulomes épithélioïdes qui ont acquis la capacité à détruire les mycobactéries phagocytées. Le bon fonctionnement de la voie de l'IFN γ est indispensable pour la formation de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires et le contrôle des infections mycobactériennes. Dans le granulome tuberculoïde, la destruction des bacilles tuberculeux et des macrophages conduit à la formation d'une nécrose au centre du granulome que l'on appelle le caséum.

Les pathologies induites par les mycobactéries dépendent de l'état immunitaire de l'hôte, des modalités du contact (inhalation, inoculation, contact et quantité d'inoculum), et du type de mycobactérie. Les mycobactéries diffèrent notamment par leur vitesse de croissance et leur virulence. Par exemple, *Mycobacterium tuberculosis* est la plus virulente, *M. leprae* (bacille de la lèpre) est intermédiaire, et le BCG utilisé pour les vaccinations est non pathogène. De ce fait, une infection par *M. leprae* donnera des lésions variées entre tuberculoïde (localisée, non contagieuse) et lépromateuse (disséminée, très contagieuse) en fonction de l'état immunitaire des patients ; alors que le BCG ne sera pathogène que lors de rarissimes déficits immunitaires congénitaux ou chez de rares patients recevant des injections abondantes en traitement de leur tumeur de vessie.

Tuberculose

La tuberculose est une maladie contagieuse interhumaine, due à une infection par *Mycobacterium tuberculosis* (bacille de Koch, abrégé BK). L'histoire naturelle est marquée par trois étapes.

1. Primo-infection tuberculeuse (PIT) : le sujet est contaminé par transmission

aérienne d'aérosols de gouttelettes contenant du BK émises lors de la toux d'une personne présentant une tuberculose-maladie (TM) excréant du BK. La pénétration du BK est à l'origine d'une réaction inflammatoire macrophagique, qui génère un granulome au niveau du site d'inoculation (souvent pulmonaire) et du ganglion de drainage.

2. Dans une minorité de cas, le patient développera dans les suites immédiates d'une PIT une tuberculose maladie (TM). Dans la majorité des cas, la PIT évolue en une infection tuberculeuse latente (ITL) qui est asymptomatique. Au cours de l'ITL, le BK peut soit mourir au sein du granulome qui se fibrose (« follicule fibreux »), soit rester « quiescent » au niveau des macrophages et au sein du caséum du granulome.

3. À n'importe quel moment de l'ITL, le patient peut devenir symptomatique et développer une TM. On estime que 10 à 15 % des patients non immunodéprimés en ITL évoluent vers une TM. L'évolution vers la TM survient dans 80 % des cas dans les 2 ans après la PIT. Les facteurs associés à un risque de progression d'une ITL vers une TM sont : une immunodépression (VIH, traitement immunosuppresseur), les âges extrêmes, hémodialyse, diabète, dénutrition, tabagisme, précarité, toxicomanie. Les granulomes contenant du caséum sont partiellement détergés avec la création de cavités, appelées cavernes, qui sont des conditions propices à la multiplication du BK et à la transmission inter-humaine du BK par voie aérienne.

À côté de la réaction inflammatoire à l'origine du granulome, se développe une réponse immune d'hypersensibilité retardée de type IV induite par le BK et utile pour le diagnostic. Ainsi, l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) et le test de libération de l'IFN γ sont les tests immunologiques qui explorent en pratique clinique la réponse immune d'hypersensibilité retardée de type IV induite par le BK. Ces tests permettent de dépister les ITL.

La tuberculose maladie

La localisation majoritaire est la tuberculose pulmonaire commune ([figure 03.29](#)). Elle associe un foyer tuberculeux nodulaire souvent calcifié à une adénopathie médiastinale ([figure 03.30](#)). La maladie peut s'étendre à la plèvre ([figure 03.31](#)). La diffusion par voie bronchique des bacilles peut engendrer une bronchopneumonie tuberculeuse. Pendant la phase d'ITL et de TM, le BK peut diffuser à tous les organes (ganglions, plèvre, appareil uro-génital, méninges, os) :

- la dissémination hématogène non miliaire : elle résulte de la dissémination d'une quantité le plus souvent peu importante de BK, qui s'arrêtent dans différents viscères où ils seront détruits avec formation de granulomes fibreux cicatriciels ou se développeront pour donner lieu à des lésions viscérales ([figure 03.32](#)) ;
- la tuberculose miliaire résulte de la diffusion par voie hématogène d'une grande quantité de BK et peut toucher tous les viscères (poumons, foie, rate, moelle osseuse, système nerveux central, ganglions, etc.).

Aspects macroscopique des lésions tuberculeuses

L'aspect macroscopique des lésions tuberculeuses est très polymorphe selon le stade évolutif des lésions, la durée d'évolution de la tuberculose-maladie, l'étendue du territoire lésionnel et l'état général du patient.

Il résulte de la formation des granulomes et de la nécrose des bacilles formant le caséum. Le caséum est une substance blanc grisâtre, opaque, molle (aspect de fromage faisselle ou de plâtre frais).

- Lésions nodulaires :
- granulations miliaires : ce sont des lésions nodulaires de très petite taille (jusqu'à 1 mm),
- tubercules : ce sont des lésions plus volumineuses contenant du caséum et pouvant atteindre jusqu'à 10 mm de diamètre ([figure 03.29](#)),
- tuberculome : c'est une formation de plusieurs centimètres de diamètre formé de couches concentriques de caséum et de fibrose, souvent calcifiée.
- Lésions à type d'infiltrations : ce sont des lésions tuberculeuses plus ou moins étendues, non systématisées comme les précédentes.

- Les lésions secondaires au ramollissement du caséum sont la caverne, l'abcès froid tuberculeux, les ulcérations cutanée et muqueuse (intestin, larynx) et les fistules qui peuvent compliquer des adénites et orchio-épididymites tuberculeuses.

Lésions histologiques dues au bacille tuberculeux

La pénétration du bacille tuberculeux dans un tissu suscite une réaction inflammatoire commune aiguë spécifique, associant congestion vasculaire, œdème, diapédèse leucocytaire et infiltration de cellules mononucléées. Le bacille tuberculeux peut-être mis en évidence au sein du foyer inflammatoire par des colorations adaptées : coloration de Ziehl ([figure 03.33](#)) ou coloration par l'auramine. Le processus inflammatoire peut régresser spontanément, facilité par un traitement tuberculeux, ou évoluer vers la constitution d'une réaction folliculaire.

La réaction folliculaire ([figure 03.34](#)) est constituée de cellules épithélioïdes, de cellules de Langhans, et d'une couronne de lymphocytes. Elle est associée à la mort des bacilles tuberculeux. Ces lésions folliculaires sont presque toujours dépourvues de bacilles tuberculeux.

La caséification est une nécrose d'homogénéisation. Le caséum est une substance éosinophile, finement granuleuse, acellulaire. En phase initiale de constitution de la nécrose, des bacilles tuberculeux peuvent y être identifiés par la coloration de Ziehl. La nécrose est souvent entourée d'une réaction folliculaire, la lésion est donc à ce stade caséo-folliculaire ([figures 03.35, 03.36](#)).

La réaction folliculaire évolue vers une lésion fibreuse, chronique, cicatricielle et la lésion caséo-folliculaire se transforme en lésion caséo-fibreuse, le caséum n'étant ni résorbable ni pénétrable par la fibrose.

L'évolution de la maladie sur le long terme, en absence de traitement, se caractérise par des poussées successives au cours desquelles se constituent de nouveau des lésions exsudatives qui vont évoluer pour leur propre compte avec ou sans nécrose caséuse, selon la séquence sus-décrite ([sch 03.02](#)). Ainsi un poumon atteint de tuberculose chronique présente typiquement un très grand polymorphisme lésionnel avec des lésions d'âges différents, juxtaposées ou dispersées dans le parenchyme pulmonaire.

Le caséum peut persister en l'état, cerné par une fibrose d'enkystement. Il peut également sécher et se calcifier, ou se liquéfier. Cette liquéfaction est couplée à une multiplication active des bacilles tuberculeux. Le caséum ainsi liquéfié peut s'éliminer par un conduit de drainage naturel de voisinage (bronches, voies urinaires) laissant alors une caverne tuberculeuse. La caverne le plus souvent pulmonaire, demeure généralement tapissée de caséum et une source potentielle de contagion (émission de bacilles), rarement elle peut s'affaïsser aboutissant à une cicatrice fibreuse pleine.

Le caséum liquéfié peut également s'évacuer par ulcération d'un revêtement (peau, muqueuse) ou rester en place réalisant un abcès froid tuberculeux. Le drainage du caséum est généralement incomplet, laissant en place des cavernes caséo-folliculaires ou caséo-fibreuses. Des fistules peuvent compliquer des adénites et orchio-épididymites tuberculeuses.

L'antibiothérapie tuberculeuse est efficace sur les lésions exsudatives et, à tous les autres stades, favorise le processus de cicatrisation avec fibrose.

Pour la confirmation du diagnostic de tuberculose, la culture reste la méthode de choix, permettant d'identifier les mycobactéries tuberculeuses et non tuberculeuses. La coloration de Ziehl sur coupes de paraffine est peu sensible. La technique de PCR a l'avantage de la sensibilité et de la rapidité mais elle exige une rigueur technique pour ne pas générer de faux positifs. Le diagnostic microbiologique à l'aide de la PCR peut se faire sur tissu non fixé ou bien sur tissu fixé et inclus en paraffine.

Granulomes pyoépithélioïdes d'origine bactérienne

Ces granulomes sont caractérisés par un centre constitué d'une nécrose riche en polynucléaires neutrophiles et en pyocytes, cerné en périphérie par des cellules épithélioïdes et de quelques cellules géantes de type Langhans. Ces granulomes peuvent s'observer au cours de la maladie de Nicolas Favre (due à des Chlamydiae), de certaines yersiniose (*Yersinia pseudotuberculosis*), dans la

*maladie « des griffures de chat » (*Bartonella henselae*) et dans la tularémie (maladie des « égoutiers »).*

La maladie des « griffures de chat » est l'infection à bartonnelles la plus fréquente. Elle est causée par une bactérie aérobie Gram négatif, *Bartonella henselae*, qui est transmise par la morsure ou la griffure d'un chat. Une papule ou une pustule se forme au site d'inoculation de la bactérie et disparaît en 15 jours. Chez certains patients, des signes généraux peuvent survenir et quelques jours après la lésion cutanée, un (ou plusieurs) ganglion lymphatique(s) du site de drainage peut(peuvent) devenir inflammatoire. Des cas de dissémination systémique avec localisations hépato-splénique, pulmonaire, cardiaque ou nerveuse sont possibles. Histologiquement, la lésion débutante du ganglion lymphatique est une hyperplasie folliculaire avec prolifération de cellules monocytoïdes B. La multiplication de la bactérie entraîne, la formation de petits foyers de nécrose avec polynucléaires neutrophiles et débris cellulaires. Les foyers convergent et évoluent en une nécrose suppurée fait de débris cellulaires, de pyocytes, cernée par des histiocytes disposés en palissade (figure 03.37). L'inflammation dépasse souvent la capsule et s'étend au tissu adipeux périganglionnaire. L'imprégnation argentique (coloration du Warthin Starry) permet de visualiser la bactérie, notamment lors des lésions débutantes. La bactérie est difficile à détecter au stade d'abcès centré sur la nécrose suppurative. Le diagnostic microbiologiste repose sur l'analyse PCR qui peut être réalisée à partir d'un tissu non fixé ou bien d'un tissu fixé par le formol et inclus en paraffine.

Certaines mycoses et parasitoses

Elles peuvent aussi engendrer au cours de leur évolution des réactions folliculaires avec cellules épithélioïdes et nécrose. Exemples : l'histoplasmosse (figure 03.38), la cryptococcose et l'échinococcose (figure 03.39) après rupture de kyste.

Granulomes de causes diverses ou inconnues (quelques exemples)

Sarcoïdose

C'est une maladie, de cause inconnue. Elle peut toucher tous les viscères avec une prépondérance pour l'arbre respiratoire. Histologiquement, elle réalise une inflammation granulomateuse sans nécrose, associant des cellules épithélioïdes, des cellules géantes de type Langhans et des lymphocytes (figure 03.40). Cette lésion ne peut être morphologiquement différenciée du stade folliculaire de la tuberculose. Les granulomes souvent confluents peuvent régresser ou évoluer vers la sclérose souvent hyaline, pouvant, en cas d'atteinte pulmonaire, être à l'origine d'une fibrose interstitielle avec syndrome restrictif. Les ganglions, le foie et la peau sont les autres organes le plus souvent touchés.

Réaction granulomateuse satellite d'un cancer

Des réactions granulomateuses sans nécrose ressemblant aux granulomes de la sarcoïdose peuvent être observées dans les ganglions de drainage d'un territoire cancéreux en rapport avec la libération de phospholipides membranaire par les cellules tumorales.

Maladie de Crohn

Maladie inflammatoire chronique du tube digestif, de cause inconnue, avec parfois la présence de granulomes épithélioïdes giganto-cellulaires non nécrosants de petite taille au niveau de la muqueuse du tractus digestif ou dans les ganglions mésentériques.

Rhumatisme articulaire aigu

Il est caractérisé par les nodules d'Aschoff. Ces nodules sont la résultante d'un processus immuno-allergique due à une infection à streptocoque. Ils sont parfois visibles au niveau des valves cardiaques ou au niveau sous-cutané. Ils sont constitués de volumineux histiocytes associés à des lymphocytes avec une nécrose fibrinoïde centrale.

Granulomes à corps étrangers

Les réactions inflammatoires à corps étrangers constituent un ensemble de réactions inflammatoires déclenchées par une substance reconnue par l'organisme comme un corps étranger.

Il existe deux types de corps étrangers :

- exogènes : qui peuvent être définis comme toute structure solide, massive, conglomérée ou particulaire, ou liquide, étrangère à l'organisme et ne correspondant pas à un germe ou à un parasite ;
- endogènes : toute structure endogène, préexistante ou néoformée déterminant une réaction inflammatoire de type résorptive.

Si le corps étranger est de petite taille, son englobement est possible par un macrophage isolé. Quand les corps étrangers ont un certain volume, ils sont entourés par des macrophages qui fusionnent pour former des cellules géantes dites de Müller ([figure 03.28](#)). Si le recrutement macrophagique constitue l'essentiel de la réaction à corps étrangers, il est souvent enrichi de plasmocytes et lymphocytes et fréquemment associé au développement d'une fibrose, parfois importante.

Il est généralement facile de reconnaître le corps étranger libre ou phagocyté par les macrophages à l'examen direct ou en polarisation, mais le corps étranger peut parfois être dissous par la technique histologique.

Corps étrangers exogènes

L'inflammation se développe autour de corps étrangers ayant pénétré dans l'organisme volontairement, accidentellement ou ayant été introduits à des fins médicales variées.

Exemples :

- écharde de bois, matériel de suture (résorbable), talc ;
- implants divers ([figure 03.41](#)) ;
- produits d'opacification utilisés en imagerie (baryte, lipiodol) ;
- paraffinomes et oléomes : ils sont secondaires à l'injection (dans le derme ou les plans musculaires) ou à l'inhalation accidentelle de paraffine ou d'huile ([figure 03.42](#)). Le granulome macrophagique s'associe à une fibrose rétractile souvent marquée ; produits de dégradation de matériels prothétiques et de scellage.

Les pneumoconioses sont des maladies pulmonaires induites par l'inhalation de poussières inorganiques qui stimulent la fibrose. Les petites particules de silice ou d'amiante sont ainsi capables de produire une fibrose extensive. La silicose est l'exemple type de pneumoconiose. Après inhalation, les particules de silice sont ingérées par les macrophages alvéolaires et les pneumocytes. Les hydroxydes de silice à la surface des particules se lient avec les phospholipides membranaires et entraînent la mort des cellules. Les particules relarguées sont reprises par d'autres macrophages avec stockage dans l'interstitium pulmonaire et les ganglions. Ces macrophages stimulés libèrent des cytokines qui vont concourir à la constitution d'une fibrose. La lésion typique, le nodule silicotique, est constituée par un cœur de fibrose, plus ou moins tatoué de macrophages pigmentés en périphérie ([figure 03.43](#)). L'examen en polarisation met en évidence des particules biréfringentes (il s'agit surtout de silicate d'accompagnement, la silice cristalline est peu réfringente en polarisation).

Corps étrangers endogènes (exemples)

Les lipogranulomes sont des granulomes lipophagiques caractérisés par des macrophages à cytoplasme micro ou macrovacuolisé.

Les granulomes cholestéroliques sont des granulomes macrophagiques résorptifs au contact d'empreintes de cristaux de cholestérol (qui sont dissous lors de l'étape de déshydratation des tissus), d'aspect lancéolé que l'on peut observer au sein de foyers de nécrose tissulaire, dans les plaques d'athérome et dans la maladie des embolies de cristaux de cholestérol ([figure 03.44](#)).

L'irruption dermique (souvent post-traumatique) du contenu d'un follicule pilosébacé

ou d'un kyste annexiel peut entraîner la constitution d'un granulome à corps étranger, secondaire à la résorption de débris pilaires, de kératine ou de sébum.

Tophus goutteux : ils sont constitués d'amas de fines aiguilles (cristaux d'urate) disposées parallèlement au centre du tophus, entourées d'un feutrage fibrillaire avec nombreuses cellules géantes en périphérie ([figure 03.45](#)).

► Inflammation liée aux infections bactériennes

Les infections bactériennes sont très fréquentes. Elles sont à l'origine de réactions inflammatoires aiguës typiquement purulentes riches en polynucléaires neutrophiles et pyocytes, réalisant des abcès (bactéries dites pyogènes ex : staphylocoque, streptocoque, pneumocoque), ou gangréneuses avec nécrose tissulaire (bactéries anaérobie, ex : Clostridium). Des foyers infectieux chroniques bactériens peuvent être à l'origine de destructions tissulaires avec fibrose et inflammation. Des réactions inflammatoires chroniques granulomateuses (tuberculose) ou macrophagiques (maladie de Whipple) sont décrites.

Les bactéries peuvent être visibles dès l'HES. L'utilisation de colorations histochimiques (Gram classique et modifié, Warthin-Starry, Gomori Grocott, Giemsa, Ziehl) et parfois d'une étude immunohistochimique (anticorps anti-Helicobacter pylori, Tréponème, Actinomyces) permet d'identifier les bactéries. Toutefois, la collaboration avec les bactériologistes est fondamentale car le diagnostic précis de l'agent pathogène requiert souvent une étude microbiologique (examen direct, sérologie, PCR, culture, antibiogramme). Les techniques d'identification en microbiologie peuvent être réalisées à partir d'un tissu non fixé ou parfois après fixation et inclusion en paraffine.

Voici ci-dessous quelques exemples d'infections bactériennes fréquentes.

► Gastrite à Helicobacter pylori

Helicobacter pylori (Hp) est une bactérie Gram négatif responsable de gastrite aiguë et chronique, d'ulcères gastriques, de lymphome gastrique et d'adénocarcinomes de l'estomac. La gastrite liée à Hp est la gastrite la plus fréquente et se caractérise par une inflammation lymphocytaire et plasmocytaire comportant des nodules lymphoïdes. La présence de polynucléaires neutrophiles au sein des cryptes gastriques (cryptite et abcès cryptiques) signe l'activité de la gastrite. La bactérie en forme de virgule est visible à l'HES, aux colorations du Giemsa ([figure 03.46](#)) et argentiques ou par immunohistochimie.

► Actinomycose

L'actinomycose est une infection causée par une bactérie saprophyte Gram positif anaérobie filamenteuse du genre Actinomyces. Chez des patients présentant des altérations locales (traumatismes, foyer infectieux...), la bactérie devient pathogène et forme une tuméfaction de la sphère orale, digestive, gynécologique ou pulmonaire. Cette tuméfaction peut évoluer vers l'abcédation et la fistulisation. Histologiquement, l'infection correspond à une inflammation suppurée associant débris cellulaires, fibrine entourant un amas de bactéries filamenteuses. Les bactéries sont colorées par l'imprégnation argentique du Gomori ([figure 03.47](#)), par le PAS et par le Gram.

► Inflammation liée aux infections virales

Les virus sont des micro-organismes à parasitisme intracellulaire obligatoire, dotés d'un seul type d'acide nucléique, ADN ou ARN.

L'infection d'une cellule par un virus peut déterminer deux types de lésions : des lésions cellulaires directement induites par le virus et des lésions indirectes provoquées par la réponse immunitaire dirigée contre les cellules infectées. L'identification du virus repose sur des techniques virologiques adaptées. Le pathologiste peut toutefois établir ou orienter le diagnostic sur la constatation de lésions cellulaires évocatrices d'un effet cytopathogène et la mise en évidence au sein des cellules infectées des protéines des virions par des techniques

immunohistochimiques ou d'acides nucléiques viraux par hybridation *in situ* par exemple pour l'EBV ([figure 03.48](#)). L'examen anatomopathologique n'est qu'assez rarement réalisé à des fins diagnostiques, mais principalement pour évaluer le retentissement tissulaire de l'inflammation virale à valeur pronostique et pour la prise en charge thérapeutique.

▶ Lésions directes dues aux virus

Les lésions directes dues aux virus peuvent prendre plusieurs aspects, rassemblés sous le terme d'effet **cytopathogène** :

- corps d'inclusion : ce sont des structures correspondant à une accumulation de matériel viral. Ils sont fréquemment observés au cours des maladies virales s'accompagnant de lyse cellulaire : herpès ([figure 03.49](#)), rage. Les inclusions de la maladie des inclusions cytomégaliennes sont volumineuses intranucléaires et/ou intracytoplasmiques, dans des cellules de grande taille ([figure 03.50](#)) ; lyse cellulaire : elle favorise la propagation des virus qui sont ainsi libérés en grande quantité dans le milieu extracellulaire.

▶ Lésions indirectes

Elles sont le fait de la réponse inflammatoire. Beaucoup de facteurs cytotoxiques libérés par les lymphocytes et macrophages ont une action non spécifique qui va s'exercer aussi bien sur les cellules infectées que les cellules saines de leur environnement. Au cours des hépatites virales aiguës et chroniques, les altérations hépatocytaires suscitent une réaction inflammatoire cellulaire intense associant des polynucléaires et surtout des cellules mononucléées. Une fibrose à point de départ portal peut se développer jusqu'au stade de cirrhose ([figure 03.51](#)).

▶ Effets oncogéniques

On estime qu'environ deux millions de cas, soit 16 % des cancers au niveau mondial sont causés par des infections chroniques en majorité virale. On connaît 7 virus associés à l'émergence de tumeurs chez les patients infectés (EBV ; HBV ; HCV ; HHV-8 ; HPV ; HTLV ; MCV). Afin d'assurer sa survie au sein des cellules hôtes, le virus favorise la prolifération des cellules hôtes et inhibe leur apoptose. Ainsi, l'ADN du papillomavirus humain (HPV) en s'intégrant dans le génome de la cellule hôte au niveau de certains sites spécifiques inactive l'expression de P53 et de la protéine du rétinoblastome (pRb), impliqués dans les points de contrôle du cycle cellulaire. L'inactivation de pRb conduit à une surexpression de P16, gène suppresseur de tumeur codant pour un inhibiteur de kinase cycline-dépendante. La surexpression de P16 est utilisée en pratique diagnostique comme témoin indirect de l'infection par HPV oncogènes des lésions intra-épithéliales du col utérin et des carcinomes épidermoïdes de l'oro-pharynx ([figure 03.52](#)).

▶ Exemples d'inflammations virales

Papillomavirus (il en existe plus de 150 types)

Ces papillomavirus humains (human papillomavirus abrégé HPV) ont un tropisme pour les épithéliums malpighiens et affectent les muqueuses du col utérin, vulvaires, sino-nasales, orales, laryngées, œsophagiennes. On distingue les HPV de bas risque oncogène (HPV6) des HPV à haut risque oncogène (principalement HPV16, HPV18).

Les HPV de bas risque oncogène sont responsables de lésions hyperplasiques épidermiques ou des muqueuses malpighiennes comme la verrue vulgaire ou le condylome acuminé.

Le condylome, observé surtout au niveau de la muqueuse de l'exocol et la muqueuse anale, est caractérisé par la présence, dans la partie superficielle de l'épithélium, de cellules à noyaux hyperchromatiques, parfois doubles, entourés d'un halo clair, les koïlocytes ([figure 03.53](#)), qui par leur présence, dans les frottis du col utérin ([figure 03.54](#)), participent au diagnostic lésionnel. Cet effet cytopathogène peut être associé à des lésions pré-cancéreuses malpighiennes intra-épithéliales causées

par des HPV à haut risque oncogène. Le diagnostic d'infection à HPV peut être confirmé sur tissu par la détection de l'ADN ou de l'ARN des HPV.

Virus d'Epstein-Barr

Le virus d'Epstein-Barr (EBV), responsable de la mononucléose infectieuse, est associé à certaines proliférations tumorales : lymphome B, lymphome de Hodgkin et carcinomes du nasopharynx ([figure 03.48](#)).

Polyomavirus

Les polyomavirus comportent 3 virus principaux : le simian virus 40 (SV40), le BK polyomavirus (BKV) et le JC polyomavirus (JCV). Chez les transplantés rénaux, sous l'effet de l'immunodépression induite par les médicaments anti-rejet, une infection du greffon rénal par le BK virus peut être à l'origine d'une dysfonction du greffon par une néphrite tubulo-interstitielle caractérisée par un effet cytopathogène des cellules tubulaires rénales et une inflammation à cellules mononucléées ([figure 03.55](#)). La détection des cellules infectées est réalisée par une étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-SV40 (qui présente une grande homologie avec le BK virus).

► Inflammations d'origine parasitaire et mycotique

Le diagnostic de parasitose et de mycose est très souvent évoqué par le pathologiste à partir de prélèvements tissulaires ou cytologiques. Cependant, le diagnostic précis nécessite une confrontation anatomo-clinique et une confirmation par des examens parasitologiques, mycologiques incluant des examens sérologiques et moléculaires notamment par l'amplification d'ADN en PCR. Dans la mesure du possible, il est fortement conseillé de faire parvenir au laboratoire de parasitologie mycologie, i) un fragment tissulaire non-fixé pour réaliser d'une part la mise en culture du prélèvement sur milieux spécifiques et d'autre part la recherche d'acides nucléiques fongiques ou parasitaires ; ii) des lames de sections tissulaires colorées au MGG, à l'HES et au Gomori-Grocott pour la recherche de formes parasitaires ou fongiques. Les fragments fixés par la paraffine peuvent également servir pour la réalisation des tests moléculaires à la recherche d'ADN parasitaire ou fongique (PCR panfongique, PCR ciblée dans le cas des échinococcoses, de bilharziose par exemple) mais le rendement des tests est plus faible sur ce type de prélèvements.

► Inflammation d'origine parasitaire

Les infections parasitaires sont le plus souvent observées en zone tropicale et sont rarement notées en Europe. Toutefois, l'augmentation constante des voyages rend la possibilité de plus en plus fréquente de diagnostiquer de telles parasitoses en France.

Certaines de ces infections parasitaires sont surtout observées chez les patients immunodéprimés (patients traités par immunosuppresseurs, patients VIH positifs, etc.).

Moyens diagnostiques en anatomie pathologique

La grande majorité des formes évolutives des protozooses ou helminthoses sont visibles sur l'HES et s'appuient sur les caractères morphologiques spécifiques du parasite. Certaines colorations histochimiques permettent soit de confirmer certaines parasitoses, soit de mettre en évidence certains parasites non ou mal visibles sur l'HES : Giemsa (*Cryptosporidium*, *Plasmodium*, *Leishmania*) ; coloration argentique du Warthin-Starry ; Gram modifié de type Brown-Brenn (*Microsporidium*) ; PAS (*Cystoisospora*, *Toxoplasma*).

Certains parasites peuvent être détectés par une étude immunohistochimique avec des anticorps spécifiques (anticorps anti-*Toxoplasma gondii*, anti-*Leishmania*, etc.).

Réaction inflammatoire au contact du parasite

Elle est très variable en fonction du parasite, et de l'état d'immunocompétence de l'hôte. Ci-après, quelques exemples :

- réaction inflammatoire à polynucléaires éosinophiles : les helminthiases déclenchent souvent une réaction inflammatoire riche en polynucléaires éosinophiles avec parfois la présence de cristaux acidophiles, réfringents, plus ou moins losangiques ou cristaux de Charcot-Leyden ;
- réaction inflammatoire à polynucléaires neutrophiles : les protozoaires peuvent déclencher une réaction à polynucléaires neutrophiles, nécrotique. Ainsi, au cours de la toxoplasmose se développant chez un patient immunodéprimé, un ou plusieurs abcès peuvent se former au niveau notamment du système nerveux central. Cette réaction inflammatoire se produit au contact des formes parasitaires libres, non enkystées (toxoplasmose évolutive) ;
- absence de réaction inflammatoire : à l'inverse il se produit peu ou pas de réaction inflammatoire au contact des kystes toxoplasmiques qui sont bien tolérés et que l'on peut observer isolés au niveau du parenchyme cérébral, musculaire ou cardiaque ;
- certains protozoaires ne sont le plus souvent visibles que dans le cytoplasme des macrophages qui s'agencent en nappes (Leishmanies). D'autres protozoaires ne sont observés que dans les hématies (Plasmodium) ;
- fibrose extensive : certains parasites peuvent entraîner une réaction inflammatoire chronique, par exemple la fibrose extensive et les calcifications notées lors de la Schistosomose ou bilharziose.

Inflammation d'origine mycotique

Les infections mycotiques sont très fréquentes. Certaines de ces infections, auparavant très rares, sont devenues beaucoup plus courantes en France (cryptococcose, pneumocystose, histoplasmoses, etc.). Certains diagnostics sont particulièrement urgents car ces mycoses peuvent mettre en jeu le pronostic vital et justifier un traitement urgent, par exemple les aspergilloses invasives chez les patients hospitalisés en onco-hématologie, les patients transplantés d'organes et les patients de réanimation ; les mucormycoses développées chez les sujets immunodéprimés, les patients diabétiques et parfois en contexte post-traumatique.

Moyens diagnostiques en anatomie pathologique

Certains champignons sont bien visibles sur l'HES, mais les colorations histochimiques (en particulier la méthode argentique de Gomori-Grocott et le PAS) sont particulièrement utiles pour souligner ou bien mettre en évidence les champignons microscopiques, notamment lorsqu'ils se développent au sein de foyers nécrotiques. D'autres colorations histochimiques permettent plus spécifiquement d'identifier certains champignons : les colorations par le bleu Alcian et par le mucicarmin permettent de bien visualiser la capsule des cryptococques.

L'étude morphologique permet de différencier la plupart des champignons : présence de levures et/ou de filaments. Pour information, le diagnostic de présomption d'une aspergillose repose sur la mise en évidence de filaments mycéliens hyalins septés (largeur 2,5 à 5 µm). Les hyphes sont très ramifiés (aspect en brosse), à angles aigus. Les caractéristiques morphologiques propres aux Mucorales sont les filaments mycéliens hyalins, larges (5 à 20 µm), à contours irréguliers, à paroi fine, rubanés, peu ou pas septés, et ayant souvent des ramifications à angles droits. Des tests d'immunohistochimie, hybridation ou PCR *in situ* peuvent être utilisés pour améliorer le rendement du diagnostic. Néanmoins, ces méthodes sont réservées aux centres spécialisés.

Réaction inflammatoire au contact du champignon

Elle est variable en fonction du champignon, et de l'état d'immunocompétence de l'hôte.

- Réaction inflammatoire aiguë purulente : certains champignons déclenchent une réaction inflammatoire riche en polynucléaires neutrophiles (comme les *Candida* par exemple).

- Réaction inflammatoire nécrotique : certains champignons filamenteux ont un tropisme vasculaire très marqué provoquant ainsi une effraction des vaisseaux, des embolies mycotiques et des thromboses avec pour conséquences des foyers d'infarctus et d'infarcissement. Il s'agit, par exemple, des mucorales et des aspergillus.
- Réaction inflammatoire granulomateuse : certains champignons peuvent entraîner une réaction à immunité cellulaire riche en lymphocyte et en macrophages avec la présence de cellules géantes multinucléées, par exemple l'histoplasme.

► Pathologies auto-immunes

Les maladies dites auto-immunes sont des maladies fréquentes intéressant 6 à 10 % de la population générale. Elles résultent de la mise en activité des effecteurs du système immunitaire contre des constituants du soi, ce qui entraîne une destruction tissulaire. Leur pathogénie est complexe et souvent incomplètement élucidée. Les lymphocytes auto-réactifs sont le plus souvent issus de lymphocytes T activés dans un contexte de susceptibilité génétique et d'excès de présentation antigénique (infection, UV, toxiques, médicaments...) et/ou de défaut des effecteurs régulateurs. L'antigène initialement responsable de la réponse immune peut être exogène, mais présente des déterminants communs à des constituants du soi (mimétisme moléculaire). Plus rarement, les lymphocytes auto-réactifs sont issus d'une anomalie de la sélection négative au niveau du thymus.

Les maladies auto-immunes sont habituellement classées en deux groupes : les maladies auto-immunes spécifiques d'organe et les maladies auto-immunes systémiques ([tableau 03.01](#)). Dans ce dernier cas, le terme systémique doit être compris comme relatif à des cibles tissulaires qui ne se cantonnent pas à un seul organe anatomique.

Le diagnostic peut être évoqué cliniquement et confirmé par le pathologiste (ex. : biopsie d'artère temporale à la recherche d'une maladie de Horton). Le diagnostic peut également être non suspecté cliniquement, mais évoqué par l'anatomopathologiste sur des biopsies ou pièces opératoires (ex. : découverte d'une périartérite noueuse sur une pièce de cholécystectomie). Le diagnostic de maladie auto-immune repose sur la synthèse de l'ensemble des données cliniques, biologiques, radiologiques et anatomo pathologiques.

► Aspect des lésions

Il n'y a pas de tableau histopathologique univoque des maladies auto-immunes.

Certaines maladies auto-immunes ne comportent pas en pratique de lésions tissulaires accessibles à l'examen histopathologique (ex. : cytopénies auto-immunes).

Les lésions sont variées et résultent souvent d'une cytotoxicité à médiation cellulaire et/ou de dépôts de complexes immuns dans les parois vasculaires ou à leur contact. Le tableau lésionnel est souvent celui d'une inflammation chronique et associe ainsi une infiltration leucocytaire, des destructions tissulaires, des tentatives de réparation, avec un degré variable de fibrose.

Dans certains cas, c'est le tableau inflammatoire qui domine (vascularites primitives), ou l'atrophie tissulaire (atrophie villositaire du duodénum au cours de la maladie cœliaque, atrophie fundique de l'estomac au cours de l'anémie de Biermer).

Dans d'autres cas, les deux aspects sont présents (thyroïdite d'Hashimoto ([figure 03.56](#))). La fibrose peut dominer, selon le degré évolutif (sclérodermie). Enfin il existe parfois une hypertrophie du tissu. C'est le cas de la maladie de Basedow, les auto-anticorps activant le récepteur de la TSH des cellules vésiculaires thyroïdiennes et stimulant l'hypertrophie et l'hyperplasie de ces cellules ([figure 03.57](#)).

► Pathologie de la transplantation

La transplantation d'organes solides vise à traiter les défaillances d'organes terminales. En France, les transplantations de rein, de foie et de cœur sont les plus

fréquentes. Afin d'éviter le rejet du greffon, un traitement immunosuppresseur est requis au long cours. L'inactivation plus ou moins profonde de la réponse immunitaire peut induire un risque de complications infectieuses ou néoplasiques, en particulier la survenue de lymphoproliférations liées à l'EBV.

Rôle de l'examen anatomo-pathologique

L'examen anatomo-pathologique est l'examen de référence du diagnostic de rejet. Il permet également de décrire les autres complications qui peuvent survenir au cours de la transplantation : chirurgicales, infectieuses et néoplasiques, toxicité médicamenteuse ou récurrence de la maladie initiale. L'examen anatomo-pathologique permet de décrire les lésions héritées du donneur, pré-existantes à la greffe, qui pourraient avoir un impact défavorable sur la survie du greffon à long terme (ex. : lésions fibreuses interstitielles et vasculaires des greffons issus de patients décédés de causes cardio-vasculaires). En général, il apporte des éléments pronostiques sur la survie du greffon (étendue de la fibrose), à partir de la description de lésions chroniques qu'elles soient héritées du donneur ou consécutives à un rejet ou à une autre complication de la transplantation.

L'examen anatomo-pathologique du greffon peut être réalisé à partir de biopsies réalisées au moment d'une suspicion clinique de rejet ou d'une autre complication. En plus de ces biopsies, des biopsies de greffon protocolaires sont réalisées à des temps systématiques de la transplantation (à 3 mois, à 1 an...). Avant l'implantation du greffon, une biopsie du greffon peut être réalisée afin d'évaluer la qualité du greffon et d'apporter des éléments importants pour la prise de décision de sélection du greffon.

Diagnostic de rejet

Mécanismes immunologiques

La majorité des transplantations d'organes sont allogéniques et induisent une réponse immunitaire du receveur contre les antigènes du greffon : c'est le rejet du greffon, en l'absence de traitement immunosuppresseur. Les antigènes reconnus par les cellules effectrices (lymphocytes T, B, cellules dendritiques, macrophages et cellules NK) sont ceux du système d'histocompatibilité HLA (Human Leucocyte Antigène) : HLA de classe I (présents sur toutes les cellules) et HLA de classe II (cellules endothéliales, dendritiques, macrophages, lymphocytes B). La reconnaissance de l'allo-antigène induit une activation des lymphocytes T CD4+, une infiltration du greffon par les leucocytes activés et une agression du parenchyme par les lymphocytes T cytotoxiques, les lymphocytes B et la sécrétion d'anticorps par les plasmocytes.

Deux mécanismes de rejet sont décrits :

- rejet à médiation cellulaire : la destruction du greffon résulte de la cytotoxicité à médiation cellulaire et de l'effet des cytokines libérées ;
- rejet à médiation humorale : des allo-anticorps dirigés contre les antigènes du système HLA et ABO se fixent sur l'endothélium du greffon et active le système du complément, qui altère les cellules endothéliales. Ces dernières expriment alors des molécules d'adhésion et sécrètent des facteurs de la coagulation. Ces allo-anticorps peuvent être préformés (antécédent de transfusion, de précédente transplantation, de grossesse) ou néo-formés (à la faveur d'une baisse de l'immunosuppression au cours de la transplantation).

Ces deux mécanismes de rejet peuvent être activés conjointement.

La sélection du couple donneur-receveur a pour but de limiter le nombre d'incompatibilités immunitaires. Les traitements immunosuppresseurs visent à inhiber l'activation des lymphocytes T après la présentation antigénique.

Selon la chronologie de la transplantation, trois types de rejets sont décrits : hyperaigu, aigu et chronique. Le diagnostic histopathologique de ces rejets repose sur la classification internationale de Banff, qui identifie et grade l'intensité des lésions élémentaires de rejet. L'examen anatomopathologique est l'examen de référence pour le diagnostic de rejet. Il est toutefois nécessaire de confronter les

données histopathologiques à l'histoire clinique (baisse de traitement immunosuppresseur) et aux données immunologiques (présence d'anticorps).

Rejet hyperaigu

Le rejet hyperaigu ([figure 03.58](#)) ou vasculaire d'un organe se manifeste pendant l'intervention chirurgicale, dès le déclampage.

Il se traduit par une congestion massive et brutale de tout l'organe transplanté et par un arrêt brutal et définitif de sa fonction.

Le mécanisme du rejet hyperaigu est lié à la présence, chez le receveur de l'organe, d'anticorps préformés dirigés contre des épitopes présents sur les cellules endothéliales de l'organe greffé.

Les anticorps circulants du receveur se déposent à la surface de ces cellules endothéliales, entraînant une fixation tissulaire vasculaire du complément, avec vasoconstriction initiale intense puis coagulation en masse du système vasculaire du greffon. Les antigènes du groupe sanguin ABO sont les plus fréquemment impliqués. Il s'agit d'un rejet devenu rare depuis la détection des anticorps préformés anti-HLA chez le receveur et la réalisation d'un cross-match lymphocytaire testant le sérum du receveur sur les lymphocytes du donneur.

Rejets aigus

Rejet aigu cellulaire

Le rejet aigu cellulaire est caractérisé par une réaction inflammatoire riche en lymphocytes activés infiltrant les vaisseaux et les tissus.

Ce processus prend plusieurs jours pour se développer et se manifeste le plus souvent dans les premières semaines après la greffe. Il peut survenir après des mois ou des années, en fonction des fluctuations des traitements immunosuppresseurs. Une intensification du traitement immunosuppresseur permet, dans la majorité des cas, de traiter efficacement le rejet aigu.

Au niveau du rein, l'aspect histologique est celui d'un infiltrat interstitiel dense à cellules mononucléées et d'un œdème. Les lymphocytes T CD8 + infiltrent les structures épithéliales tubulaires, ce qui correspond à une tubulite ([figure 03.59](#)). Ces mêmes cellules T déterminent une agression focale des cellules endothéliales, appelée artérite.

Dans le greffon hépatique, on observe l'association d'un infiltrat inflammatoire portal, avec des lésions dystrophiques des canaux biliaires interlobulaires et d'endothélite ([figure 03.60](#)).

Rejet aigu humoral

Le rejet humoral est caractérisé par une inflammation microvasculaire et la mise en évidence d'une réaction inflammatoire médiée par les anticorps du receveur dirigés contre les allo-antigènes présents sur l'endothélium du greffon. Les examens immunologiques confirment la détection d'anticorps sériques spécifiques du donneur. Au niveau du rein, l'aspect histopathologique est la présence d'un excès de cellules mononucléées (monocytes, lymphocytes) dans les lumières des petits vaisseaux (capillaires) et des lésions d'artérite ([figure 03.61](#)). L'activation de l'immunité médiée par les anticorps est représentée par la mise en évidence d'une fixation sur les cellules endothéliales de la fraction C4 dégradée du complément (C4d) ([figure 03.62](#)). Ces lésions sont beaucoup moins sensibles au traitement immunosuppresseur standard et nécessitent d'épurer les anticorps.

Rejet chronique

Le rejet chronique se définit par une diminution progressive de la fonction du greffon, en l'absence de causes mécaniques ou infectieuses.

Il n'apparaît généralement qu'après quelques mois, et aboutit, en l'absence de traitement efficace, à une perte totale de la fonction du greffon. Il fait souvent suite à plusieurs épisodes de rejet aigu. On distingue les rejets chroniques actifs cellulaires

et humoraux. Les lésions communes à ces deux rejets sont principalement vasculaires, caractérisées par un épaississement intimal sténosant avec fibrose pariétale et parfois une accumulation d'histiocytes spumeux des artères ([figure 03.63](#)), associées à des lésions atrophiques et/ou fibreuses des structures épithéliales du greffon, variables suivant les organes. Dans les greffons pulmonaires, la complication redoutable est la bronchiolite oblitérante. Dans le foie, un syndrome d'appauvrissement en canaux biliaires (ductopénie) peut se développer.

▶ Réaction du greffon contre l'hôte (GVH)

Avant le 100ème jour

En l'absence d'une immunosuppression appropriée, les lymphocytes T matures du greffon peuvent réagir contre les tissus du receveur. Ce phénomène est fréquent après une greffe de moelle osseuse allogénique, car le patient receveur est très immunodéprimé. Il s'observe beaucoup plus rarement après des greffes d'organes solides.

La réaction du greffon contre l'hôte (GVH = *graft versus host*) aiguë survient dans les trois premiers mois après la greffe. Les tissus de l'hôte principalement pris pour cible sont la peau, les intestins et le foie.

L'atteinte cutanée se manifeste par un rash maculopapuleux, puis en cas d'aggravation par une érythrodermie généralisée et enfin des bulles de desquamation. Histologiquement, des cellules T alloréactives attaquent avec prédilection les assises épithéliales basales de l'épiderme, entraînant des apoptoses des cellules malpighiennes basales, voire dans les formes les plus graves de l'ensemble de l'épiderme.

L'atteinte intestinale entraîne une diarrhée. Les lésions sont identiques dans le grêle et le côlon : nombreuses apoptoses dans la partie basale des glandes muqueuses puis destruction étendue des glandes remplacées par un tissu de granulation peu dense contenant des macrophages et des lymphocytes.

L'atteinte hépatique se caractérise par une agression des cellules épithéliales biliaires des canaux intra-hépatiques de petit calibre et se traduit par une cholestase.

Notons que les lymphocytes T du greffon peuvent également avoir un effet bénéfique anti-tumoral, il s'agit notamment de l'effet GVL (*graft versus leukemia*), qui diminue le risque de récurrence de la leucémie.

Après le 100ème jour

La réaction du greffon contre l'hôte chronique se manifeste par des lésions cutanées diffuses d'aspect sclérodermiforme, avec fibrose et destruction des annexes.

L'atteinte hépatique est très fréquente au niveau des canaux biliaires et se manifeste par un ictère cholestatique.



L'essentiel à retenir

- La réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression qui peut être de nature variée (infection, traumatisme, agent chimique, etc.). La réaction inflammatoire est un processus dynamique comportant plusieurs étapes successives : la réaction vasculo-exsudative, la réaction cellulaire, la détersion puis la phase terminale de réparation et cicatrisation.
- Il existe plusieurs variétés morphologiques d'inflammation aiguë : congestive et œdémateuse, hémorragique, fibrineuse, thrombosante, purulente (ou suppurée) et gangréneuse.
- La fibrose est une lésion élémentaire du tissu conjonctif définie par l'augmentation des constituants fibrillaires de la matrice extracellulaire. Elle peut survenir au cours de pathologies inflammatoires, vasculaires, métaboliques ou tumorales. La fibrose se traduit macroscopiquement par une couleur blanche et

par une consistance ferme ou dure des tissus/organes atteints. Les aspects microscopiques de la fibrose sont variables selon son ancienneté, selon sa composition biochimique (fibres élastiques, fibres collagènes) et selon le respect ou non de l'architecture du tissu (fibrose systématisée ou mutilante).

- L'inflammation granulomateuse est constituée d'une prédominance de cellules histiocytaires mononucléées (macrophages, cellules épithélioïdes) et/ou multinucléées (cellules géantes) et de lymphocytes. La forme la plus caractéristique de l'inflammation granulomateuse est représentée par le regroupement organisé et compact de cellules épithélioïdes et de cellules géantes, appelé granulome épithélioïde et géantocellulaire. Certains granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sont centrés par une nécrose caséuse (tuberculose), d'autres par une nécrose riche en polynucléaires (granulomes pyoépithélioïdes au cours de yersiniose, d'infection à chlamydia ou de la « maladie des griffures du chat »).
- La tuberculose, maladie contagieuse interhumaine à expression essentiellement thoracique est le fait de *Mycobacterium tuberculosis*. L'aspect macroscopique des lésions tuberculeuses est très polymorphe selon le stade évolutif des lésions, la durée d'évolution de la maladie, l'étendue du territoire lésionnel et l'état général du patient : granulations miliaires, tubercules, tuberculomes, infiltrations ou cavernes. L'aspect microscopique des lésions tuberculeuses est également très polymorphe : lésion inflammatoire exsudative, inflammation granulomateuse épithélioïde et géantocellulaire avec ou sans nécrose caséuse centrale, fibrose. Les bacilles tuberculeux peuvent parfois être identifiés dans les tissus par la coloration de Ziehl.
- Certaines réactions inflammatoires sont déclenchées par une substance reconnue par l'organisme comme étant un corps étranger. Il existe des corps étrangers exogènes (ex. : écharde de bois, matériel de suture, implants, produits d'opacification utilisés en imagerie, produits de dégradation de matériels prothétiques) et endogènes (ex. : cristaux de cholestérol, cristaux d'urates au cours de la goutte, débris pilaires).
- Les maladies auto-immunes résultent de la mise en activité des effecteurs du système immunitaire contre des constituants du soi, ce qui entraîne une destruction tissulaire. Les lésions variables selon l'organe impliqué et l'hôte peuvent comporter des lésions inflammatoires et/ou atrophiques tissulaires.
- Le rejet d'un organe solide se caractérise par une agression du système immunitaire du receveur dirigée contre les cellules endothéliales et épithéliales du donneur. Cette réaction entraîne des lésions tissulaires. On distingue les rejets hyperaigus, aigus et chroniques. Deux mécanismes de rejet sont reconnus : cellulaire (lymphocytes T) et à médiation humorale (anticorps spécifiques du donneur).





4. Pathologie vasculaire et troubles circulatoires

CoPath

[Retour à l'espace CoPath](#)

Pathologie générale (DFGSM)

Introduction

1. Moyens et objectifs de l'anatomie pathologique en médecine

2. Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes

3. Réaction inflammatoire - Inflammations

4. Pathologie vasculaire et troubles circulatoires

5. Généralités sur les tumeurs Cellule et tissu cancéreux

6. Histoire naturelle du cancer

7. Tumeurs épithéliales

8. Tumeurs non épithéliales

9. Pronostic et marqueurs thérapeutiques du cancer

10. En route vers le deuxième cycle des études médicales

▶ Chapitre 4 Pathologie vasculaire et troubles circulatoires

Auteur : David Buob

Plan du chapitre

- Stase sanguine/pathologie hémodynamique
- Thrombose et maladie thrombo-embolique
- Ischémie, infarctus, infarctissement hémorragique
- Athérosclérose
- Vascularites



Objectifs

- Connaître les mécanismes physiopathologiques des troubles hémodynamiques et de la maladie thromboembolique. Définir les notions d'ischémie, d'infarctus blanc et rouge, et décrire les principales modifications macroscopiques et microscopiques associées. Connaître et expliquer l'évolution possible de ces lésions.
- Définir l'athérosclérose, en connaître les facteurs de risque et les principales formes topographiques. Connaître la structure d'une plaque athéroscléreuse et ses complications évolutives.
- Connaître les principes généraux de la classification des vascularites.

▶ Stase sanguine/pathologie hémodynamique

▶ Œdème

[1] L'œdème est une augmentation de la quantité d'eau dans le tissu interstitiel, conséquence d'une hyperhydratation extracellulaire.

- Aspect macroscopique : les tissus et organes œdémateux sont mous et pâles ; après incision, ils peuvent laisser sourdre un écoulement de liquide légèrement rosé. Les œdèmes prédominent dans les parties déclives (œdèmes des chevilles en orthostatisme). Le tissu garde parfois l'empreinte du doigt à la pression (signe du godet). L'œdème peut intéresser les cavités naturelles de l'organisme, en particulier les séreuses (épanchement pleural, ascite). L'anasarque désigne un œdème généralisé.
- Aspect microscopique : les anomalies microscopiques sont assez subtiles. Le tissu est infiltré par une sérosité pâle, très faiblement éosinophile, dissociant les éléments constitutifs normaux (cellules, fibres).

- Physiopathologie : on distingue deux types d'œdèmes, selon qu'ils sont liés à des phénomènes hémodynamiques ou à un processus inflammatoire. Les principales causes des œdèmes sont résumées dans le [tableau 04.01](#).

Les œdèmes hémodynamiques ou transsudats sont pauvres en protéines plasmatiques.

Ils peuvent résulter de plusieurs mécanismes ([figure 04.01](#)) :

- augmentation de la pression hydrostatique dans le secteur veineux : soit œdème localisé par obstacle sur une veine, soit œdème généralisé par insuffisance cardiaque globale (voir plus loin le paragraphe dédié à la congestion passive) ;
- diminution de la pression oncotique des protéines plasmatiques dans les états d'hypoprotidémie (malnutrition sévère, protéinurie massive, insuffisance hépatique grave) ;
- rétention hydro-sodée (insuffisance rénale) ;
- obstacle au drainage lymphatique (éléphantiasis).

Les œdèmes lésionnels ou exsudats sont riches en protéines plasmatiques.

Ils sont dus à une *augmentation de la perméabilité endothéliale (phase initiale de l'inflammation)* : œdème lésionnel pulmonaire au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) de l'adulte, par exemple.

Conséquences des œdèmes : elles varient selon le siège et l'intensité de l'œdème :

- compression gênant le fonctionnement d'un organe : trouble de la fonction ventriculaire au cours d'un hydropéricarde (tamponnade) ;
- réaction inflammatoire (et surinfection) : complication possible des œdèmes prolongés ;
- décès, si l'œdème se développe dans certaines localisations : œdème aigu de la glotte, du poumon (OAP), œdème cérébral.

Congestion

La congestion est une augmentation de la quantité de sang contenue dans des vaisseaux qui se dilatent.

La congestion peut être active ou passive ([figure 04.02](#)). Beaucoup de causes de congestion sont aussi des causes d'œdèmes, ce qui explique que les deux anomalies soient souvent associées.

Congestion active

La congestion active est la conséquence d'une augmentation de l'apport de sang artériel (hyperhémie) par vasodilatation active des artéioles de la microcirculation ([figure 04.03](#)).

Elle se traduit par une rougeur et une chaleur locales. Elle s'observe par mécanisme nerveux réflexe, par adaptation lors d'une sollicitation fonctionnelle accrue (muscle en exercice), lors de la phase initiale d'une inflammation et par la mise en jeu de médiateurs chimiques.

Congestion passive

La congestion passive est la conséquence d'un ralentissement du drainage sanguin veineux (stase).

Elle s'accompagne d'une dilatation passive des veines et capillaires et d'une diminution du débit sanguin. Le ralentissement du drainage veineux entraîne une hypoxie tissulaire : les cellules endothéliales sont les premières altérées, ce qui, associé à une augmentation locale de la pression hydrostatique, produit un œdème. Les organes sont froids et cyanotiques (aspect bleu violacé lié à la désaturation de l'hémoglobine).

La congestion passive peut être *localisée, d'origine veineuse, liée à une stase, à une oblitération (thrombose) ou à une compression veineuse*.

Elle peut aussi être *généralisée, due à une insuffisance cardiaque*. Les conséquences sont différentes selon le type d'insuffisance cardiaque.

Congestion liée à une insuffisance cardiaque gauche

Il s'agit d'une incapacité du cœur gauche à évacuer le sang veineux pulmonaire. Elle entraîne une élévation des pressions dans la circulation veineuse pulmonaire et des conséquences pathologiques prédominant au niveau du poumon (« poumon cardiaque »).

Si la stase est aiguë, elle entraîne un œdème aigu pulmonaire (OAP).

Lors d'un examen autopsique, les poumons sont lourds, crépitants, laissant échapper à la coupe un liquide « spumeux » (ressemblant à de l'écume), parfois hémorragique. Microscopiquement, les capillaires des cloisons alvéolaires sont congestifs et les alvéoles sont inondées par de l'œdème accompagné d'hématies.

Si la stase devient chronique, elle aboutit à une « induration brune des poumons » (poumons fermes et brunâtres à l'autopsie), irréversible. Microscopiquement, des sidérophages s'accumulent dans les alvéoles (l'hémossidérine provient de la dégradation des hématies dans les alvéoles) et s'accompagnent d'une fibrose au niveau des cloisons alvéolaires (ralentissant les échanges gazeux) et des parois vasculaires (accroissant l'hypertension dans la circulation pulmonaire).

Congestion liée à une insuffisance cardiaque droite ou globale

Elle entraîne une élévation des pressions dans l'oreillette droite, les veines caves et sus-hépatiques, avec des conséquences pathologiques prédominant au niveau du foie (« foie cardiaque »).

- Si la stase est aiguë, le foie est gros, lisse, ferme, rouge sombre, laissant s'écouler à la coupe du sang noirâtre par les veines sus-hépatiques dilatées. Les tranches de section montrent une surface de coupe bigarrée (« foie muscade ») : un réseau rougeâtre se détache sur un fond jaune ([figure 04.04](#)). Microscopiquement, ce réseau correspond à une dilatation des veines et des capillaires centro-lobulaires. Si la stase est importante, l'hypoxie altère les hépatocytes centro-lobulaires, entraînant une stéatose puis une nécrose. Ces lésions hépatocytaires peuvent confluer d'une zone centro-lobulaire à une autre, mais respectent les zones péri-portales mieux oxygénées. Les lésions régressent avec le traitement de l'insuffisance cardiaque : le foie retrouve un volume normal et les pertes cellulaires sont compensées par la régénération hépatocytaire.
- Si la stase devient chronique, apparaît une fibrose systématisée de la paroi des veines et capillaires centro-lobulaires, puis la fibrose devient mutilante, remplaçant les zones de nécrose hépatocytaire et englobant des dépôts d'hémossidérine.

Hémorragie

L'hémorragie est une issue de sang hors des cavités vasculaires.

- Hémorragie artérielle : sang rouge vif, s'écoulant de manière saccadée.
- Hémorragie veineuse : sang rouge sombre, s'écoulant de manière continue.
- Hémorragie capillaire : en nappe.

Circonstances étiologiques

Elles sont multiples :

- rupture des vaisseaux ou du cœur : traumatisme externe, rupture d'une paroi fragilisée par une pathologie antérieure (anévrisme artériel), rupture du myocarde par nécrose ischémique (infarctus), destruction d'une paroi artérielle par un processus pathologique extrinsèque (ulcère gastrique, tumeur) ;
- érythrodiapédèse au travers de parois capillaires altérées : lésions de l'endothélium par des toxines bactériennes (au cours de septicémies), à l'occasion de coagulopathies de consommation (lors de divers états de choc) ou

au cours de certaines inflammations localisées (dites « hémorragiques »).

Types anatomiques des hémorragies

- Hémorragies extériorisées (externes) : hématomèse, méléna, rectorragies, épistaxis, hémoptysie, plaie cutanée.
- Hémorragies collectées dans une cavité naturelle (hémothorax, hémopéricarde, hémopéritoine, hémosalpinx).
- Hémorragies intratissulaires : hématomes (collection sanguine bien limitée), hémorragie interstitielle (ecchymose, purpura, pétéchie).

Évolution des hémorragies localisées

Les hémorragies tissulaires peu étendues évoluent progressivement vers la résorption et la guérison, avec réaction inflammatoire et dégradation locale de l'hémoglobine en hémosidérine et autres pigments dérivés de l'hème (« biligénie locale », expliquant le passage successif des ecchymoses par différentes couleurs). Les macrophages se chargent de pigment hémosidérinique (« sidérophages »).

Les hémorragies abondantes peuvent s'accompagner d'une nécrose tissulaire, à l'origine d'une réaction inflammatoire, aboutissant à un tissu fibreux cicatriciel tatoué d'hémosidérine, pouvant se calcifier.

En cas d'hématome volumineux, la détersion est souvent incomplète et une coque fibreuse se forme en périphérie d'une cavité contenant du sang dégradé (*hématome « enkysté »*). *Dans une cavité séreuse, des dépôts de fibrine vont s'organiser en un tissu fibreux, épaississant les séreuses et ayant tendance à donner des adhérences entre les feuillets viscéraux et pariétaux.*

Conséquences des hémorragies

Elles varient en fonction de leur importance et de leur siège.

- Choc hypovolémique en cas d'hémorragie abondante et rapide.
- Anémie ferriprive, si les hémorragies sont espacées dans le temps et lentes.
- Destruction d'un tissu fonctionnellement vital pour l'organisme, dilacéré par l'hémorragie (hémorragie intracérébrale ou surrénalienne).
- Compression gênant la fonction d'un viscère : hémopéricarde provoquant une insuffisance cardiaque aiguë par tamponnade, hématome extra-dural comprimant le cerveau.

État de choc

Le choc (ou collapsus cardio-vasculaire) est une défaillance circulatoire aiguë avec hypoperfusion généralisée des tissus. Il entraîne rapidement des lésions tissulaires par anoxie, initialement réversibles, mais dont la persistance aboutira à l'apparition de lésions tissulaires irréversibles et au décès.

Mécanismes des états de choc

Selon les mécanismes mis en jeu, les états de choc sont classés en :

- choc hypovolémique, par diminution du volume sanguin : hémorragie, pertes plasmatiques des grands brûlés, pertes hydro-sodées par vomissements ou diarrhée ;
- choc cardiogénique, par diminution du débit cardiaque : insuffisance cardiaque ; arrêt de la circulation cardiaque par embolie pulmonaire ;
- choc par vasodilatation généralisée : choc septique, choc anaphylactique, choc toxique, choc neurogène (accident anesthésique, traumatisme médullaire).

Morphologie des lésions du choc

Il s'agit essentiellement de lésions liées à l'hypoxie tissulaire, d'abord réversibles,

puis irréversibles, entraînant la mort cellulaire si l'état de choc se prolonge. Certains organes particulièrement sensibles à l'hypoxie sont préférentiellement touchés.

- Système nerveux central : encéphalopathie ischémique plurifocale ou diffuse, puis ramollissement cérébral.
- Myocarde : ischémie puis nécrose localisée ou diffuse.
- Muqueuse intestinale : lésions ischémiques multifocales coexistant avec des territoires sains, ulcérations de stress.
- Reins : signes de souffrance de l'épithélium tubulaire (très sensible à l'anoxie) avec, au maximum, nécrose des cellules (« nécrose tubulaire aiguë »).
- Poumons : atteinte surtout sévère dans les états de choc septiques : dommage alvéolaire diffus, responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë.
- Foie : nécrose ischémique centro-lobulaire des hépatocytes, stéatose.

▶ Thrombose et maladie thrombo-embolique

▶ Thrombose

La thrombose correspond à la coagulation du sang dans une cavité vasculaire (cœur, artère, veine, capillaire) au cours de la vie.

Le thrombus ainsi formé exclut par définition :

- les caillots sanguins formés post mortem ;
- une collection de sang coagulé hors d'une cavité vasculaire (c'est un hématome).

Pathogénie de la formation du thrombus

Trois facteurs principaux, dont l'importance respective varie selon les situations pathologiques, interviennent dans la formation d'un thrombus. C'est la triade de Virchow ([figure 04.05](#)).

Facteur pariétal

Il s'agit d'une lésion de la paroi vasculaire aboutissant à une interruption de l'endothélium : elle permet le contact entre le sang et la matrice extracellulaire sous-endothéliale. Ce facteur est le seul qui soit nécessaire à la constitution d'une thrombose et qui soit suffisant à lui seul pour déclencher le processus thrombotique. Il est souvent isolé dans les thromboses artérielles et intracardiaques.

On inclut également dans les mécanismes pariétaux certaines conditions dans lesquelles il n'y a pas de véritable destruction endothéliale, mais une activation endothéliale pro-coagulante faisant perdre les propriétés de thrombo-résistance de l'endothélium (sous l'effet de toxines bactériennes, par exemple).

Les causes de cette lésion pariétale sont multiples :

- athérosclérose ;
- traumatismes : compression ou contusion vasculaire ;
- turbulences circulatoires : au niveau des valvules ou des carrefours vasculaires (rôle surtout dans la constitution des thromboses artérielles et intracardiaques) ;
- inflammation : artérites, phlébites, phénomènes septiques de voisinage.

Facteur hémodynamique

La stase (ralentissement de la circulation sanguine) est un facteur prédominant de la formation des thromboses veineuses. Elle entraîne également une souffrance endothéliale par hypoxie. Elle favorise surtout l'augmentation de taille d'une microthrombose déjà constituée.

Les causes de la stase sanguine sont nombreuses :

- veines : varices, décubitus prolongé, immobilisation plâtrée ;
- artères : anévrisme, hypotension.

Facteur sanguin

Le terme d'hypercoagulabilité regroupe l'ensemble des altérations des voies de la coagulation favorisant la thrombose. L'hypercoagulabilité est plus inconstamment impliquée dans la constitution des thromboses que les deux facteurs précédents, mais constitue un facteur de risque indéniable pour les patients qui en sont atteints. Parmi ses causes, on peut citer :

- les maladies de la coagulation sanguine proprement dites, génétiques ou acquises ;
- les états d'hyperviscosité sanguine (polyglobulie, hémococoncentration) ;
- la contraception orale, l'hypercholestérolémie.

Morphologie du thrombus

Le thrombus récent

Il peut prendre des aspects variables, qui dépendent de son siège et de ses circonstances d'apparition.

Dans le cœur et les artères : il apparaît en général au niveau d'une lésion endothéliale (plaque athéroscléreuse le plus souvent) ou d'une zone de turbulences (anévrisme). Il adhère à la paroi vasculaire au niveau de la lésion d'origine, et a tendance à s'étendre de façon rétrograde.

Dans le système veineux : il siège habituellement dans une zone de stase sanguine et a tendance à s'étendre en suivant le sens du flux sanguin.

Dans sa forme typique, le thrombus veineux, constitué après plusieurs heures, comporte trois parties, caractérisant le thrombus fibrino-cruorique :

- une tête : le thrombus blanc constitué de plaquettes et de fibrine adhérant à la paroi ;
- un corps : le thrombus mixte constitué en alternance d'éléments figurés du sang (leucocytes, hématies, plaquettes) et de fibrine : aspect hétérogène et strié (stries de Zahn). Le mécanisme de cette alternance est expliqué par les turbulences consécutives à l'obstacle initial (tête) : il se crée une série d'ondes stationnaires où le sang est immobile et coagule (bandes rouges), alternant avec des zones de turbulences, où les plaquettes et la fibrine s'accumulent (bandes blanches) favorisant la coagulation sanguine dans la bande rouge suivante ;
- une queue : le thrombus rouge, formé de sang plus ou moins bien coagulé avec peu de fibrine, flottant vers l'aval du vaisseau, parfois sur plusieurs centimètres de long.

Le degré d'oblitération du conduit vasculaire par le thrombus est variable : thrombus totalement oblitérant en cas de thrombus veineux ou capillaire, mais aussi des thrombus des artères de petit ou moyen calibre ; thrombus partiellement oblitérant ou mural pour les artères de gros et moyen calibre et le cœur.

Macroscopiquement, le thrombus est ferme, adhérent à la paroi et sec. Ces caractéristiques permettent, lors de la réalisation d'une autopsie, de le distinguer de caillots constitués *post mortem*. Ces derniers sont lisses, brillants, rouge sombre, moulés sur les cavités vasculaires, non-adhérents.

Évolution anatomique du thrombus

Si le thrombus n'est pas responsable du décès immédiat, les différentes évolutions suivantes peuvent être observées.

Thrombolyse

C'est la destruction du thrombus par les enzymes fibrinolytiques du plasma, avec restauration de la perméabilité vasculaire. C'est en fait une éventualité rare mais qui peut être provoquée par la thérapeutique. Elle est surtout possible dans le cas de

thrombus de petite taille et récents.

Organisation du thrombus

C'est l'éventualité la plus fréquente. Il s'agit d'une organisation fibreuse qui débute à la 48^e heure. Le thrombus est progressivement recouvert et pénétré par des cellules endothéliales ([figure 04.06a](#)), par des monocytes-macrophages et par des cellules musculaires lisses, provenant de la paroi vasculaire à laquelle il adhère. Le thrombus est remplacé par un tissu conjonctif contenant des fibres collagènes, des néo-capillaires sanguins et des macrophages chargés d'hémosidérine ([figure 04.06b](#)). Si le thrombus était mural, il va s'incorporer à la paroi vasculaire en se recouvrant progressivement de cellules endothéliales. Si le thrombus était oblitérant, les néo-vaisseaux sanguins qui parcourent le thrombus peuvent aboutir à une *reperméabilisation de la lumière vasculaire qui reste le plus souvent incomplète. En l'absence de reperméabilisation, le thrombus organisé pourra éventuellement se calcifier, aboutissant à la constitution de phlébolithes au niveau de varices thrombosées, par exemple.*

Migration du thrombus (embolie)

Il s'agit de la rupture de tout ou partie du thrombus (surtout de la queue, non adhérente) avec migration dans le courant sanguin, constituant une embolie. Ce phénomène constitue le risque évolutif principal des thromboses, notamment des thromboses veineuses profondes, ainsi que des thromboses des artères de gros calibre comme l'aorte ou des thromboses intracardiaques. La rupture est surtout précoce, dans les heures suivant la formation du thrombus, avant le stade d'organisation fibreuse qui fixe plus solidement le thrombus à la paroi.

Ramollissement du thrombus

Il s'agit d'une évolution rare, qui résulte de l'action des enzymes des polynucléaires présents dans le thrombus. Le ramollissement peut survenir sur un thrombus récent aseptique, et favoriser sa migration. Le ramollissement purulent (suppuration) est rare. Il correspond à l'infection primitive (par exemple dans le cas d'une endocardite) ou secondaire du thrombus par des bactéries, avec risque de désintégration-migration du thrombus et d'embolie septique.

Formes topographiques des thromboses

Thromboses veineuses

Le principal facteur déclenchant est la stase. Le ralentissement du courant veineux s'observe dans toutes les conditions de décubitus prolongé. Il peut être majoré par des troubles de la tonicité de la paroi veineuse (varices), par un ralentissement du débit cardiaque (insuffisance cardiaque) ou par une compression veineuse. Il peut être associé à des atteintes de l'endothélium par des toxines (thromboses des foyers inflammatoires et infectieux).

Les localisations les plus fréquentes sont les veines du mollet et les branches profondes de la veine fémorale.

Les principales conséquences sont la stase locale (œdème et troubles trophiques tissulaires) et le *risque d'embolie pulmonaire pour les thromboses des veines profondes.*

Thromboses intracardiaques

Elles peuvent être déclenchées par une stase : thrombus dans l'oreillette gauche en amont d'un rétrécissement mitral, thrombose auriculaire dans les fibrillations auriculaires. On retrouve souvent un facteur pariétal causal :

- thrombus mural développé sur une zone d'infarctus du myocarde ;
- thrombus sur les valvules cardiaques altérées par une infection bactérienne ; on appelle ces thrombus des « végétations » ([figure 04.07](#)) ;
- thrombose sur prothèse valvulaire.

Le principal risque évolutif est l'embolie.

Thromboses artérielles

Elles sont essentiellement déclenchées par le facteur pariétal, c'est-à-dire l'altération de la paroi artérielle (au minimum l'altération du seul endothélium). La cause principale est l'athérosclérose. Moins fréquemment, elles peuvent être la conséquence d'atteintes inflammatoires primitives de la paroi artérielle (vascularite, [figure 04.08](#)) ou d'une déformation de la paroi (anévrisme).

Les localisations les plus fréquentes correspondent aux artères les plus touchées par l'athérosclérose : aorte, artères des membres inférieurs, coronaires ([figure 04.09](#)), carotides, artères rénales, artères mésentériques, artères cérébrales.

Les principales conséquences sont l'ischémie locale et le risque d'embolie dans la grande circulation.

Thromboses capillaires

Elles sont favorisées par la stase et par les lésions endothéliales (anoxie, état de choc ou effet de toxines). Elles sont généralement multiples, à l'occasion du *syndrome de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)*. *Ce syndrome est caractérisé par la présence dans le lit vasculaire microcirculatoire de multiples thrombus fibrino-plaquettaires. Il est habituellement associé à un syndrome biologique de coagulopathie de consommation, avec pour conséquences des phénomènes hémorragiques diffus. Les étiologies de la CIVD sont variées : septicémie à bactéries Gram négatives, état de choc, traumatisme sévère, toxines (venins), etc. Les thrombus de la CIVD s'observent préférentiellement dans certains organes : poumons, glomérules rénaux, cerveau, foie.*

Embolie

L'embolie est la circulation d'un corps étranger (exogène ou endogène) dans le courant circulatoire et son arrêt dans un vaisseau trop petit pour lui livrer passage. Le corps étranger prend le nom d'embolie. Le point d'arrêt est déterminé par le lieu d'origine et par le diamètre de l'embolie. Il en résulte que ce point se situe nécessairement dans une partie du système circulatoire sanguin où le calibre des vaisseaux va en diminuant : le système artériel (y compris pulmonaire).

À noter que les embolies sont également possibles dans le système circulatoire lymphatique, avec un rôle capital dans le processus métastatique.

Classification des embolies selon la nature de l'embolie

Embole cruorique (thrombus sanguin)

Il correspond à la grande majorité des cas (95 %). Il s'agit d'un fragment de thrombus qui migre dans le courant circulatoire. Les thromboses les plus emboligènes sont les thromboses des veines des membres inférieurs et du pelvis, les thromboses cardiaques (risque augmenté si arythmie), les thromboses des anévrismes artériels et les thromboses artérielles à proximité d'une bifurcation (carotides).

Autres embolies, beaucoup plus rares

- Athéromateux (synonyme : « embolies de cristaux de cholestérol ») : par migration à partir d'une plaque athéroscléreuse ulcérée.
- Tumoral (néoplasique) : agrégat de cellules cancéreuses circulant dans le système lymphatique ou vasculaire sanguin, qui constitue le mode de dissémination à distance des tumeurs malignes (voir chapitre 6).
- Gazeux : blessure vasculaire avec introduction d'air, accident de décompression.
- Graisseux : il s'agit en fait souvent d'un embolie de moelle osseuse à partir d'un foyer de fracture ([figure 04.10](#)).
- Corps étranger (matériel médical, cathéter, etc.).
- Infectieux : parasitaire, bactérien (ex. : embolie septique à partir d'une endocardite).
- Amniotique.

Trajet des emboles

Trajet normal

L'embolie s'arrête en aval de son point de départ dans un vaisseau de diamètre insuffisant pour le laisser passer.

À partir de thromboses des veines de la grande circulation (veines des membres inférieurs, plexus pelviens, veine cave inférieure) : l'embolie remonte vers le cœur droit, et se bloque dans une branche de l'artère pulmonaire. Si l'embolie est volumineux, il se bloque dans le tronc de l'artère pulmonaire ou dans l'artère pulmonaire droite ou gauche. Les embolies plus petits, souvent multiples, se bloquent dans des petites artères pulmonaires distales intraparenchymateuses.

À partir de thromboses des cavités cardiaques gauches (oreillette, ventricule) et des artères (aorte, iliaque, carotide) les embolies cheminent dans la grande circulation. L'embolie s'arrête dans une artère du cerveau, des reins, de la rate, des membres inférieurs, etc.

Trajet anormal

Exceptionnellement, l'embolie suit un trajet anormal : c'est l'embolie paradoxale.

L'embolie court-circuite le système artériel pulmonaire et passe du système veineux (cœur droit) vers le système artériel (cœur gauche) en empruntant une communication anormale entre les cavités cardiaques (communication inter-auriculaire), souvent à l'occasion d'une inversion du flux au travers de la communication par augmentation de pression dans l'oreillette droite, lors d'une embolie pulmonaire.

Conséquences des embolies

Elles sont avant tout déterminées par le siège de l'embolie et par la taille de l'embolie. Dans les embolies non cruoriques, la nature de l'embolie peut avoir des conséquences particulières.

Conséquences des embolies selon le siège et la taille de l'embol

Embolie pulmonaire

Mort subite : par embolie massive dans le tronc de l'artère pulmonaire (l'interruption de la circulation entraîne l'arrêt cardiaque).

Insuffisance cardiaque droite aiguë si une seule artère pulmonaire ou grosse branche artérielle est occluse ([figure 04.11](#)).

Insuffisance cardiaque chronique (appelée « cœur pulmonaire chronique ») à la suite de multiples petites embolies pulmonaires distales souvent passées inaperçues (la réduction du lit vasculaire entraîne une augmentation des résistances pulmonaires et une hypertension artérielle pulmonaire).

On considère que plus de 60 % des embolies pulmonaires sont cliniquement silencieuses : l'embolie, de petite taille, touche une artère pulmonaire de petit calibre, sans conséquence en aval (pas d'infarctus). L'embolie s'organise selon un processus similaire à celui décrit précédemment pour un thrombus et est incorporé à la paroi artérielle.

Embolie artérielle

Elle entraîne en règle générale l'apparition, en aval du point d'arrêt de l'embolie, de phénomènes ischémiques aigus aboutissant à un infarctus (voir plus loin).

Conséquences des embolies selon la nature de l'embol

Selon la nature de l'embolie, certaines conséquences particulières sont observées plus fréquemment :

- embolie graisseuse multiple (après une fracture du fémur, par exemple) : détresse respiratoire aiguë, lésions ischémiques cérébrales ;

- embolie gazeuse : lésions d'ischémie cérébrale ;
- embolie amniotique sévère : risque de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ;
- embolies tumorales : développement d'une métastase au point d'arrêt des emboles ;
- embolie septique : formation d'un foyer infectieux suppuré au point d'arrêt de l'embolie.

► Ischémie, infarctus, infarctissement hémorragique

► Ischémie

Définition

L'ischémie est une diminution (ischémie relative) ou abolition (ischémie complète) de l'apport sanguin artériel dans un territoire limité de l'organisme.

Elle provoque une hypoxie (diminution relative de l'oxygène délivré au tissu par rapport à ses besoins) ou, selon son degré de sévérité, une anoxie (suppression de l'apport d'oxygène au tissu).

Causes des ischémies

Ce sont toutes les causes d'oblitération partielle ou totale d'une lumière artérielle, parfois intriquées : athérosclérose, vascularite, thrombose, embolie, compression extrinsèque, spasme artériel prolongé, dissection artérielle.

Les conséquences d'une oblitération partielle d'une lumière artérielle peuvent être aggravées par des conditions générales : chute du débit cardiaque ou anémie profonde, par exemple.

Facteurs influençant le retentissement de l'ischémie

- L'intensité et la durée de l'ischémie.
- La sensibilité du tissu et du type cellulaire à l'anoxie : les neurones sont très sensibles à l'ischémie (lésions irréversibles après 3 à 5 min d'anoxie), de même que le myocarde (20–30 min) et les cellules épithéliales.
- La possibilité d'une circulation de suppléance : les organes naturellement riches en anastomoses (estomac, intestin), ou pourvus d'une double circulation (poumons, foie) seront plus résistants.
- La rapidité d'installation : une ischémie brutale ne laisse pas le temps à une circulation de suppléance de se développer. Si elle se prolonge, elle entraîne des lésions irréversibles de nécrose tissulaire. Une ischémie partielle, chronique, permet l'installation progressive d'une circulation de suppléance et est responsable de lésions d'atrophie et de fibrose progressives.

Conséquences de l'ischémie

Elles dépendent des facteurs qui viennent d'être cités. Schématiquement :

- une ischémie complète et étendue sera responsable d'une nécrose complète du territoire d'ischémie : infarctus, ramollissement, gangrène ;
- une ischémie incomplète et transitoire s'accompagnera de douleurs intenses mais transitoires survenant lors de la phase ischémique, et auxquelles correspondent divers termes de séméiologie : claudication intermittente d'un membre inférieur, angor d'effort, angor intestinal ;
- une ischémie incomplète et chronique entraînera l'apparition d'une atrophie avec remplacement progressif du tissu par de la fibrose (ex. : sténose de l'artère rénale responsable d'une atrophie rénale).



Infarctus

Définition

L'infarctus est un foyer circonscrit de nécrose ischémique dans un viscère, consécutif à une obstruction artérielle complète et brutale.

Historiquement, ce terme a été choisi par Laennec pour décrire la lésion dans le poumon (du latin *infarcere* – « remplir de sang »). *En fait, beaucoup d'infarctus ne sont pas associés à une inondation hémorragique du territoire nécrosé. Il existe ainsi deux variétés d'infarctus.*

Variétés morphologiques d'infarctus

Infarctus blanc

L'infarctus blanc est un territoire de nécrose ischémique exsangue, dans un organe plein, par obstruction d'une artère terminale. Le territoire atteint subit une nécrose de coagulation.

Ce type d'infarctus peut toucher le cœur, les reins, la rate, le cerveau, etc.

Aspects macroscopiques

On peut distinguer plusieurs phases :

- de 6 à 48 heures, la lésion devient progressivement visible. Elle correspond à un territoire de distribution artérielle (forme pyramidale à base périphérique), plus pâle et plus mou que le reste de l'organe, devenant progressivement plus nettement blanc ou jaunâtre et entouré d'un liseré congestif rouge ;
- au cours des 1^{re} et 2^e semaines : les limites de l'infarctus sont de plus en plus nettes, sa surface est déprimée par rapport au tissu sain. Il est entouré d'un tissu mou et rouge (tissu de granulation inflammatoire, puis bourgeon charnu) ([figure 04.12](#)) ;
- à partir de la 3^e semaine, se constitue progressivement une cicatrice blanchâtre, fibreuse, avec amincissement et rétraction de la zone lésée ([figure 04.13](#)).

Aspects microscopiques

- Avant 6 heures (stade précoce), il n'y a pratiquement pas d'anomalie microscopique visible avec les techniques de microscopie optique conventionnelle : les lésions microscopiques sont peu marquées, sans spécificité.
- De 6 à 48 heures, on observe une nécrose de coagulation, conservant les contours cellulaires, progressivement entourée par une réaction inflammatoire aiguë, riche en polynucléaires.
- Pendant le reste de la 1^{re} semaine, le territoire nécrosé subit une déterision progressive, centripète, par des macrophages, avec remplacement du tissu nécrosé par un bourgeon charnu.
- Après 1 à 2 semaines, débute la cicatrisation : organisation conjonctive, fibrose.

Exemple : le cœur

L'infarctus du myocarde présente une importance particulière du fait de sa grande fréquence et de sa gravité. Sa cause principale est l'athérosclérose coronaire. L'étendue peut être variable selon le calibre de la coronaire atteinte. La distribution de l'infarctus dans l'épaisseur de la paroi est aussi variable : infarctus transmural (occupant toute l'épaisseur de la paroi) ou sous-endocardique (limité aux couches les plus internes). En dehors des troubles de la fonction ventriculaire (insuffisance cardiaque, troubles du rythme), les complications locales principales en sont : la thrombose murale intracavitaires, la rupture de pilier avec insuffisance valvulaire aiguë, la rupture pariétale avec hémopéricarde, la péricardite, l'anévrisme ventriculaire.

Formes topographiques et évolutives

- Ramollissement : désigne un infarctus blanc cérébral (qui prend très rapidement une consistance très molle).
- Gangrène « sèche » : infarctus localisé d'une extrémité (orteil, membre, nez, oreille) consécutif à l'oblitération d'une artère terminale.
- Suppuration : par surinfection ou lors d'un infarctus après migration d'embolie septique.

Infarctus rouge

L'infarctus rouge est un territoire de nécrose ischémique par obstruction d'une artère terminale dans lequel apparaît secondairement une inondation hémorragique en raison d'une double circulation ou d'une abondante circulation collatérale.

Ce type d'infarctus touche notamment :

- les poumons, qui disposent d'une double vascularisation artérielle (pulmonaire et bronchique) ;
- l'intestin grêle, irrigué par une importante circulation collatérale.

Cette circulation collatérale ou complémentaire est insuffisante pour éviter la nécrose ischémique. L'inondation hémorragique des infarctus rouges pourrait également être secondaire par un reflux de sang veineux favorisé par une structure lâche de l'organe (poumon).

Aspects macroscopiques et microscopiques

Dans le poumon : la cause essentielle est l'embolie pulmonaire. Le territoire d'infarctus est initialement rouge sombre, plus ferme que le tissu adjacent. Comme pour tout infarctus situé dans un organe plein, il est typiquement de forme pyramidale, à base périphérique (versant pleural) (figure 04.14). Histologiquement, on observe une nécrose de coagulation laissant persister l'architecture alvéolaire pré-existante, avec infiltration hémorragique massive du tissu. L'évolution est semblable à celle d'un infarctus blanc, mais la cicatrice restera pigmentée, englobant des macrophages chargés de pigment hémossidérinique.

Dans l'intestin grêle : l'obstruction touche le plus souvent une branche de l'artère mésentérique supérieure (thrombose sur plaque athéroscléreuse pré-existante ou embolie) entraînant une nécrose ischémique des anses intestinales situées dans le territoire correspondant, secondairement inondée de sang provenant de la circulation collatérale. Ce segment intestinal est noirâtre ou violacé, à paroi épaissie mais fragile (figure 04.15).

Évolution

- Au niveau pulmonaire, risque de surinfection.
- Au niveau intestinal, risque majeur de péritonite par perforation (urgence chirurgicale).

► Infarcissement hémorragique

L'infarcissement hémorragique est une nécrose viscérale hémorragique par obstruction d'une veine de drainage.

C'est le degré maximum de l'anoxie due à une stase veineuse. Il n'y a pas d'obstruction artérielle. Il est causé par une thrombose veineuse (intestin : thrombose de la veine mésentérique) ou une compression veineuse (ex. : torsion d'un pédicule vasculaire au cours d'un volvulus). Il siège notamment au niveau de l'intestin grêle et du mésentère, du poumon, du cerveau, du testicule.

Les caractéristiques macroscopiques et microscopiques sont souvent impossibles à distinguer de celles d'un infarctus rouge. L'évolution est identique.

► Athérosclérose

L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre, consistant en une accumulation focale de lipides,

de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calciques, le tout s'accompagnant de modifications de la média (définition de l'OMS de 1957).

L'athérosclérose est une maladie extrêmement fréquente, notamment dans les pays industrialisés, dont les répercussions cliniques sont très variables (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie, thrombose, etc.) : il s'agit donc d'un problème majeur de santé publique.

N.B. : étymologie de l'athérosclérose = athérome + sclérose. L'athérome (du grec atheré : bouillie) désigne la partie lipidique ; la sclérose (du grec scleros : dur) est un terme macroscopique ancien désignant la fibrose (voir chapitre 3).



Rappel histologique

Une artère est constituée de trois tuniques : l'intima (endothélium et zone sous-endothéliale), séparée par la limitante élastique interne de la média (tunique épaisse constituée de cellules musculaires lisses et de fibres élastiques) et l'adventice ([figure 04.16](#)).

► Épidémiologie

Les facteurs de risque de l'athérosclérose sont :

- l'âge : l'athérosclérose est la plus commune des maladies artérielles et l'une des principales causes de décès au-delà de 40 ans dans les pays industrialisés. Cette affection peut débuter très précocement dès les premiers mois de la vie et évoluer insidieusement, si bien qu'avec le vieillissement, tous les individus sont porteurs de lésions athéroscléreuses, mais avec une extension et une sévérité extrêmement variables de l'un à l'autre ;
- le sexe : l'homme est plus touché que la femme. Les lésions s'aggravent chez la femme après la ménopause ;
- l'alimentation : alimentation riche en graisses animales et en protéines ;
- le mode de vie : surmenage et stress ; tabagisme ; sédentarité ;
- facteurs métaboliques et maladies associées : diabète, hypertension, obésité, hyperlipoprotéïnémies, hypothyroïdie ;
- facteur génétique : le risque d'infarctus du myocarde est 5 fois plus élevé que pour l'ensemble de la population si le père ou la mère a précocement souffert d'athérosclérose coronarienne.

► Formes topographiques

Les lésions siègent sur l'aorte et sur les grosses et moyennes artères (carotides internes, coronaires, sous-clavières, artères rénales, etc.) et prédominent plus particulièrement dans les zones de turbulence : bifurcations, coudures, naissance des collatérales (ostia) et segments d'artère « fixés » au squelette (ex. : l'aorte sous-diaphragmatique).

Sur l'aorte : le segment abdominal sous-diaphragmatique est le plus touché notamment au niveau du carrefour aortique. Sur l'aorte thoracique, le segment ascendant et le sommet de la crosse sont surtout intéressés.

Sur les artères cervico-céphaliques : les lésions touchent les artères carotides et vertébrales, dans leur trajet cervical et intracrânien.

Au niveau des viscères : les lésions se développent sur les premiers centimètres du vaisseau (coronaires, artères rénales, artères mésentériques, etc.) ([figure 04.17](#)).

Au niveau des membres : les lésions atteignent surtout les membres inférieurs et peuvent s'étendre jusqu'à mi-jambe. L'atteinte des membres supérieurs est rare.

Au niveau des artères pulmonaires : il n'existe des lésions d'athérosclérose qu'en cas d'hypertension artérielle pulmonaire associée.

Remarque : il n'existe jamais d'athérosclérose sur les segments veineux sauf sur les greffons veineux (utilisés pour remplacer un segment artériel lésé) après un

phénomène appelé « artérialisation veineuse ».

► Formes anatomopathologiques

Classifications macroscopique et histologique des lésions de l'athérosclérose

Sur le plan macroscopique, l'OMS propose les quatre grades suivants :

- grade I : stade débutant constitué surtout de stries lipidiques ;
- grade II : plaques athéroscléreuses non compliquées ;
- grade III : plaques ulcérées avec hémorragies ;
- grade IV : plaques massivement calcifiées et ulcérées.

Sur le plan histologique, l'American heart association (AHA) a proposé dès 1995 les types évolutifs ci-dessous :

- lésions précoces :

type I : présence de quelques macrophages spumeux sous-endothéliaux visibles en microscopie dans l'intima,

type II : strie lipidique (visible macroscopiquement) correspondant à des amas d'histiocytes spumeux dans l'intima, plus nombreux que précédemment ;

- lésions intermédiaires : type III : accumulation de lipides extracellulaires en faible quantité ;
- lésions avancées :

type IV : apparition d'un centre lipidique, avec cristaux de cholestérol, sans fibrose,

type V : plaque athéroscléreuse fibro-lipidique classique,

type VI : plaque athéroscléreuse compliquée (VIa : ulcération, VIb : hémorragie, VIc : thrombose).

Ces formes sont décrites ci-après en suivant l'histoire naturelle des lésions.

Certaines lésions initiales peuvent régresser tandis que d'autres progresseront vers des lésions constituées.

Lésions initiales de la maladie

Point et strie lipidique

- Macroscopie : le point lipidique est une élévation jaunâtre inférieure à 1 mm ; la strie lipidique est une fine traînée jaunâtre à peine saillante, allongée dans le sens du courant sanguin, mesurant quelques millimètres. Ces stries peuvent s'anastomoser, prenant un aspect « réticulé ».
- Microscopie : le point et la strie sont formés par des amas de cellules lipophagiques, situées dans l'intima. Ces « lipophages » sont des macrophages dont les cytoplasmes se chargent de graisses (cholestérol en particulier) ce qui leur donne un aspect clarifié et microvacuolisé dit « spumeux » ([figure 04.18](#)).

Ces lésions, qui n'entraînent aucune manifestation clinique, peuvent s'observer avant l'âge d'un an et culminent en extension et incidence à l'adolescence. Elles peuvent soit régresser et disparaître, soit évoluer progressivement vers les autres lésions de l'athérosclérose.

Plaque gélatineuse

- Macroscopie : plaque grisâtre et translucide sur l'intima, de 0,5 à 1 cm de diamètre.
- Microscopie : œdème sous-endothélial dépourvu de lipides.

Cette lésion est due à un « insudat », c'est-à-dire au passage de plasma sous l'endothélium par augmentation de la perméabilité endothéliale.

Cette lésion peut régresser, se transformer en plaque fibreuse ou bien se charger en

lipides et se transformer en plaque d'athérosclérose.

La lésion constituée de la maladie : la plaque d'athérosclérose

- Macroscopie : lésion lenticulaire de 0,5 à 3 cm de diamètre, à surface lisse, jaunâtre, devenant à surface irrégulière et grisâtre lorsque la taille augmente ([figure 04.19](#)).
- Microscopie : la lésion est formée d'un centre constitué de cellules « spumeuses » et de nécrose riche en cristaux de cholestérol extra-cellulaires (« bouillie lipidique » = athérome) et d'une fibrose périphérique entourant cette zone. Cette fibrose se densifie progressivement entre la nécrose centrale et l'endothélium et en dissociant la média dans les zones profondes ([figure 04.20](#)).

Les lésions d'athérosclérose constituées vont évoluer avec le temps et s'étendre progressivement, notamment par confluence de différentes plaques.

Au cours de son évolution, la plaque peut se calcifier, c'est-à-dire s'imprégner de sels calcaires et donner un aspect en « coquilles d'œuf » (visible sur les radiographies).

Complications de l'athérosclérose

Ulcération de la plaque

L'ulcération correspond à une destruction partielle du revêtement de la plaque (endothélium + tissu fibreux), qui met en contact le sang et le milieu interstitiel. Cette ulcération se produit soit au centre d'une plaque non calcifiée soit à la périphérie d'une plaque calcifiée ([figure 04.21](#)). Elle est plus ou moins profonde, depuis une érosion superficielle jusqu'à une véritable rupture de la plaque.

Hémorragie et hématome intraplaque

Du sang sous pression peut s'engouffrer dans la brèche créée par l'ulcération entraînant ainsi un élargissement de la brèche et la formation d'un hématome dans la plaque d'athérome. Un autre mécanisme physiopathologique est représenté par la rupture de néo-vaisseaux intraplaque, réalisant un hématome.

Thrombose sur plaque

Un thrombus se forme au contact d'une ulcération de la plaque. Cette thrombose peut être :

- murale en cas de calibre important du vaisseau et de la rapidité du courant sanguin (ex : au niveau de l'aorte thoracique) ; la thrombose se développe alors préférentiellement le long de la paroi (« mur ») vasculaire, ne sténosant que peu la lumière ;
- oblitérante lorsque le calibre du vaisseau est plus réduit (ex. : certaines thromboses coronariennes).

Toutefois, certaines thromboses oblitérantes peuvent s'observer au niveau du carrefour aortique dans les zones où le courant sanguin se ralentit, et ce malgré le calibre large du vaisseau ([figure 04.22](#)). Ces thromboses ont des répercussions sur les organes et les tissus situés en aval.

Une thrombose oblitérante est responsable de phénomènes ischémiques aigus et d'une nécrose (infarctus).

Une thrombose murale peut être responsable de phénomènes ischémiques chroniques (hypotrophie de l'organe, fibrose) ou d'un infarctus si elle est brutale et importante.

Embolies et leurs conséquences

Il peut s'agir soit d'embolies de type « athéromateux » à partir d'une plaque ulcérée (réalisant parfois un *syndrome des embolies cholestéroliques*), soit d'embolies fibrinocruoriques à partir d'un thrombus. Ces embolies ont des conséquences ischémiques sur les tissus et organes situés en aval (peau, rein, cerveau,

extrémités).

Anévrisme

Il s'agit d'une dilatation d'un vaisseau, avec une perte de parallélisme de ses parois. Les anévrismes sont dus à l'amincissement pariétal avec destruction des lames élastiques et des cellules musculaires lisses de l'artère. Les anévrismes athéromateux prédominent sur l'aorte abdominale et sont fréquemment le siège de thrombose, avec création d'embolie, de fissure et risque de rupture ([figure 04.23](#)).

Corrélations anatomocliniques

Les manifestations cliniques en rapport avec la présence d'une plaque athéroscléreuse sont très inconstantes et les corrélations imprécises, ce qui rend difficile la prévision des manifestations cliniques en fonction de la taille et de l'évolution d'une plaque.

Schématiquement, les plaques sténosantes sont associées à une symptomatologie apparaissant à l'effort (angor d'effort, claudication intermittente). Les plaques compliquées sont responsables d'une symptomatologie paroxystique : infarctus du myocarde, mort subite, angor de repos, accident vasculaire cérébral, etc. Ces manifestations sont cependant inconstantes et une plaque compliquée peut rester asymptomatique.

► Formes anatomocliniques

Athérosclérose aortique

L'atteinte principale se situe au niveau de l'aorte sous-diaphragmatique (ou aorte abdominale). Cette atteinte peut être associée, chez l'homme, à un syndrome du carrefour aortique associant une insuffisance circulatoire des membres inférieurs (claudication intermittente, cyanose des téguments et abolition des pouls) et une impuissance sexuelle.

Athérosclérose périphérique

C'est l'athérosclérose des artères viscérales, des collatérales de l'aorte et des artères des membres inférieurs. Les conséquences sont en relation directe avec la topographie de l'atteinte artérielle :

- coronaires : angor et infarctus du myocarde ;
- carotides et polygone de Willis : accident vasculaire cérébral ;
- artères rénales : hypertension artérielle secondaire ;
- artères des membres inférieurs : claudication intermittente et gangrène sèche ;
- artères mésentériques : angor intestinal.

► Histogenèse/Physiopathologie

On considère actuellement que la formation d'une lésion athéroscléreuse débute par la pénétration de lipoprotéines athérogènes dans l'espace sous-endothélial. Cette diffusion des lipoprotéines, pour laquelle il n'est pas indispensable que l'endothélium soit lésé, a lieu préférentiellement au niveau de zones soumises à un flux sanguin perturbé, ce qui explique la topographie hétérogène des plaques. Un phénomène complexe va ensuite permettre la rétention des lipoprotéines dans l'espace sous-endothélial de l'intima. Les lipoprotéines ainsi piégées sont alors l'objet de modifications, notamment par oxydation (des LDL en particulier), qui ont deux grandes conséquences : une réaction inflammatoire qui va s'amplifier et la formation de cellules spumeuses. La présence de LDL oxydés dans l'espace sous-endothélial induit la pénétration des cellules inflammatoires (monocytes et lymphocytes T) dans la paroi artérielle qui vont entretenir un processus inflammatoire qui stimulera le développement de la plaque (on peut donc considérer l'athérosclérose comme une forme de maladie inflammatoire des grosses artères – *sans qu'elle ne soit cependant*

classée parmi les vascularites). Différents facteurs chimiotactiques et facteurs de croissance libérés par les leucocytes activés induisent la migration, à partir de la média, de cellules musculaires lisses qui prolifèrent dans l'intima et entourent progressivement le centre constitué de lipides, de cellules en apoptose et de cellules nécrosées. Les cellules musculaires lisses passent d'un phénotype différencié contractile à un phénotype dédifférencié sécrétoire avec production de protéines de la matrice extracellulaire, ce qui aboutit à la formation de la chape fibreuse (figure 04.24).

▶ Autres lésions histologiques artérielles

- La hyalinose : il s'agit d'un épaissement intimal caractérisé en microscopie optique par un aspect homogène, vitreux et éosinophile. Elle est assez fréquente chez les sujets âgés et est plus étendue et plus sévère chez les sujets hypertendus. Elle est également fréquente chez les patients diabétiques chez qui elle est un élément de la microangiopathie diabétique.
- La nécrose fibrinoïde : il s'agit d'une nécrose éosinophile et homogène de la paroi artérielle s'observant essentiellement au cours des vascularites (voir plus loin).
- L'artériosclérose : il s'agit d'un épaissement fibreux de l'intima sans dépôt lipidique, entrant dans le cadre des modifications liées au vieillissement ou à l'hypertension artérielle, extrêmement fréquent. Son extension est plus diffuse que celle de l'athérosclérose.
- La médiocalcose (ou maladie de Mönckeberg) est une surcharge calcique de la média, s'observant surtout chez les sujets diabétiques ou avec troubles du métabolisme calcique. Les calcifications apparaissent initialement sur la limitante élastique interne puis s'étendent à toute la média.

▶ Vascularites

Les vascularites sont des maladies caractérisées par une atteinte inflammatoire de la paroi vasculaire.

L'étiologie, les mécanismes pathogéniques, les symptômes cliniques, la nature (artère, artériole, capillaire, veine, veinule) et le calibre des vaisseaux atteints sont variables d'une vascularite à l'autre. De nombreux organes et tissus peuvent être concernés : rein, peau, poumon, système nerveux central, cœur, muscles, etc. Tous ces items peuvent être utilisés pour la classification des vascularites. Les vascularites sont le plus souvent des maladies dysimmunitaires dont le traitement repose sur l'administration d'immunosuppresseurs.

▶ Classification des vascularites

Principes généraux

Les classifications des vascularites sont basées sur des critères cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques.

Les critères histologiques comprennent :

- le calibre des vaisseaux concernés :
- gros vaisseaux : aorte et ses branches de division,
- vaisseaux de moyen calibre : artères et veines viscérales principales et leurs premières branches ;
- vaisseaux de petit calibre : artères et veines intra-parenchymateuses, artérioles et veinules, capillaires
- la nature de l'atteinte vasculaire (nature de l'infiltrat inflammatoire, présence d'une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire, granulome extravasculaire).

Classification

La classification de Chapel Hill est la classification la plus utilisée actuellement ([tableau 04.02](#)). Elle repose notamment sur le calibre des vaisseaux touchés par chacune des vascularites.

► Vascularites intéressant les vaisseaux de gros calibre

Artérite à cellules géantes (maladie de Horton)

L'artérite à cellules géantes survient chez des patients de plus de 50 ans, s'accompagne d'un syndrome inflammatoire biologique et, fréquemment, d'une pseudo-polyarthrite rhizomélique. Elle touche l'aorte et ses principales branches de division, atteignant avec prédilection les branches de la carotide externe, en particulier l'artère temporale. Le caractère superficiel de ce segment artériel fait de la *biopsie d'artère temporale* le site classique du prélèvement à visée diagnostique.

Il s'agit d'une *panartérite oblitérante segmentaire* dont les lésions prédominent au niveau de la partie interne de la média et comportent une infiltration inflammatoire macrophagique et lymphocytaire avec une réaction giganto-cellulaire (qui donne son nom à cette vascularite) inconstante. Il s'y associe une tendance thrombosante avec occlusion complète ou incomplète de la lumière artérielle ([figures 04.25](#) et [04.26](#)).

Maladie de Takayasu

La maladie de Takayasu appartient aussi au cadre des *artérites gigantocellulaires*. Elle touche l'aorte et ses principales branches de division (crosse aortique surtout) et survient chez des patients jeunes, de moins de 50 ans. Cette vascularite se caractérise par des lésions segmentaires, souvent multifocales.

► Vascularites intéressant les vaisseaux de moyen calibre

Périartérite noueuse (PAN)

La périartérite noueuse est une vascularite nécrosante rare touchant les artères de moyen et de petit calibre ; la PAN ne touchant pas les capillaires, elle ne cause jamais de glomérulonéphrite ([figure 04.27](#)). Elle survient à tous les âges, et s'associe à un important syndrome inflammatoire et souvent à l'infection par le virus de l'hépatite B. Les lésions portent sur les trois tuniques : nécrose fibrinoïde de la média, infiltrat inflammatoire pan-pariétal et éventuelle thrombose de la lumière.

Maladie de Kawasaki

Il s'agit d'une vascularite survenant chez l'enfant (première vascularite infantile), intéressant les vaisseaux de moyen calibre, associée à un syndrome lymphocutanéo-muqueux. L'atteinte des coronaires est fréquente et peut être responsable d'anévrismes coronaires.

► Vascularites intéressant les vaisseaux de petit calibre

C'est un groupe vaste et hétérogène de vascularites.

Vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) (

[figure 04.28](#))

Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener)

La granulomatose avec polyangéite (GPA) est une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit calibre associée à une granulomatose siégeant au niveau de l'appareil respiratoire (ORL et pulmonaire) ; elle entraîne fréquemment une glomérulonéphrite nécrosante avec prolifération extra-capillaire.

Aspects cliniques

La GPA touche les voies aériennes supérieures et inférieures, le parenchyme pulmonaire et les reins. Le plus souvent, les manifestations rénales suivent l'atteinte extra-rénale. La GPA peut éroder les sinus, les fosses nasales ou l'oreille moyenne et l'affection peut débuter par une otite, une rhinite chronique ou des crachats hémoptoïques. L'imagerie pulmonaire met en évidence des opacités nodulaires multiples, habituellement bilatérales, souvent avec cavitation.

On retrouve des anticorps anti-polynucléaires neutrophiles (ANCA) dirigés contre la protéinase 3 (anti-PR3).

Aspects anatomopathologiques

En microscopie les lésions sont l'inflammation granulomateuse nécrosante et la vascularite nécrosante. L'inflammation granulomateuse nécrosante concerne essentiellement les voies respiratoires supérieures ; la nécrose a une bordure irrégulière, à contours « géographiques », accompagnée par une inflammation granulomateuse faite d'histiocytes disposés en palissade et de cellules géantes multinucléées. Il s'y associe une infiltration cellulaire polymorphe contenant des lymphocytes, des plasmocytes et des fibroblastes. Les lésions sont angiocentriques touchant à la fois les artères et les veines. Les lésions de vascularite nécrosante associent inflammation transmurale, c'est-à-dire intéressant l'ensemble des tuniques, et nécrose de la média et des lames élastiques. La lésion rénale caractéristique est une glomérulonéphrite nécrosante avec croissants (prolifération extra-capillaire).

Polyangéite microscopique

La polyangéite microscopique est une vascularite nécrosante des petits vaisseaux entraînant fréquemment à une glomérulonéphrite nécrosante et une capillarite pulmonaire (pouvant être responsable d'hémorragies intra-alvéolaires). À la différence de la GPA, il n'y a pas de granulomateuse nécrosante des voies aériennes supérieures et les ANCA sont de type anti-MPO.

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg et Strauss)

C'est une vascularite des vaisseaux de petit calibre avec inflammation granulomateuse de l'appareil respiratoire et infiltration éosinophilique (asthme et hyperéosinophilie) ; la granulomatose éosinophilique avec polyangéite est plus rare que la GPA et la polyangéite microscopique.

Purpura rhumatoïde (de Henoch-Schönlein)

Il s'agit d'une vascularite nécrosante avec dépôts d'IgA au niveau des capillaires, veinules et artérioles, atteignant typiquement la peau, le tube digestif et les reins (glomérulonéphrite). Les arthralgies et les arthrites sont fréquentes. Le purpura rhumatoïde est caractérisé par des dépôts d'IgA et plus accessoirement de C3, au niveau des vaisseaux atteints (derme, mésangium glomérulaire) ; ces dépôts sont détectés par l'examen en immunofluorescence d'une biopsie. Les manifestations digestives et articulaires sont habituellement contemporaines de l'atteinte cutanée.

Cryoglobulinémie

C'est une vascularite avec dépôts d'immunoglobulines affectant les capillaires, les veinules et les artérioles, associée à une cryoglobulinémie (le plus souvent secondaire à une hépatite C). La peau et les reins (glomérulonéphrite) sont les cibles principales. Les cryoglobulines sont des protéines capables de précipiter à froid et de se re-dissoudre à la chaleur. Les principaux composants des cryoglobulines sont des immunoglobulines. La physiopathologie des atteintes relève de deux mécanismes : l'hyperviscosité sanguine, responsable de manifestations cutanées favorisées par le froid, et l'agression directe des parois vasculaires.

Les cryoglobulines sont des complexes immuns qui pénètrent la paroi vasculaire, activent le complément et induisent des lésions d'angéite.

Conclusion

Les vascularites constituent un groupe de maladies hétérogènes dont les

manifestations cliniques, biologiques et histologiques sont très variables. Le diagnostic repose souvent sur une confrontation anatomoclinique rigoureuse.

— L'essentiel à retenir

- Stase sanguine/pathologie hémodynamique. L'œdème est une augmentation de la quantité d'eau dans les espaces extra-vasculaires. On distingue des œdèmes d'origine hémodynamique (transsudats, pauvres en protéines plasmatiques) et des œdèmes d'origine inflammatoire (exsudats, riches en protéines). La congestion est une augmentation de la quantité de sang dans les espaces vasculaires. On distingue la congestion active, par augmentation de l'apport sanguin artériel, et la congestion passive, par diminution du drainage veineux (stase). Dans l'insuffisance cardiaque gauche, la congestion passive retentit sur le poumon (« poumon cardiaque ») et s'accompagne de manifestations aiguës (OAP) ou chroniques. Dans l'insuffisance cardiaque droite ou globale, la stase a des conséquences qui prédominent sur le foie (« foie cardiaque ») avec des manifestations aiguës et chroniques également.
- Thrombose et maladie thrombo-embolique. La thrombose est la coagulation du sang dans une cavité vasculaire. Sa pathogénie repose sur une agression endothéliale initiale, souvent accompagnée par des anomalies du flux sanguin et parfois favorisée par des anomalies de la coagulation. Un thrombus évolue rarement spontanément vers la thrombolyse, plus souvent vers l'organisation. Les deux principaux risques évolutifs sont la migration du thrombus (embolie) et l'ischémie (pour un thrombus artériel). L'embolie est la migration d'un corps étranger (endogène ou exogène) dans le courant circulatoire, puis son arrêt dans un vaisseau devenu trop petit pour lui laisser passage. Les embolies fibrino-cruoriques (liées à la migration d'un thrombus) représentent 95 % des cas, mais d'autres embolies existent (gazeuse, graisseuse, amniotique, microbienne, tumorale, à corps étrangers, etc.).
- Ischémie, Infarctus et infarctissement hémorragique. L'ischémie est la diminution ou l'abolition de l'apport sanguin artériel dans un territoire de l'organisme. Il en résulte une hypoxie ou au maximum une anoxie, à laquelle les tissus sont plus ou moins sensibles. Au-delà d'une certaine durée, l'ischémie sévère entraîne la nécrose du territoire situé en aval : c'est l'infarctus. Celui-ci est blanc dans un organe pourvu d'une circulation artérielle de type terminal (cœur, reins, rate, cerveau) ou rouge dans un organe bénéficiant d'une double circulation (poumons) ou d'une importante circulation collatérale (intestin). L'infarctissement hémorragique est la nécrose hémorragique d'un viscère par obstruction du drainage veineux.
- Athérosclérose. L'athérosclérose est une maladie de l'intima des artères de gros et moyen calibre. Parmi les facteurs de risques, les principaux sont : l'âge, le sexe masculin, l'alimentation riche en graisses animales et l'hyperlipidémie, la sédentarité, le tabagisme, l'hypertension artérielle. La plaque athéroscléreuse comporte un centre athéromateux (bouillie lipidique, nécrose, cellules spumeuses) et une coque fibreuse. Elle refoule progressivement la média artérielle et réduit le calibre luminal. Les principales complications évolutives de la plaque athéroscléreuse sont l'ulcération, l'hémorragie, la thrombose, l'embolie et l'anévrisme (avec leurs propres risques évolutifs : ischémie, infarctus, rupture, etc.).
- Vascularites. Les vascularites sont des maladies inflammatoires primitives de la paroi vasculaire. Elles sont nombreuses et très polymorphes cliniquement, en fonction des territoires et organes atteints. On classe souvent les vascularites en fonction de la taille et de la nature des vaisseaux atteints. La plus commune est l'artérite à cellules géantes (maladie de Horton) : vascularite des gros vaisseaux qui survient chez le sujet âgé, habituellement accompagnée d'un important syndrome inflammatoire. L'atteinte fréquente de l'artère temporale fait de la biopsie de cette artère l'un des principaux éléments du diagnostic. L'artérite se traduit microscopiquement par la présence d'une inflammation granulomateuse (souvent géantocellulaire) de l'intima et de la média artérielles.



[Plan](#)

[Contact](#)

[Mention légales](#)

[Politique de confidentialité](#)

SFP : Service de Pathologie, Hôpital de Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94275 Le Kremlin Bicêtre - Tél: +33 (0)1 45 21 78 72 - 06 67 35 35 81



5. Généralités sur les tumeurs Cellule et tissu cancéreux

CoPath

[Retour à l'espace CoPath](#)

Pathologie générale (DFGSM)

Introduction

1. Moyens et objectifs de l'anatomie pathologique en médecine

2. Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes

3. Réaction inflammatoire - Inflammations

4. Pathologie vasculaire et troubles circulatoires

5. Généralités sur les tumeurs Cellule et tissu cancéreux

6. Histoire naturelle du cancer

7. Tumeurs épithéliales

8. Tumeurs non épithéliales

9. Pronostic et marqueurs thérapeutiques du cancer

10. En route vers le deuxième cycle des études médicales

▶ Chapitre 5 Généralités sur les tumeurs Cellule et tissu cancéreux

Auteurs : Marius Ilié et Jean-François Emile

Plan du chapitre

- Définition d'une tumeur
- Bases moléculaires du cancer
- Modifications fonctionnelles et morphologiques
- Stroma tumoral
- Cancer et angiogenèse
- Immunité anti-tumorale
- Composition cellulaire d'une tumeur
- Tumeurs bénignes et malignes
- Nomenclature des tumeurs
- Stade et grade des tumeurs
- Méthodes diagnostiques des tumeurs



Objectifs

- Connaître la définition, la composition et la classification des tumeurs.
- Décrire les bases moléculaires de la cancérogenèse et connaître quelques exemples dans chacune des trois grandes familles de gènes (oncogènes, gènes suppresseurs et gènes de l'homéostasie génétique).
- Connaître les grands mécanismes de régulation de l'expression ou de la fonction de ces gènes.
- Connaître les principaux facteurs de risque génétiques et environnementaux des cancers.
- Connaître des exemples de dérégulation du cycle cellulaire et de l'apoptose dans les cancers.
- Décrire les caractéristiques biologiques et morphologiques d'une cellule cancéreuse. Décrire les cellules constituant généralement le stroma des tumeurs.
- Connaître les principales caractéristiques de la vascularisation des tumeurs
- Connaître les grands mécanismes de réponse immune antitumorale.
- Connaître les techniques histologiques et moléculaires utiles au diagnostic des tumeurs.
- Maîtriser les stratégies permettant de réaliser le diagnostic d'une tumeur.

La classification des tumeurs est fondée sur leur organe ou tissu d'origine, leur type histologique, et leur degré de malignité. Le diagnostic est fondé sur l'histologie, mais fait de plus en plus souvent appel à des techniques complémentaires telles que l'immunohistochimie, la cytogénétique et la pathologie moléculaire.

► Définition d'une tumeur

La définition d'une tumeur repose sur la notion d'homéostasie tissulaire. Le développement et la croissance d'un tissu ou d'un organe sont conditionnés par des processus complexes permettant la régulation des différentes étapes de la vie d'une cellule : la prolifération, la différenciation, la sénescence et la mort cellulaire programmée. Tous ces phénomènes sont aussi mis en jeu lors du renouvellement des cellules dont la durée de vie est limitée. Au sein d'un tissu normal chez l'adulte, l'équilibre entre ces processus est à l'origine de l'homéostasie tissulaire. Les anomalies de cette homéostasie, par augmentation de la prolifération et/ou diminution de la mort cellulaire, sont à l'origine de l'accumulation des cellules aboutissant à la formation d'une tumeur macroscopiquement visible.

Il existe des tumeurs bénignes et des tumeurs malignes (cancers).

Le terme de tumeur (synonyme : néoplasme) désigne actuellement une prolifération cellulaire excessive aboutissant à une masse tissulaire ressemblant plus ou moins au tissu normal homologue (adulte ou embryonnaire), ayant tendance à persister et à croître, témoignant de son autonomie biologique.

Ces cellules tumorales dérivent dans la grande majorité des cas d'une seule cellule (monoclonales). Les particularités des cellules tumorales sont liées à l'accumulation d'altérations de leur génome (génotype). Ces altérations sont le plus souvent acquises au cours de la genèse tumorale, mais certaines peuvent être d'origine héréditaire (prédispositions familiales).

Les cellules tumorales peuvent acquérir de nouvelles altérations génétiques ou épigénétiques, et générer des sous-clones n'ayant conservé qu'une partie des caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des cellules originelles et acquis de nouvelles (variabilité du phénotype des sous-clones).

Ces modifications peuvent s'inscrire dans le noyau, le cytoplasme ou la membrane des cellules tumorales, ainsi que dans leur agencement histologique ou leur stroma.

► Caractères d'une tumeur

Prolifération cellulaire excessive

La prolifération est liée à la multiplication des descendants d'une ou plusieurs cellules anormales. C'est la notion de clonalité. Un clone est un ensemble de cellules dérivées d'une seule cellule initiale. Une tumeur est dite poly- oligo- ou monoclonale, selon qu'elle se développe à partir de plusieurs, de quelques ou d'une seule cellule.

Masse tissulaire ressemblant plus ou moins à un tissu normal

Les caractères cytologiques et architecturaux de ce nouveau tissu réalisent un aspect plus ou moins proche de celui du tissu normal homologue adulte ou embryonnaire. Cette ressemblance définit une notion fondamentale : la différenciation tumorale. Plus la fonction et la structure tumorales se rapprochent de la fonction et de la structure du tissu normal, plus la tumeur est dite différenciée ([figure 05.01](#)).

Tendance à persister et à croître

La prolifération tumorale se poursuit après la disparition du « stimulus » qui lui a donné naissance. La prolifération tumorale est biologiquement autonome.

Succession d'événements génétiques ou épigénétiques

Ces anomalies génétiques s'accumulent généralement en plusieurs années. Au cours de ce processus en plusieurs étapes, le génome des cellules tumorales acquiert des allèles mutants de proto-oncogènes, de gènes suppresseurs de tumeur et de gènes contrôlant directement ou indirectement l'intégrité de l'ADN.

La conséquence de ces anomalies génétiques est l'acquisition de nouvelles propriétés, dont la capacité :

- de générer leurs propres signaux mitogènes ;
- de résister ou d'échapper aux signaux externes d'inhibition de la croissance ;
- de proliférer sans limite (immortalisation) ;
- d'infiltrer les tissus adjacents et de disséminer à distance ;
- de constituer une néo-vascularisation (angiogénèse).

Bases moléculaires du cancer

Un cancer est la conséquence d'altérations successives du génome des cellules tumorales, qui perturbent de façon permanente l'homéostasie tissulaire ([figure 05.02](#)).

Dans la cellule cancéreuse, il y a rupture permanente de l'équilibre entre les signaux intracellulaires :

- activation de voies stimulatrices ;
- suppression de voies inhibitrices.

La coexistence de plusieurs événements est nécessaire à la transformation cancéreuse. Ce processus multi-étapes n'est pas une transition abrupte d'une croissance normale à une croissance tumorale, mais il se déroule progressivement sur plusieurs années, selon la courbe de croissance tumorale de Gompertz. Ces altérations sont le plus souvent acquises au cours de la genèse tumorale, mais certaines peuvent être d'origine héréditaire (prédispositions familiales) (ex. : certains cancers du sein ou du côlon). La survenue progressive de ces altérations sur plusieurs années constitue une opportunité pour le dépistage et le traitement des lésions précoces.

L'environnement extérieur joue également un rôle majeur. Ce rôle a été suspecté dès la fin du XVIII^e siècle par Percival Pott, chirurgien anglais, qui a décrit de fréquents cancers du scrotum chez de jeunes ramoneurs ayant commencé leur métier pendant l'enfance.

Différents agents de l'environnement conduisent au développement d'un cancer

- Agents initiateurs : ils induisent une lésion définitive de l'ADN (ex. : mutation, cassure). Souvent ces carcinogènes sont activés par des réactions métaboliques. Exemples ([tableau 05.01](#)) :
 - carcinogènes chimiques : hydrocarbures polycycliques aromatiques (tabac), amines aromatiques (colorants, industrie du caoutchouc),
 - virus (hépatite B, d'Epstein-Barr, etc.),
 - radiations ;
- Agents promoteurs : ils favorisent l'expression d'une lésion génétique, préalablement induite par un agent initiateur. Ils n'induisent pas de lésions de l'ADN. Le temps écoulé entre l'initiation et l'apparition des tumeurs est réduit en présence d'agents promoteurs. Exemples ([tableau 05.01](#)) :
 - hormones : œstrogènes (cancer du sein),
 - nutrition : alcool (tumeurs ORL),
 - schistosomiase et cancer de la vessie.

Trois familles de gènes impliquées dans la cancérogenèse

Oncogènes

Certains virus animaux sont capables d'induire des tumeurs (ex. : sarcome de Rous du poulet, découvert en 1911). Les propriétés transformantes de ces virus sont dues à la présence dans leur génome de séquences particulières, les oncogènes viraux (v-onc).

Ces gènes renferment à eux seuls toute l'information pour l'activité transformante. Ces gènes sont des formes altérées de gènes normaux d'origine cellulaire, les proto-oncogènes, capturés par les rétrovirus au cours de leur réplication.

Les proto-oncogènes sont présents dans toutes les espèces (de l'insecte à l'homme) et jouent un rôle essentiel dans des étapes clés de la régulation de l'embryogénèse ou de la croissance cellulaire ou tissulaire. Ces gènes normaux lorsqu'ils sont remaniés et/ou sur-exprimés deviennent des oncogènes (c-onc). Ils peuvent induire l'apparition et/ou le développement d'une tumeur.

Les oncogènes sont schématiquement classés en :

- gènes immortalisants (ex : c-myc) codant pour des protéines nucléaires se liant à l'ADN ;
- gènes transformants (ex. : KRAS, RET, KIT) ([tableau 05.02](#)).

Gènes suppresseurs de tumeur

Les gènes suppresseurs de tumeur (ou anti-oncogènes) sont des inhibiteurs de la croissance cellulaire. L'inactivation bi-allélique de ces gènes se traduit par la perte de fonction de leur produit protéique.

Le premier gène suppresseur de tumeur décrit est le gène *Rb du rétinoblastome*. *Le gène suppresseur de tumeur le plus souvent impliqué est TP53, avec des mutations somatiques dans de très nombreux cancers et des mutations germinales dans le syndrome de Li-Fraumeni.*

Les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur codent pour des protéines qui interviennent dans les grandes fonctions cellulaires : signalisation, prolifération, différenciation, cycle, apoptose ([tableau 05.03](#)).

Gènes de maintien de l'intégrité du génome (care takers

)

Chaque réplication de l'ADN d'une cellule génère une multitude d'erreurs de copie de la séquence primaire et de cassure de l'ADN. De plus des agents pathogènes (rayons X, UV, hydrocarbures) peuvent entraîner des lésions ponctuelles de l'ADN (cassure d'un brin, délétion, mutation d'une base). Les gènes de maintien de l'intégrité codent pour des complexes multi-fonctionnels capables de surveiller l'intégrité du génome (exemple : MSH2, MSH6). En cas d'anomalies, différents systèmes de réparation sont mis en place (exemple : BRCA1, rad50, MLH1). S'ils échouent, la cellule lésée meurt par apoptose.

L'altération des deux allèles de ces gènes conduit à une susceptibilité accrue aux cancers, par instabilité génétique (accumulation de mutations conduisant à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation d'anti-oncogènes) ou chromosomique.

Des mutations impliquant ces trois familles de gènes sont présentes dans la majorité des cancers. Ces lésions peuvent être constitutionnelles (héritées par voie génétique) ou somatiques (d'origine environnementale).

Contrôle de l'expression et/ou de l'activation des gènes impliqués dans la cancérogenèse

Plusieurs mécanismes peuvent être responsables de l'expression et/ou de l'activation des gènes impliqués dans la tumorigénèse. Ces mécanismes ne sont pas mutuellement exclusifs.

Mutations ponctuelles, délétions, insertions

Pour les proto-oncogènes, un seul événement génétique est généralement suffisant pour l'activation (dominant). Pour les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes de maintien de l'intégrité du génome, un double événement est nécessaire pour que le gène soit inactivé au niveau des deux allèles (récessif) ([figure 05.03](#))

Amplification génique

Ce phénomène correspond à une multiplication du nombre de copies d'un gène. Il en résulte une augmentation de son expression. Il serait surtout tardif dans l'oncogenèse ([figure 05.04](#)).

Réarrangements chromosomiques

Les translocations peuvent aboutir soit à l'expression d'une protéine chimérique résultant de la fusion entre deux gènes, soit à l'hyperexpression d'un oncogène en raison de la transposition de la région codante de celui-ci à proximité de séquences régulatrices d'autres gènes.

Exemple 1

Dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) la translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 produit un chromosome 22 raccourci : le chromosome de Philadelphie. Cette translocation aboutit à un gène de fusion *BCR-ABL* codant pour une tyrosine kinase activée. Il existe actuellement des molécules thérapeutiques capables de bloquer spécifiquement la tyrosine kinase activée par cette translocation. Grâce à cette thérapeutique (*Imatinib, nilotinib*), le pronostic de la LMC a été transformé.

Exemple 2

Dans le lymphome de Burkitt, la translocation (8 ;14) aboutit à la surexpression de l'oncogène *CMYC* (chromosome 8) qui se retrouve sous le contrôle du promoteur de la chaîne lourde des immunoglobulines (chromosome 14).

Délétions chromosomiques et remaniements chromosomiques complexes

Il peut en résulter une perte de fonction d'un gène suppresseur de tumeur. Cette perte de fonction dans la cellule peut être récessive (ex. : *RB*) ou dominante (ex. : *P53*).

Mécanismes épigénétiques

L'hypo- ou l'hyper-méthylation de gènes ou de leurs séquences régulatrices peut moduler leur transcription, alors que la séquence d'ADN est normale. On parle de mécanismes épigénétiques par opposition aux mécanismes génétiques c'est-à-dire avec altération de l'ADN.

Facteurs favorisant les altérations des gènes impliqués dans la cancérogenèse

Facteurs héréditaires

Ces facteurs génétiques sont responsables de prédispositions familiales aux cancers. La transmission peut être dominante ou récessive, et la pénétrance variable. Les formes héréditaires de cancer résultent essentiellement de l'inactivation constitutionnelle de gènes suppresseurs mais elles sont parfois secondaires à une activation constitutionnelle de proto-oncogènes ou à une inactivation constitutionnelle des gènes de réparation de l'ADN. Les prédispositions génétiques aux cancers sont nombreuses, et les prédispositions monogéniques sont les mieux connues ([tableau 05.04](#)). À ce jour, plus d'une centaine de gènes de prédisposition génétique aux cancers ont été identifiés.

Facteurs viraux

- Rétrovirus à ARN. Certains rétrovirus sont directement oncogéniques, mais il n'en existe d'exemple connu que chez l'animal. Chez l'homme, le rétrovirus HTLV1 s'intègre au hasard dans le génome, il est dépourvu d'oncogène mais contient un gène transactivateur (tax) capable d'activer les gènes de l'interleukine 2 et de son récepteur dans les lymphocytes T.
- Virus oncogènes à ADN : ils ne renferment pas d'oncogène de type v-onc. Le plus souvent ils semblent agir par trans-activation de gènes cellulaires (mutagénèse insertionnelle).
- D'autres virus agissent de façon plus indirecte.

Exemple

Le virus d'Epstein-Barr induit chez les sujets immunodéprimés (VIH, endémie paludique, transplantés) une intense prolifération polyclonale des lymphocytes B infectés et augmente ainsi le risque de survenue de translocations chromosomiques. Au cours de ces translocations somatiques peuvent se produire des juxtapositions accidentelles de gènes, capables d'activer des proto-oncogènes : la translocation t(8;14) : juxtaposition de *CMYC* et du gène de la région constante des immunoglobulines.

Facteurs physiques

- Les radiations ionisantes favorisent les mutations et les cassures chromosomiques.
- Les ultraviolets entraînent des cassures de l'ADN, impossibles à réparer chez les malades atteints de xeroderma pigmentosum (anomalie génétique) ; d'où la survenue de multiples cancers cutanés.

Facteurs chimiques

Il en existe de nombreux exemples :

- le tabac ;
- l'aflatoxine induit des mutations très spécifiques du gène TP53 : carcinogène hépatique ;
- les cancers professionnels dus aux dérivés du benzopyrène.

Progression tumorale et cycle cellulaire

La progression du cycle cellulaire est finement régulée par des « points de contrôle », qui permettent notamment une régulation de la vitesse de prolifération et un maintien de l'intégrité du génome cellulaire. Dans beaucoup de tumeurs, ces points de contrôle sont altérés.

En cas de cancer, les signaux extra-cellulaires ou intracellulaires reçus par la cellule vont être capables d'activer les complexes cycline/CDK ou d'altérer l'activité des inhibiteurs (p21, p15, p16). Le résultat sera la levée du verrou Rb et l'entrée de la cellule en cycle.

Exemple

Le cancer du col de l'utérus : les papillomavirus humains (HPV) sont des petits virus à ADN double brin capables d'infecter les tissus épithéliaux, le plus souvent de façon asymptomatique. Certains types d'HPV dits à haut risque (HPV 16, 18) sont associés au cancer du col de l'utérus. On sait désormais que ce virus s'intègre dans le génome de la cellule hôte où il code pour des protéines virales (E6 et E7) capables de se lier et de dégrader respectivement p53 et Rb, ce qui entraîne une levée du verrou du cycle cellulaire.

Progression tumorale et apoptose

La cellule cancéreuse devient résistante à l'apoptose.

L'apoptose est impliquée dans le contrôle de l'homéostasie cellulaire, et est sous le contrôle de nombreux gènes :

- gènes pro-apoptotiques ; exemple : TP53, MYC (voir schéma du cycle cellulaire) ;
- gènes de survie ou anti-apoptotiques ; exemple : BCL2.

En cas de lésion de l'ADN, le gène *TP53* est activé, permettant, par l'intermédiaire de *p21*, l'arrêt du cycle cellulaire et la réparation des lésions de l'ADN ou l'activation de l'apoptose. Il existe des anomalies du gène *TP53* dans 2/3 des cancers (mutations, délétions) entraînant la suppression du point de vérification de *G1* et donc de la voie apoptotique en cas d'instabilité génomique ou d'anomalies chromosomiques.

Dans le lymphome folliculaire, la translocation t(14 ;18) aboutit à la juxtaposition du gène *BCL2* avec le locus de la chaîne lourde des immunoglobulines et entraîne la surexpression de la protéine *BCL-2*. L'accumulation de cette protéine anti-apoptotique augmente la survie des lymphocytes B, ce qui accroît le risque d'acquisition de nouvelles anomalies génétiques conduisant au développement du lymphome folliculaire.

► Progression tumorale et immortalité : la cellule cancéreuse a une prolifération illimitée

Les cellules normales sont programmées pour un nombre limité de dédoublements (environ 60–70 *in vitro*). Aux extrémités des chromosomes se trouvent des séquences répétitives (télomères) qui sont érodées à chaque réplication de l'ADN. Leur disparition induit un arrêt de la prolifération (*G0*).

Dans la plupart des cellules tumorales, il existe un maintien des télomères au cours des réplifications successives. Ceci est dû à la surexpression des télomérases, qui sont les enzymes capables d'ajouter des séquences répétées à l'extrémité des chromosomes.

► Modifications fonctionnelles et morphologiques

► Fiche signalétique de la cellule cancéreuse

D'un point de vue fonctionnel, on reconnaît aux cellules cancéreuses des propriétés communes qui les différencient des cellules normales :

1. indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération (facteurs de croissance) provenant de l'environnement ;
2. insensibilité aux signaux anti-prolifératifs ;
3. résistance à l'apoptose ;
4. prolifération illimitée (perte de la sénescence) ;
5. capacité à induire l'angiogénèse ;
6. capacité d'invasion tissulaire et de diffusion métastatique.

Ces anomalies fonctionnelles sont l'aboutissement d'un processus multi-étapes dans lequel l'environnement n'est pas neutre. Elles s'accompagnent de modifications morphologiques de la cellule qui permettent le plus souvent de reconnaître son caractère cancéreux en l'observant au microscope optique.

Il faut cependant faire deux remarques :

- aucune de ces anomalies morphologiques prises séparément n'est spécifique de la cellule cancéreuse (en dehors pour certains auteurs des figures de mitoses anormales) ;
- certaines tumeurs au comportement authentiquement malin sont constituées de cellules morphologiquement très proches de leur contrepartie normale ; d'autres critères morphologiques (mauvaise limitation, invasion vasculaire) ou

évolutifs (métastases) sont alors nécessaires pour affirmer la malignité.

► Modifications du noyau

Noyau en mitose

- Augmentation du nombre de cellules en mitoses.
- Mitoses anormales ([figure 05.05](#)).

Noyau interphasique

- Anisocaryose (du grec aniso = différent et caryo = noyau) : inégalité de taille d'un noyau à l'autre.
- Augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique : le plus souvent due à une augmentation de la taille du noyau.
- Hyperchromatisme : aspect dense et sombre du noyau lié à une condensation ou à une augmentation du nombre des chromosomes (aneuploïdie).
- Irrégularités de forme et de contours ([figures 05.06](#), [05.07](#), [05.08](#), [05.09](#) et [05.10](#)).
- Multinucléation ([figure 05.09](#)).

► Modifications du cytoplasme

Cytosquelette

Dans la cellule normale, le cytosquelette est constitué de trois types de filaments :

1. microtubules : structures de 20–25 nm d'épaisseur constituées principalement de polymères de tubulines ;
2. microfilaments : structures contractiles de 6–8 nm d'épaisseur contenant notamment des filaments d'actine ;
3. filaments intermédiaires : les plus importants sont les filaments de cytokératine (présents dans les cellules épithéliales et mésothéliales) et de vimentine (surtout dans les cellules conjonctives = mésenchymateuses).

Dans la cellule cancéreuse, le cytosquelette est le plus souvent conservé, avec des anomalies de répartition. Il n'est pas visible en microscopie optique mais ses constituants peuvent être mis en évidence par immunohistochimie. Cette conservation est intéressante pour le pathologiste car la mise en évidence de tels ou tels types de filaments intermédiaires par exemple, aide à préciser le tissu d'origine d'une cellule cancéreuse.

Système sécrétoire

- Variations visibles sur les colorations standards, telles des vacuoles cytoplasmiques (excès de mucus) refoulant le noyau dans les adénocarcinomes mucosécrétants, ou un cytoplasme clair, optiquement vide (accumulation anormale de glycogène) dans les cancers du rein à cellules claires par exemple ([figure 05.11](#)).
- Variations quantitatives des sécrétions normales (ex. : pic d'immunoglobulines monoclonales dans le myélome).
- Apparition de substances nouvelles, soit par dérégulation d'une synthèse de protéines de type fœtal (ex : alpha fœtoprotéine, antigène carcino-embryonnaire = ACE), soit par sécrétion inappropriée d'une hormone (ex. : sécrétion d'ACTH par certains carcinomes à petites cellules du poumon). Ces substances, considérées comme des marqueurs tumoraux, peuvent être dosées dans le sérum lorsqu'elles sont sécrétées ou identifiées in situ par immuno-histochimie.

► Membrane

La membrane joue un rôle crucial dans les échanges entre les cellules et les interactions avec le milieu extra-cellulaire.

Aspects morphologiques

Les modifications morphologiques ne sont visibles qu'en microscopie électronique : irrégularités, microvillosités, bulles, projections, modifications des systèmes de jonction. Elles ne sont pas prises en compte pour le diagnostic de cancer en routine.

Il existe des modifications des protéines de surface, et notamment des molécules d'adhérence, qui sont impliquées dans les interactions intercellulaires et cellule-matrice extra-cellulaire.

Aspects fonctionnels

- Anomalies des récepteurs membranaires : augmentation de nombre et perte de régulation.
- Modifications des enzymes membranaires : augmentation des enzymes protéolytiques (protéases, glycosidases) favorisant la dégradation de la substance intercellulaire.
- Modifications des antigènes de membrane :

altération ou perte des antigènes normaux (Ag d'espèces, d'organes ou de tissus),

apparition de néoantigènes : ré-expression d'antigènes embryonnaires : alpha fœtoprotéine, antigène carcinoembryonnaire,

expression anormale d'antigène de différenciation, d'Ag associés aux virus (ex : protéine latente de membrane du virus d'Epstein-Barr virus ; antigènes viraux EBNA1, LMP1 et LMP2 dans le lymphome de Hodgkin).

- Modifications de la perméabilité membranaire : l'augmentation de perméabilité pour différents cations (Ca^{++} et Mg^{++}) joue un rôle dans plusieurs fonctions cellulaires, en particulier la prolifération.

► Stroma tumoral

Le stroma tumoral est caractérisé par tout ce qui est présent au sein d'une tumeur et n'est pas une cellule tumorale. Le stroma comprend donc notamment le tissu conjonctif, les vaisseaux et les leucocytes. Le stroma sert de charpente à la tumeur et assure ses apports nutritifs. Il est sous la dépendance du tissu tumoral dont les cellules peuvent, par exemple, élaborer des substances qui vont favoriser la pousse des vaisseaux. Il est d'usage de réserver le terme de stroma au support conjonctif des tumeurs malignes et de ne pratiquement pas l'utiliser dans le cas des tumeurs bénignes, mais rien ne s'y opposerait conceptuellement.

C'est dans les carcinomes invasifs que le stroma est le plus nettement individualisé. Il y a cependant un stroma dans toutes les autres tumeurs solides, constitué au minimum des vaisseaux et d'une matrice extra-cellulaire d'abondance variable.

Les variations morphologiques du stroma sont multiples, certaines d'entre elles sont caractéristiques d'un type tumoral donné et auront donc une valeur sémiologique pour le diagnostic du type tumoral ([figure 05.12](#)).

► Variations quantitatives

Certains carcinomes très différenciés ont un stroma qui peut être exactement proportionné à la prolifération épithéliale. Dans les tumeurs endocriniennes, le stroma comporte souvent des capillaires sinusoides semblables à ceux d'une glande endocrine normale (stroma adaptatif).

Plus souvent, le stroma est disproportionné par rapport à la prolifération épithéliale :

- lorsqu'il est relativement peu abondant, la tumeur sera molle, souvent nécrosée, semblable macroscopiquement à du tissu cérébral. C'est un cancer que l'on caractérisera macroscopiquement d'« encéphaloïde » ;
- à l'inverse, lorsqu'il est très abondant, riche en fibres collagènes, la tumeur

sera dure et rétractée, c'est le squirrhe. Cette rétraction, comparable à celle de certaines cicatrices pathologiques, est liée à la présence de nombreux myofibroblastes.

► Variations qualitatives

Le tissu conjonctif du stroma possède certaines propriétés réactionnelles du tissu conjonctif normal. Il peut s'y produire une réaction inflammatoire. Celle-ci surviendra, par exemple, lors de la destruction du tissu tumoral par une irradiation. La nécrose des cellules tumorales déclenche une réaction exsudative. Il peut même se produire une réaction à corps étrangers autour de squames de kératine élaborées par la tumeur. Dans certaines tumeurs, la réaction inflammatoire du stroma est une réaction tuberculoïde.

Quelques tumeurs ont un stroma riche en cellules lymphocytaires ou plasmocytaires, ce qui peut être la manifestation d'une réaction immunitaire (ex. séminome testiculaire, thymome type B1, carcinome lympho-épithélial). Cet aspect va parfois de pair avec un pronostic meilleur.

► Cancer et angiogenèse

La néovascularisation issue de l'angiogenèse tumorale présente un état d'activation cellulaire maximum pour une efficacité de perfusion médiocre. Elle est très hétérogène en densité, par sa maturation phénotypique d'une zone tumorale à l'autre et d'une tumeur à l'autre.

Une tumeur ne peut pas croître au-delà de 1 à 2 mm sans l'aide d'une riche vascularisation sanguine. Les rapports entre le tissu tumoral proprement dit et sa vascularisation sont donc critiques dans l'histoire naturelle de chaque cancer.

La vasculogenèse est une prolifération vasculaire due à la différenciation de cellules précurseurs, communes aux lignées sanguines, en cellules endothéliales qui se répandent, s'associent et établissent un réseau vasculaire. Ce terme est très majoritairement réservé aux étapes correspondantes de l'embryogenèse.

L'angiogenèse est une prolifération vasculaire due au bourgeonnement vasculaire à partir de vaisseaux préexistants, puis à l'installation d'un réseau et à sa différenciation en différents secteurs fonctionnels. Ce processus implique le recrutement et la différenciation de cellules péricyaires et de cellules musculaires lisses, qui concourent à stabiliser le nouveau réseau et à lui donner une efficacité fonctionnelle. L'angiogenèse est souvent liée aux processus inflammatoires ou tumoraux.

► Vascularisation en périphérie des tumeurs

Dans la zone périphérique d'invasion tumorale, la prolifération des cellules endothéliales est active et elle produit de nouveaux vaisseaux souvent anormaux. La prolifération vasculaire est particulièrement vigoureuse et l'index de prolifération des cellules endothéliales est 50 à 200 fois plus élevé que pour les mêmes cellules des tissus normaux.

Les vaisseaux créés au sein de la tumeur sont anormaux. Ce sont des canaux à paroi mince plutôt de type veinulaire, irrégulièrement anastomosés avec de nombreux culs-de-sac. Ils ont tendance à former des *shunts artério-veineux*. *La bordure endothéliale est incomplète (sauf dans les tumeurs cérébrales primitives), la membrane basale est souvent absente, les cellules satellites (péricytes et cellules musculaires lisses) raréfiées. Il n'y a pas d'innervation et de nombreux espaces vasculaires sont bordés directement par les cellules tumorales.*

Ces néo-vaisseaux ne sont généralement que peu contrôlables par les mécanismes locaux habituels (mécanisme nerveux et système des cytokines) que l'on observe par exemple au cours de l'inflammation. L'efficacité de perfusion est médiocre. Les courts-circuits artério-veineux s'opposent à une perfusion capillaire efficace. Le régime liquidien est chaotique avec des inversions de flux et une stase selon une période de 2–3 min. Le drainage des fluides interstitiels est souvent déficient en liaison avec l'excès de perméabilité et l'absence de drainage lymphatique fonctionnel. Enfin, cette vascularisation est très inégalement répartie en densité d'un

secteur à un autre de la tumeur.

Dans la zone périphérique d'invasion tumorale, on retrouve des taux élevés de facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), du facteur de croissance fibroblastique basique (FGFb), de la phosphorylase de la thymidine (TP). Tous ces facteurs sont induits par l'hypoxie.

► Vascularisation au centre des tumeurs

Au fil de la croissance tumorale, les marges s'incorporent dans le centre de la tumeur, mêlant néovascularisation et vascularisation d'origine de l'hôte. La densité de microcirculation devient 4 à 10 fois plus faible qu'au niveau des berges. Les cellules tumorales s'adaptent à l'hypoxie en activant la glycolyse anaérobie. Les cellules endothéliales activent la fabrication des molécules du stress hypoxique (VEGF, TP, complexe VEGF/récepteur du VEGF) et les inhibiteurs de l'apoptose (BCL-2). Quand le mécanisme anti-apoptotique endothélial défaille, les cellules tumorales sont en situation d'accès facile au compartiment intravasculaire.

► Immunité anti-tumorale

► Rôle du système immunitaire dans le contrôle tumoral

La réponse immune anti-tumorale joue un rôle majeur dans la défense de l'organisme contre les tumeurs. Elle fait intervenir :

- l'immunité innée, avec notamment des cellules cytotoxiques (ex : lymphocytes natural killer (NK), macrophages, neutrophiles), et des facteurs solubles (ex : interféron gamma), qui peuvent avoir des effets directs ou indirects (pro-inflammatoire ou anti-angiogénique). Ces cellules sont capables de détruire les cellules tumorales de façon non spécifique. Elles sont la première réponse immunitaire, rapide et immédiate, permettant d'orienter la réponse adaptative ;
- l'immunité adaptative, c'est-à-dire dépendante de la reconnaissance des antigènes produits par la tumeur. La plupart des cellules tumorales expriment des antigènes de spécificité et d'immunogénicité variable. La présentation de ces antigènes par les cellules de l'immunité innée permet l'activation d'une réponse spécifique et la mise en place de mécanismes effecteurs.

Les mécanismes effecteurs de la réponse immune anti-tumorale sont :

- la cytotoxicité directe par les lymphocytes NK, les lymphocytes T cytotoxiques (CD8), ou les cellules dendritiques IKDC (Interferon gamma producing killer dendritic cells) ;
- la cytotoxicité médiée par les anticorps, qui paraît notamment très utile en thérapeutique, avec l'utilisation d'ac monoclonaux spécifiques de certains antigènes exprimés par les tumeurs (CD20, EGFRs) ;
- la production de facteurs solubles capables de moduler la réponse inflammatoire locale et/ou l'angiogénèse, tel l'interféron gamma.

Les étapes clefs impliquées dans une réponse immune anti-tumorale efficace ont été décrites et illustrées par Chen et Mellman, constituant « le cycle de l'immunité contre le cancer » ([figure 05.13](#)).

Les antigènes tumoraux qui apparaissent pendant le processus d'oncogenèse sont capturés par les cellules dendritiques du microenvironnement tumoral. Suite à leur activation, ces cellules dendritiques migrent via les vaisseaux lymphatiques vers les ganglions lymphatiques qui drainent la tumeur. C'est dans ces ganglions qu'elles présentent les antigènes tumoraux aux lymphocytes T ; ce qui conduit à leur activation et à leur différenciation en lymphocytes T effecteurs. Ces lymphocytes T effecteurs quittent les ganglions lymphatiques via les vaisseaux lymphatiques efférents pour se retrouver dans la circulation sanguine, puis dans les vaisseaux sanguins irrigants les tumeurs. Ils peuvent ainsi infiltrer le lit tumoral au travers de multiples processus impliquant des interactions intriquées entre les lymphocytes T et les cellules endothéliales, puis migrent dans la tumeur par voie trans-endothéliale. Une fois que les lymphocytes T anti-tumoraux ont infiltré le lit tumoral, ils peuvent reconnaître et détruire les cellules tumorales, ce qui a pour conséquence le

relargage d'antigènes tumoraux supplémentaires et l'amplification de la réponse immunitaire. La lyse des cellules tumorales par les lymphocytes T anti-tumoraux met en jeu plusieurs mécanismes moléculaires, parmi lesquels :

- la libération de molécules cytotoxiques (perforine, granzyme, etc.) à partir de granules préformés ;
- l'activation des voies de signalisation en aval des récepteurs des molécules de la famille du TNF et notamment Fas et Trail.

La réponse immune anti-tumorale est probablement responsable du contrôle de la croissance tumorale dans une grande majorité de tumeurs, en particulier lors de la phase initiale de tumorigenèse.

Cependant, sous l'effet des mutations génétiques liées à l'instabilité génomique, et des modifications épigénétiques de l'ADN et des histones, les cellules tumorales, dont l'origine est monoclonale, se diversifient en sous-populations différentes selon leur capacité invasive, leur tendance à générer des métastases, leur sensibilité ou leur résistance au traitement, mais aussi dans leur capacité à induire une réponse immunitaire et leur sensibilité à cette réponse.

L'immunosurveillance peut moduler (« éditer ») l'immunogénicité des tumeurs en supprimant sélectivement les cellules exprimant fortement les antigènes reconnus par les lymphocytes T et de ce fait les plus sensibles à la réponse immunitaire, et en sélectionnant les clones cellulaires les plus résistants à l'immunosurveillance.

Les relations complexes entre l'immunosurveillance et l'échappement des cellules tumorales à la destruction médiée par le système immunitaire peuvent aboutir à trois scénarios constituant les 3 « E » de l'immunosurveillance : Élimination – Équilibre – Échappement.

La première phase est celle de l'élimination des cellules tumorales. Cette destruction survient généralement à un stade précoce de l'oncogenèse, avant que la tumeur ne soit détectable cliniquement. Parmi les exemples classiques de régression complète spontanée de tumeur primitive, on peut citer le « halo nevus » et le « burn out seminoma ». La seconde phase est l'instauration d'un équilibre entre le renouvellement des cellules tumorales et leur élimination par le système immunitaire. Cette étape peut se prolonger pendant plusieurs années de latence, durant lesquelles la tumeur peut être contrôlée et maintenue à son site d'origine. Mais cet équilibre peut être aboli par une évolution des clones cellulaires du fait de la plasticité de leur génome, conférant une résistance progressive envers l'action suppressive du système immunitaire ou par une défaillance des mécanismes d'immunosurveillance.

La troisième phase est représentée par l'échappement des cellules tumorales qui s'évadent du contrôle de l'immunosurveillance, se multiplient et envahissent les tissus environnants ou disséminent à distance. Cette étape induit un climat d'immunotolérance favorable à la croissance tumorale. La tumorigenèse est alors enclenchée, et la tumeur devient détectable et symptomatique cliniquement.

Échappement des tumeurs à la réponse immune

Les mécanismes d'échappement des tumeurs concernent à la fois la réponse immune innée et adaptative. Il peut s'agir :

- d'une immuno-sélection : sélection au cours du temps des sous-clones tumoraux ayant acquis des mécanismes d'échappement à la réponse immune. Ces sous-clones sont généralement sélectionnés en raison de la diminution de l'expression de cibles ou l'augmentation de l'expression d'inhibiteurs ;
- d'une immuno-subversion (induction d'une tolérance spécifique) mettant en jeu des phénomènes plus complexes de coopération intercellulaire.

Composition cellulaire d'une tumeur

Le tissu tumoral est constitué :

- de cellules tumorales : cellules prolifératives anormales ;
- d'un tissu de soutien (= stroma tumoral) fait de cellules et de substance extracellulaire dans laquelle est située la vascularisation tumorale. Les cellules du

stroma ne contiennent pas les anomalies génétiques des cellules tumorales.

► Types histologiques des tumeurs

Les différentes composantes de chaque tumeur (cellules tumorales et stroma) peuvent présenter des aspects morphologiques particuliers qui peuvent être regroupés par types histologiques. Les tumeurs sont ainsi classées en fonction de critères histologiques communs, définis par les classifications internationales, éditées par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), et remises à jour régulièrement. La reconnaissance de ces critères et le classement de la tumeur dans le type adéquat sont la base du diagnostic anatomopathologique de toute tumeur.

En pratique, les tumeurs sont classées en fonction de l'organe dont elles dérivent (ex. : sein, foie, rein, os) ([figure 05.14](#)), puis en fonction de leur type histologique. Le type histologique correspond à la cellule normale dont la tumeur semble dériver.

Au sein d'un même organe, les différents types histologiques de tumeur peuvent avoir une évolutivité particulière, un mode d'extension préférentiel et une réponse variable suivant les traitements. Les traitements sont donc adaptés en fonction du type histologique de chaque tumeur. Ainsi, bien que dans certains organes un type de tumeur soit nettement prépondérant (ex. : les adénocarcinomes représentent 95 % des tumeurs malignes du sein), un autre type histologique de tumeur (ex. : un lymphome ou un angiosarcome) peut s'y développer et nécessitera un traitement radicalement différent. De plus, certains types de tumeurs peuvent être héréditairement transmissibles et justifier une enquête génétique, d'autres sont des maladies professionnelles (ex. : exposition à l'amiante et mésothéliome).

► Différenciation tumorale

Le tissu tumoral tend à reproduire la structure et la fonction d'un tissu normal :

- soit le plus souvent, l'aspect du tissu dont les cellules tumorales sont originaires ;
- soit plus rarement un tissu différent : la tumeur est dite métaplasique.

Exemple : l'épithélium bronchique est bordé d'un épithélium cylindrique cilié. Les tumeurs bronchiques peuvent être des tumeurs à différenciation glandulaire ou des tumeurs à différenciation malpighienne lorsqu'elles surviennent sur une métaplasie malpighienne de l'épithélium bronchique.

La différenciation d'une tumeur est sa tendance à ressembler à un tissu normal ou embryonnaire. La tumeur est dite :

- bien différenciée, lorsqu'elle ressemble nettement et de façon homogène au tissu normal ;
- peu ou modérément différenciée lorsque la ressemblance est lointaine ou focale ;
- indifférenciée, ou anaplasique (ex. : carcinome indifférencié défini comme une tumeur à différenciation épithéliale dont il est impossible de préciser la différenciation glandulaire ou malpighienne) ([figure 05.15](#)).

► Tumeurs bénignes et malignes

Contrairement aux tumeurs bénignes, les tumeurs malignes aboutissent spontanément à la mort du patient. Cette distinction importante sur le plan évolutif est fortement corrélée à des critères macroscopiques et histologiques.

► Tumeurs bénignes

Caractères évolutifs

Les tumeurs bénignes se développent localement et restent cantonnées au tissu dans lequel elles ont pris naissance. Leur croissance est lente. Toutefois, elles peuvent atteindre un volume et un poids importants. Elles ne récidivent pas après ablation chirurgicale, à condition que l'exérèse soit complète. Ces tumeurs ne

métastasent jamais. Leur évolution est généralement favorable. Toutefois, dans certains cas, elles peuvent être la cause de complications graves voire mortelles, en raison de leur siège ou de désordres métaboliques.

Exemples :

- un méningiome du trou occipital, situé dans un orifice non expansible, peut avoir une évolution mortelle en provoquant un engagement du tronc cérébral à travers l'orifice occipital ;
- un adénome parathyroïdien est responsable d'une hyperparathyroïdie et par conséquent d'une hypercalcémie parfois dangereuse.

Caractères macroscopiques

Il s'agit de tumeurs circonscrites, bien limitées, nettement séparées des tissus avoisinants, parfois même entourées par une capsule (coque faite de tissu conjonctif). Cette limitation explique la facilité de l'exérèse chirurgicale et la possibilité d'une exérèse limitée à la seule tumeur (ex. : adénofibrome du sein, léiomyome de l'utérus).

Caractères histologiques

Le tissu tumoral reproduit de très près la structure du tissu initial (tumeur bien différenciée). Les cellules ont une morphologie normale et ne présentent aucun caractère de malignité ([figure 05.16](#)).

Il n'y a pas d'envahissement des tissus voisins. Les tumeurs bénignes refoulent sans les détruire les tissus sains de voisinage : elles sont expansives (ex. : adénome du foie).

Tumeurs malignes

Les caractères des tumeurs malignes ou cancers s'opposent point par point à ceux des tumeurs bénignes ([tableau 05.05](#)).

Caractères évolutifs

Les tumeurs malignes ont habituellement une croissance rapide. Elles donnent naissance à une dissémination tumorale à distance (surtout par voie lymphatique et sanguine) avec éclosion et développement de tumeurs secondaires dans d'autres viscères : les métastases. Les tumeurs malignes ont tendance à récidiver après éradication locale. L'évolution, en l'absence de traitement, se fait spontanément vers la mort.

Caractères macroscopiques

Les tumeurs malignes sont mal limitées, non encapsulées ; elles détruisent et envahissent l'organe dans lequel elles ont pris naissance, ainsi que les organes de voisinage. Leurs contours sont irréguliers. Les foyers de nécrose et d'hémorragie sont habituels.

Caractères histologiques

Les cellules tumorales malignes présentent habituellement des caractères anormaux (caractères cytologiques de malignité). Le tissu tumoral est plus ou moins différencié. Il « caricature » le tissu normal orthologue.

Limites de la distinction bénin/malin

Les caractères opposant les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes constituent un schéma valable dans la plupart des cas. Toutefois, il est des cas où les critères morphologiques ne correspondent pas à l'évolution.

Les critères macroscopiques et microscopiques d'une tumeur ne permettent parfois pas d'en affirmer la nature bénigne ou maligne (ex. : tumeurs endocrines bien

différenciées). Dans certains cas, cette nature maligne ne peut être affirmée que par la survenue de métastases (ex. : phéochromocytome).

Continuum entre certaines tumeurs bénignes et tumeurs malignes

Ce continuum appelé « progression tumorale » correspond à l'acquisition progressive par la tumeur bénigne d'un phénotype de malignité, d'anomalies chromosomiques et géniques en nombre croissant. L'inverse est impossible. Un exemple très fréquent est celui des adénomes coliques (bénins) qui peuvent se transformer en adénocarcinomes (malins). D'autres exemples incluent les tumeurs urothéliales papillaires, les astrocytomes, les tumeurs papillaires du rein.

Tumeurs d'agressivité locale

De rares tumeurs bénignes ont une forte tendance à l'envahissement local et la récurrence, en raison des difficultés de l'exérèse, comme par exemple la tumeur desmoïde ou fibromatose agressive.

Tumeurs à malignité locale

Tumeurs dont les caractères histologiques et macroscopiques sont malins mais dont l'agressivité est locale. Le pronostic est plus favorable que ne le laisserait supposer le caractère infiltrant de la tumeur (ex : carcinome basocellulaire de la peau).

► Nomenclature des tumeurs

L'examen anatomopathologique d'une tumeur a pour objectif d'établir le type, le grade histologique et le stade (c'est-à-dire l'extension) et d'évaluer le pronostic ; ce qui contribue à déterminer le traitement le plus approprié pour le patient.

La nomenclature des tumeurs suit une terminologie précise ([tableaux 05.06](#), [05.07](#), [05.08](#), [05.09](#), [05.10](#) et [05.11](#)). Un nom de tumeur se compose généralement d'une racine et d'un suffixe, et peut être associé à un adjectif. La racine définit la différenciation (*adéno-* désigne une tumeur glandulaire, *rhabdomyo-* une tumeur musculaire striée, *leiomyo-* une tumeur musculaire lisse).

Le suffixe **ome** est utilisé pour nommer les tumeurs bénignes (**adénome**, **rhabdomyome**, **leiomyome**).

Il existe cependant des exceptions (ex : les lymphomes et les mélanomes sont des tumeurs malignes) :

- granulome (réaction inflammatoire riche en macrophages), tuberculome (masse pseudotumorale de la tuberculose pulmonaire), mycétome (masse pseudotumorale formée de filaments mycéliens) et botriomycome (bourgeon hyperplasique) ne sont pas des lésions tumorales ;
- -matose désigne la présence de tumeurs multiples ou diffuses (angiomatose, leiomyomatose, adénomatoses) ;
- carcinome désigne une tumeur maligne épithéliale (ex : adénocarcinome) ;
- sarcome désigne une tumeur maligne conjonctive (ex : rhabdomyosarcome) ;
- blastome désigne une tumeur embryonnaire (ex : néphroblastome ou neuroblastome).

► Stade et grade des tumeurs

La classification des tumeurs en fonction de l'organe d'origine et de leur type histologique fournit des informations importantes pour évaluer leur pronostic. Toutefois, d'autres paramètres permettent de préciser le potentiel évolutif. Il s'agit du degré de différenciation (grade) et du degré d'extension (stade) de la tumeur, ainsi que dans certains cas de marqueurs moléculaires.

► Grade

Le grade d'un cancer se fonde sur des critères histologiques tels le degré de différenciation tumorale, l'activité mitotique, le degré d'atypies cyto-nucléaires et/ou l'extension de la nécrose. Il est défini différemment pour chaque type de tumeur ([figure 05.17](#)).

Exemple : le score de Scarff-Bloom-Richardson des adénocarcinomes mammaires ([tableau 05.12](#)) prend en compte trois variables : la différenciation glandulaire, les atypies cyto-nucléaires et le nombre de mitoses (comptées sur 10 champs au fort grossissement).

► Stade

La notion de stade et la classification TNM sont traités dans le chapitre 6.

► Méthodes diagnostiques des tumeurs

L'étude anatomopathologique a pour but de préciser :

- le type histologique de la tumeur ;
- son agressivité potentielle ;
- son pronostic ;
- sa capacité à répondre à des traitements de plus en plus spécifiques.

► Diagnostic morphologique

Après un examen macroscopique attentif permettant de prélever les zones d'intérêt de la prolifération tumorale, la première étape de l'analyse histologique d'une tumeur est l'étape diagnostique. Le diagnostic cyto- ou histologique nécessite de disposer d'échantillons de bonne qualité, relativement abondants et représentatifs de la tumeur et n'ayant pas subi d'altérations pendant leur prélèvement ou leur transport. Les différents modes de prélèvements sont détaillés dans le chapitre 1.

La macroscopie est également cruciale pour déterminer la qualité de l'exérèse d'une tumeur et la présence éventuelle de dissémination dans les tissus non tumoraux (notamment les ganglions lymphatiques).

Examen des coupes histologiques

Les différents prélèvements tumoraux sont examinés dans un premier temps par une coloration standard HE (hémateine/éosine), constituant la base du diagnostic anatomopathologique (typage histologique, grade, stade, limites).

De nombreuses techniques complémentaires, morphologiques ou non, peuvent être utilisées pour confirmer ou préciser le diagnostic. D'autres colorations permettant la mise en évidence des particularités des cellules tumorales (ex. : mucosécrétion avec le bleu Alcian) ou du stroma (ex. : trame réticulinique avec le Gordon-Sweet) sont souvent utiles au diagnostic.

Immunohistochimie

L'immunohistochimie avec des anticorps mono-ou polyclonaux est fréquemment utilisée en pathologie tumorale. L'utilisation de combinaisons d'anticorps dont le choix est orienté par l'étude histologique permet de préciser dans la plupart des cas le type histologique de la tumeur, l'origine primitive des métastases et également la sensibilité à un traitement.

Des anticorps permettent de déterminer la nature des filaments intermédiaires du cytosquelette des cellules. Ces filaments ont une répartition spécifique au sein des grands types de cellules : filaments de cytokératine dans les cellules épithéliales, filaments de desmine dans les cellules musculaires, neurofilaments dans les cellules nerveuses. Ainsi un carcinome est habituellement cytokératine positif (cocktail AE1/AE3) alors qu'un lymphome ne l'est pas.

Les marqueurs de surface sont aussi spécifiques de types cellulaires : antigène CD20 ou CD79a (lymphocyte B), antigène épithélial de membrane (cellules

épithéliales), *Neural Cell Adhesion Molecule (NCAM)* (cellules nerveuses et neuroendocrines), etc.

Des marqueurs cytoplasmiques correspondant à des produits de sécrétion ou des molécules fonctionnelles sont aussi exploités : mucines (adénocarcinomes), chromogranine A et synaptophysine (cellules neuroendocrines), HMB45 et Melan A (mélanocytes), thyroglobuline (thyroïde) ([figure 05.18](#)).

Les marqueurs pronostiques seront abordés dans le chapitre 9.

Des anticorps dirigés contre des molécules ayant une valeur pronostique ou thérapeutique sont de plus en plus utilisés. Ainsi, la quantification des récepteurs hormonaux dans les noyaux des cellules tumorales de l'adénocarcinome du sein renseigne sur les effets potentiels d'un traitement anti-hormonal ([figure 05.19](#)). La surexpression des protéines ALK, ROS1 ou BRAFV600E donne lieu à un traitement par inhibiteurs spécifiques dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules ([figure 05.19](#)).

Pathologie moléculaire

Les techniques de pathologie moléculaire sont utilisées pour mettre en évidence des altérations moléculaires survenues dans les cellules tumorales. Elles peuvent être réalisées sur coupe histologique (ex : hybridation *in situ*) ou après extraction de l'un des constituants moléculaires du tissu. Les analyses de pathologie moléculaire peuvent être effectuées sur des prélèvements fixés au formol tamponné et inclus en paraffine. L'évaluation histologique préalable de la nature du tissu analysé et de sa richesse en cellules tumorales est indispensable.

Les techniques de pathologie moléculaire ont une valeur diagnostique et pronostique dans certaines tumeurs malignes, et peuvent également aider à prévoir la réponse à une thérapie ciblée (théranostique), à dépister la maladie résiduelle après traitement ou à diagnostiquer une prédisposition héréditaire à développer un cancer.

Les altérations génétiques apparaissent successivement au cours de la croissance d'une tumeur. Certaines de ces anomalies sont récurrentes, c'est-à-dire que le même type d'anomalie survient avec une fréquence élevée dans un type de tumeur donné.

Réarrangements chromosomiques

Ces anomalies sont assez fréquentes dans les lymphomes et les sarcomes. Ils peuvent aider au typage des lymphomes (ex : t(14 ;18) des lymphomes folliculaires, t(8 ;14) des lymphomes de Burkitt, t(2 ;5) des lymphomes anaplasiques), des sarcomes (ex. : t(X ;18) des synoviosarcomes) ou des tumeurs pédiatriques ([figure 05.20](#)).

Autres altérations chromosomiques

Il peut s'agir d'anomalies de nombre (ex. : hyperploïdie, aneuploïdie), ou de structure (ex. : l'isochromosome 17q dans les médulloblastomes). Dans les tumeurs à un stade avancé, ces altérations peuvent être très complexes, et différentes d'une cellule à l'autre (sous-clones).

Amplifications géniques

Elles peuvent avoir une valeur pronostique (ex. : mauvais pronostic des neuroblastomes ayant une amplification de CMYC). Elles sont également parfois utiles pour prédire la sensibilité à une thérapie ciblée (ex. : HER2 dans des carcinomes mammaires ou gastriques).

L'instabilité génétique

Dans les adénocarcinomes colorectaux, l'instabilité génétique a été opposée à l'instabilité chromosomique. Elle est liée à un défaut de réparation de l'ADN, qui peut être d'origine héréditaire (syndrome de Lynch) ou acquis (formes sporadiques).

Mutations d'un gène

Elles peuvent être assez spécifiques d'une tumeur (ex : gène *KIT* pour les tumeurs stromales digestives).

Clonalité d'une tumeur

Elle peut être établie par la mise en évidence du réarrangement clonal des gènes codant pour les immunoglobulines ou pour le récepteur de cellules T (pour les lymphomes) ou par la mise en évidence d'une inactivation clonale du chromosome X (chez les femmes).

Stratégie diagnostique

L'objectif de la prise en charge médicale d'un patient cancéreux est de le traiter le mieux possible, et au moindre coût. Dans la grande majorité des cas, un diagnostic anatomopathologique, avec au minimum un typage de la tumeur, est nécessaire avant le traitement. Toutefois, ceci nécessite le plus souvent un geste invasif qu'il faut mettre en balance avec les risques et l'intérêt pour le patient. Ainsi, chez un patient cirrhotique présentant de volumineux nodules hépatiques et une élévation importante du taux sérique d'alphafoetoprotéine, le diagnostic de carcinome hépatocellulaire est pratiquement certain, et le désagrément et le risque d'une biopsie de confirmation histologique ne sont pas compensés par le bénéfice escompté pour le patient.

Types de prélèvements

Le choix du type de prélèvement est discuté en fonction notamment du patient (état général, antécédents, urgence, souhaits), des hypothèses diagnostiques et des possibilités thérapeutiques.

Prélèvements cytologiques

Par exemple : frottis de lésions cutanéomuqueuses, aspirations bronchiques, cytoponction d'organes profonds. Ils sont les moins invasifs.

Bien que les informations qu'ils apportent soient souvent incomplètes, elles peuvent être rapidement obtenues, et sont souvent utiles pour déterminer le geste le plus approprié pour la suite de la démarche diagnostique (biopsie, chirurgie, chimiothérapie première). Elles sont parfois suffisantes pour décider de la thérapeutique.

Biopsies par voies endoscopiques

Elles sont assez peu invasives et permettent souvent un diagnostic (ex. : typage d'une tumeur bronchique, gastrique ou colique). Le résultat est fiable et l'ensemble du traitement peut être fondé dessus (ex. : lymphome gastrique, carcinome bronchique à petites cellules, adénocarcinome colique).

Biopsies d'organes profonds

Elles constituent une alternative pour les organes pleins (ex. : nodule hépatique ou pancréatique).

Prélèvements chirurgicaux

Ils sont les plus invasifs. Il faut toutefois encore distinguer les prélèvements à visée uniquement diagnostique qui peuvent être de petite taille (ex. : biopsie ganglionnaire ou médiastinale) et les résections à but thérapeutique. Ce sont ces derniers prélèvements qui fourniront le plus d'informations (ex. : le stade d'un adénocarcinome colique dans une iléo-colectomie).

Collaboration au sein de l'équipe médicale

Le médecin qui prescrit ou effectue un prélèvement en vue d'un examen anatomopathologique doit toujours garder à l'esprit que celui-ci doit permettre de

faire un diagnostic. Ce prélèvement doit donc être :

- aussi représentatif que possible de la tumeur ;
- acheminé dans les conditions appropriées, c'est-à-dire soit dans du formol tamponné si ce médecin est certain qu'un fragment tumoral frais ne sera pas nécessaire, soit à l'état frais (transport en moins de 30 min et en atmosphère humide) ;
- associé à des informations cliniques qui permettront au pathologiste de le redistribuer pour des techniques appropriées (ex. : biologie moléculaire, caryotype).

En cas de doute, il est souvent utile de discuter avec le pathologiste concerné avant d'effectuer le prélèvement.

Après avoir fait une synthèse des lésions macro- et microscopiques et, le cas échéant, des altérations moléculaires, le pathologiste confronte ses conclusions avec les données cliniques, radiologiques et biologiques afin d'établir un diagnostic définitif.



L'essentiel à retenir

Définition, composition et classification des tumeurs

- Une tumeur, ou néoplasme, est une masse tissulaire résultant d'une prolifération cellulaire excessive, reproduisant plus ou moins fidèlement un tissu normal ou embryonnaire, et ayant tendance à persister ou croître spontanément. Une tumeur peut être plus ou moins bien différenciée, selon qu'elle ressemble ou non au tissu d'origine.
- Tout cancer est constitué de cellules tumorales (cellules proliférantes anormales) et du stroma qui correspond à l'ensemble des cellules non tumorales présentes en son sein. Les cellules du stroma ne contiennent pas les anomalies génétiques des cellules tumorales.
- Les tumeurs sont classées en fonction de l'organe où elles se développent initialement (= « primitif ») et du type histologique, c'est-à-dire du tissu qu'elles tendent à reproduire. L'examen anatomopathologique doit également évaluer le potentiel évolutif d'une tumeur et notamment, pour les tumeurs malignes, le stade et le grade.
- La classification et la caractérisation des tumeurs nécessitent, dans la majorité des cas, l'examen d'un prélèvement tissulaire biopsique ou chirurgical. Le diagnostic est alors réalisé sur des coupes histologiques colorées à l'HES, complétées si besoin par des techniques complémentaires histologiques (colorations « spéciales », immunohistochimie, hybridation in situ), ou moléculaires réalisées sur l'ADN génomique ou complémentaire.
- La stratégie diagnostique, c'est-à-dire le choix du prélèvement et des techniques les plus appropriées à la situation du patient nécessitent de bien connaître les avantages et les limites de chaque méthode. Une interaction directe entre les médecins ou chirurgiens ayant en charge le patient et le médecin pathologiste réalisant le diagnostic est nécessaire pour le choix de la stratégie diagnostique et du projet thérapeutique.
- La très grande majorité des cancers résulte des effets cumulés d'altérations survenues successivement sur l'ADN des cellules tumorales. Ces altérations sont responsables de la prolifération et l'accumulation de cellules d'origine monoclonale ou oligoclonale, puis du développement de sous-clones.
- Les trois principales familles de gènes impliqués dans la cancérogenèse sont les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeur et les gènes responsables du maintien de l'intégrité du matériel génétique.
- Les altérations responsables de la dérégulation de l'expression ou de la fonction de ces trois grandes familles de gènes peuvent être des anomalies chromosomiques, génétiques ou épigénétiques.
- Les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur sont le plus souvent impliqués dans la régulation des grandes fonctions cellulaires, et notamment le

cycle cellulaire, l'apoptose et la signalisation intracellulaire.

- Les facteurs de risque de développement des cancers sont héréditaires (monogéniques ou familiaux) ou environnementaux (virus, radiation, toxique).
- Les interactions entre la tumeur et son hôte (le patient), en particulier l'angiogenèse et la réponse immune, constituent des modes de régulation majeurs de la croissance tumorale.



[Plan](#)

[Contact](#)

[Mention légales](#)

[Politique de confidentialité](#)

SFP : Service de Pathologie, Hôpital de Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94275 Le Kremlin Bicêtre - Tél: +33 (0)1 45 21 78 72 - 06 67 35 35 81



6. Histoire naturelle du cancer

CoPath

[Retour à l'espace CoPath](#)

Pathologie générale (DFGSM)

Introduction

1. Moyens et objectifs de l'anatomie pathologique en médecine

2. Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes

3. Réaction inflammatoire - Inflammations

4. Pathologie vasculaire et troubles circulatoires

5. Généralités sur les tumeurs
Cellule et tissu cancéreux

6. Histoire naturelle du cancer

7. Tumeurs épithéliales

8. Tumeurs non épithéliales

9. Pronostic et marqueurs
théranostiques du cancer

10. En route vers le deuxième
cycle des études médicales

▶ Chapitre 6. Histoire naturelle du cancer

Auteur : Arnaud Uguen

Plan du chapitre

- Un processus multi-étapes
- Avant le cancer : états précancéreux et phase initiale du cancer
- Invasion locale du cancer
- Extension à distance du cancer : dissémination métastatique
- Régression du cancer
- Classification pTNM

Pré-requis

Connaissance du chapitre 5 « Généralités sur les tumeurs. Cellule et tissu cancéreux. »

Objectifs

- Connaître et savoir décrire les principales phases de l'histoire naturelle du cancer.
- Connaître les mécanismes qui conditionnent la poursuite de la progression/la régression du cancer.
- Connaître le principe de la classification pTNM.

▶ Un processus multi-étapes

L'histoire naturelle d'un cancer peut être divisée en plusieurs phases :

- une phase d'états précancéreux, en amont de toute infiltration tissulaire ;
- une phase d'infiltration locale pour former une tumeur primitive ;
- une phase de dissémination à distance métastatique ;
- parfois, une régression d'une ou plusieurs tumeurs.

Un cancer dérive d'une cellule cancéreuse ayant acquis, tel qu'évoqué au chapitre précédent, des capacités de division cellulaire accrues résultant d'un déséquilibre en faveur des mécanismes pro-tumoraux oncogéniques par rapport aux mécanismes suppresseurs de tumeurs. Ce déséquilibre est le résultat d'un processus multi-étapes d'amont (on parlera de « séquence oncogénique ») avec acquisition d'altérations moléculaires successives, certaines préexistantes chez l'hôte, d'autres sous l'influence de facteurs cancérigènes, conférant aux cellules des capacités accrues de multiplication et de survie dans le tissu. Il se produit ainsi à partir d'une cellule cancéreuse une expansion clonale qui se poursuit tout au long de la progression du cancer, avec l'émergence de sous-clones. Au fil des divisions, la cellule acquiert de nouvelles altérations de l'ADN, dont la majorité sont sans effet

(bystander), mais certaines sont incompatibles avec la survie cellulaire, ou au contraire favorisent la progression tumorale (driver) avec émergence de nouveaux clones tumoraux. La progression du cancer est ainsi un processus continu de multiplication et de sélection de clones hétérogènes de cellules cancéreuses les plus adaptées à l'environnement tissulaire (Figure 06.01).

▶ Avant le cancer : états précancéreux et phase initiale du cancer

Il faut d'emblée distinguer parmi les états précancéreux les conditions précancéreuses et les lésions précancéreuses .

Une condition précancéreuse est un état clinique associé à un risque significativement accru de survenue de cancer et permet donc de déterminer une population à risque de développer un cancer donné. C'est par exemple le cas du tabagisme, de l'exposition professionnelle à un carcinogène (ex. : amiante) ou encore d'un syndrome de prédisposition génétique à un cancer donné.

La lésion précancéreuse correspond à une lésion histopathologique détectable associée à une fréquence accrue d'apparition d'un cancer.

Parmi les lésions précancéreuses (principalement identifiées dans les épithéliums), certaines sont qualifiées de dysplasies précancéreuses ou encore de néoplasies intra-épithéliales. Il s'agit de proliférations cellulaires ayant déjà accumulé certaines caractéristiques moléculaires et morphologiques des cellules cancéreuses, mais dont la multiplication reste cantonnée à l'épithélium, sans franchissement de la membrane basale. Ces lésions peuvent survenir en contexte d'inflammation chronique (ex. : gastrite à *Helicobacter pylori*), d'infection à virus oncogène (ex. : condylome à Human Papilloma Virus) ou au sein de tumeurs bénignes (ex. : adénomes coliques). Les cellules « dysplasiques » présentent ainsi des anomalies rappelant le cancer du point de vue architectural (augmentation de la densité cellulaire, diminution de la différenciation et anomalies de polarité cellulaire avec une désorganisation de l'épithélium) et du point de vue cytologique (nombre de mitoses augmenté traduisant une prolifération cellulaire accrue, augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique, anisocytose et anisocaryose). Selon l'importance de ces anomalies, on parlera de dysplasie (ou néoplasie intra-épithéliale) :

- de bas grade : anomalies peu marquées, avec un plus faible risque d'évolution vers le cancer ;
- de haut grade : anomalies marquées, avec un risque accru d'évolution vers le cancer ;
- à l'extrême, de lésions de « cancer in situ », en ce sens que les cellules ont des caractéristiques morphologiques de cellules cancéreuses mais que la prolifération ne franchit pas la membrane basale de l'épithélium (et n'infiltré donc pas les tissus sous-épithéliaux). On parle en général de "carcinome in situ" puisque la prolifération tumorale intra-épithéliale est le plus souvent constituée de cellules épithéliales.

Certaines lésions précancéreuses « non dysplasiques » ne sont pas associées à ces anomalies architecturales et cytologiques rappelant celles du cancer : ce sont par exemple les cicatrices de radiodermite, qui prédisposent à la survenue de carcinomes. Mais il existe également des lésions précancéreuses sans caractère dysplasique s'inscrivant clairement dans l'initiation d'une séquence oncogénique, en amont des lésions dysplasiques : c'est par exemple le cas d'une métaplasie glandulaire intestinale dans l'œsophage distal (endobrachyœsophage) qui peut faire le lit du développement ultérieur de lésions de dysplasie glandulaire de bas grade, puis de haut grade, puis d'un cancer de type adénocarcinome (séquence illustrée sur la [figure 06.02](#)).

endothélium marquant les cellules endothéliales en brun : noter les amas de cellules tumorales entourés d'endothélium (flèches).

Les lésions précancéreuses peuvent être suspectées sur des aspects cliniques ou faire l'objet de dépistage systématique, même en l'absence de lésion clinique évidente chez une population définie comme à risque. Elles seront alors diagnostiquées par un examen anatomopathologique ou cytologique sur les critères morphologiques évoqués précédemment, ce qui permet d'en faire le diagnostic et de

réaliser un traitement local préventif du cancer à un stade très précoce de l'histoire du cancer. En effet, à ce stade de lésions précancéreuses, le risque d'évolution métastatique qui fait la gravité de la maladie cancéreuse est nul, ce qui souligne l'intérêt de la reconnaissance et de la prise en charge précoce de ces lésions précancéreuses.

Remarque : le terme de dysplasie a également un deuxième sens en dehors des lésions précancéreuses pour désigner toute lésion résultant d'une anomalie de développement d'un tissu, organe ou partie de l'organisme.

Invasion locale du cancer

Les cellules qui prolifèrent forment une masse tumorale qui, d'initialement intra-épithéliale (on parle alors de carcinome *in situ*), va véritablement passer au stade de carcinome infiltrant en franchissant la membrane basale et en infiltrant le tissu conjonctif sous-jacent (cf. [Figure 06.02](#)).

Cette infiltration est permise par une modulation de l'expression des molécules d'adhérence inter-cellulaires, la sécrétion de protéases dégradant membrane basale et matrice extracellulaire et une migration des cellules tumorales grâce à la formation de pseudopodes par les cellules et orientée par divers facteurs chimiotactiques, cytokines, et facteurs de croissance et par la teneur en oxygène du tissu.

Les cellules tumorales progressent ainsi par destruction et remodelage de la matrice conjonctive (on parlera de stroma tumoral pour désigner le tissu de soutien de la prolifération cancéreuse) avec une progression qui peut être entravée ou facilitée en fonction des tissus rencontrés : plus aisée dans le conjonctif lâche, les capillaires, parois veineuses et espaces péri-nerveux qu'au contact des tissus squelettiques par exemple. Le cancer peut ainsi progresser localement de façon microscopique très à distance de la masse tumorale individualisée cliniquement ou macroscopiquement, et être alors à l'origine de récurrences locales en cas d'exérèse chirurgicale insuffisamment large.

L'infiltration tumorale occasionne des interactions entre les cellules cancéreuses et le système immunitaire, censé les éliminer. En effet, l'accumulation de mutations dans le génome des cellules cancéreuses, de natures et nombres variables d'une tumeur à une autre (on parlera de charge mutationnelle pour quantifier ces mutations), peut aboutir à la synthèse par les cellules cancéreuses de protéines anormales et identifiées comme telles par le système immunitaire dont le rôle est d'éliminer ces éléments cellulaires anormaux. L'infiltrat immunitaire au sein du stroma tumoral est variable d'un type de cancer à un autre en abondance, répartition et composition cellulaire. Néanmoins, il apparaît que la réaction immunitaire anti-tumorale a en commun d'être partiellement inhibée, prise à défaut, dans tous les cancers, la poursuite de la croissance tumorale étant le meilleur témoin de son incapacité à éliminer le cancer. Le maintien de cette immunomodulation, de cette anergie du système immunitaire par le cancer est un élément clé de la progression cancéreuse.

Les multiplications cellulaires successives entraînent une augmentation de volume de la tumeur cancéreuse dont la croissance et le maintien de la prolifération sont dépendants d'un approvisionnement suffisant en oxygène et en nutriments, et donc de la vascularisation de la tumeur. Pour assurer ces apports, les cellules cancéreuses favorisent une néo-angiogénèse, c'est-à-dire la formation de nouveaux capillaires dans le stroma tumoral, indispensables pour autoriser une croissance au-delà de 1 à 2 mm de tumeur. Ces nouveaux vaisseaux sont néanmoins de structure anormale, dilatés, fragiles et connectés entre eux de façon aléatoire, ce qui peut compromettre les apports et la survie de certaines cellules tumorales qui évoluent alors vers la nécrose.

La progression cancéreuse se poursuit avec infiltrations successives des différents constituants d'un organe, parfois jusqu'à traverser l'ensemble de l'épaisseur de l'organe et à atteindre par contiguïté des organes de voisinage ou une cavité telle qu'une cavité pleurale, péritonéale, méningée, articulaire avec ainsi un essaimage des cellules cancéreuses dans cette cavité. Cette progression occasionne également la rencontre des cellules cancéreuses avec des structures vasculaires, néo-vaisseaux ou vaisseaux de l'organe préexistants, favorisant ainsi le passage des cellules cancéreuses dans la circulation et leur essaimage à distance du foyer tumoral primitif.



► Extension à distance du cancer : dissémination métastatique

La migration des cellules tumorales dans les vaisseaux peut concerner des cellules isolées ou des amas cellulaires sous forme d'embolus tumoraux, dont certains pourront former une nouvelle tumeur à distance dite métastase ou tumeur secondaire (par opposition à la tumeur primitive) (cf. [figure 06.02](#)). Elle nécessite différentes étapes que toute cellule cancéreuse n'est pas capable d'enchaîner et est ainsi possible uniquement pour un faible nombre de cellules par rapport à l'ensemble des cellules constituant une tumeur. Pour former une métastase, une cellule doit en effet se détacher de la tumeur et envahir la matrice extra-cellulaire, migrer à travers la paroi vasculaire (intravasation), survivre dans la circulation, migrer à l'extérieur de la paroi vasculaire (extravasation) puis survivre et proliférer dans un nouvel organe.

Cette migration peut se produire au sein de la circulation lymphatique et conduira les cellules cancéreuses en premier lieu dans les ganglions lymphatiques de drainage de la région anatomique infiltrée où elles formeront des métastases ganglionnaires (en cas de survie, d'implantation et de poursuite de la prolifération cellulaire dans le ganglion).

La migration des cellules cancéreuses peut également concerner la circulation sanguine (d'emblée ou suite au déversement lymphatique dans la circulation générale) et ainsi occasionner la survenue de métastases dans des organes à distance. La localisation de ces métastases hématogènes sera fonction du mode drainage veineux de l'organe atteint par le cancer et du premier filtre capillaire d'aval que rencontreront les cellules cancéreuses ayant migré dans le sang : un drainage veineux de type cave (supérieur ou inférieur) favorisera les métastases pulmonaires, un drainage veineux de type porte (cancers digestifs) des métastases hépatiques et un drainage veineux de type pulmonaire (cancer pulmonaire) des métastases ubiquitaires par passage direct dans la grande circulation ([Figure 06.03](#)). Durant leur migration sanguine, les cellules tumorales, soumises à des contraintes environnementales majeures liées à la circulation, interagissent avec les éléments sanguins qui pourront avoir un rôle protecteur (ex. : plaquettes) ou d'élimination (ex. : leucocytes type cellules *Natural Killer NK* ou lymphocytes *T* cytotoxiques). *Au final, peu de cellules tumorales demeureront viables : sur les milliers de cellules tumorales circulantes, peu permettront le développement final de véritables métastases dans des organes distants. Les sites de prédilection des métastases varieront d'un type de cancer à un autre, l'implantation des cellules cancéreuses et leur survie n'étant pas strictement liées à un seul mécanisme mécanique d'embolie mais étant influencées par l'expression de molécules d'adhérence et de facteurs de croissance à la fois par les cellules tumorales et par les cellules de l'organe cible, favorisant ou non l'implantation d'un type de cellule cancéreuse donné dans cet organe (on parle de phénomène d'adressage ou de « homing »).*

En cas de migration de cellules cancéreuses viables (la majorité des cellules tumorales circulantes meurent en fait par apoptose), de succès de leur implantation tissulaire, des métastases se développeront dans les organes colonisés. Ces métastases subiront le même type de contraintes que la tumeur primitive : nécessité d'échappement au système immunitaire, néoangiogénèse conditionnant la croissance tumorale, mais aussi en termes de poursuite du processus multi-étapes d'expansion clonale des cellules tumorales, qui sélectionnera les cellules cancéreuses dont les caractéristiques sont les plus adaptées pour leur permettre de se multiplier dans ces nouveaux organes et tissus.

Le développement de métastases peut être synchrone de l'évolution de la tumeur primitive, voir révélateur de l'existence du cancer, mais également se produire plusieurs années après son traitement initial et une longue période sans maladie détectable. Les cellules cancéreuses peuvent en effet demeurer en état de « dormance », c'est-à-dire échappant à l'apoptose mais sans activité proliférative, sans maladie cancéreuse détectable cliniquement ou en utilisant des examens paracliniques d'imagerie ou de biologie. Ce n'est que lorsque l'activité de prolifération cellulaire sera à nouveau possible et que la ou les tumeurs secondaires auront à leur tour atteint une taille suffisante que l'évolution de la maladie cancéreuse redeviendra patente. Cette évolutivité potentielle très à distance du traitement de la maladie initiale et même en cas de rémission jugée complète justifie la surveillance dans le

temps des patients ayant un antécédent de cancer.

Outre les voies de dissémination lymphatiques et sanguines qui sont les plus fréquentes, certaines tumeurs peuvent disséminer par d'autres « autoroutes », comme par exemple la cavité péritonéale pour les carcinomes ovariens, les voies urinaires pour les tumeurs vésicales, le canal rachidien pour les glioblastomes.

Suivant le type tumoral, les voies de dissémination peuvent être multiples (exemple : métastases ganglionnaires et hépatiques d'un adénocarcinome colique) ou au contraire très restreintes. La connaissance de ce potentiel naturel d'un type tumoral peut avoir des conséquences cliniques majeures. Ainsi la résection chirurgicale d'un carcinome gastrique doit toujours être associée à un curage ganglionnaire en raison de la dissémination lymphatique fréquente, alors que le curage n'a aucun intérêt dans la résection d'une GIST (tumeur stromale gastro-intestinale) gastrique car ce sarcome peut disséminer par voie sanguine ou péritonéale mais jamais ganglionnaire.

► Régression du cancer

La progression de la maladie cancéreuse est parfois émaillée de phénomènes de régression tumorale qui peuvent survenir même en dehors de toute intervention thérapeutique et intéresser tout ou une partie d'une tumeur et une ou plusieurs localisations tumorales, qu'elles soient primitives ou métastatiques. En effet, toute rupture locale ou systémique de la tolérance des cellules cancéreuses par le système immunitaire peut induire leur élimination aboutissant à une régression tumorale. Ce phénomène est ainsi bien décrit dans la régression de certains cancers favorisés par l'immunodépression, à l'occasion de la restauration des fonctions immunitaires. Cette régression tumorale est aussi observée au sein de tumeurs bien visibles (puisque cutanées) que sont les mélanomes, dont la preuve de la régression tant clinique (régression-disparition d'une lésion cutanée pigmentée) qu'histopathologique est parfois indiscutable ([Figure 06.04](#)). Toutefois, régression/disparition de la tumeur cancéreuse primitive ne signifie pas forcément disparition de toutes les cellules cancéreuses au niveau systémique, cette différence contribuant notamment à la notion de « cancer de primitif inconnu », c'est-à-dire de lésions cancéreuses de révélation d'emblée métastatique sans que les investigations cliniques ni paracliniques ne puissent mettre en évidence le foyer tumoral primitif.

Dans l'histoire naturelle du cancer, la régression complète spontanée d'une maladie cancéreuse cliniquement patente demeure néanmoins très rare. La régression de lésions précancéreuses voir de cancers débutants est certainement plus fréquente et sans traduction clinique, sous-tendue par l'efficacité du système immunitaire de l'hôte à reconnaître et éliminer ces cellules anormales.

► Classification TNM

La prise en charge d'un patient atteint de cancer nécessite de déterminer et de suivre le stade de l'évolution de « l'histoire naturelle de son cancer » dans le but d'établir un pronostic et de guider l'attitude thérapeutique. Cette stadification est codifiée par la classification TNM, qui est de loin le plus communément utilisée dans le monde. On classera ainsi :

- le niveau d'invasion locale (paramètre T) : se fonde sur la taille de la tumeur primitive et/ou son extension aux tissus et organes de voisinage. De Tis pour une lésion in situ à T4 pour une lésion envahissant des organes adjacents ;
- l'extension métastatique régionale lymphatique ganglionnaire (paramètre N) : N0 en cas d'absence de métastase ganglionnaire retrouvée, N > 0 en fonction du nombre de ganglions régionaux métastatiques ;
- les métastases viscérales à distance (paramètre M) : M0 = pas de métastase à distance, M1 en cas de métastase dans un organe distant.

La combinaison de ces paramètres pT, N et M permettra de définir le stade d'évolution du cancer, du stade I le plus local et de meilleur pronostic au stade IV le plus avancé et de plus mauvais pronostic.

Le score TNM est précédé de la lettre c si l'évaluation du stade est clinique ou de la lettre p si elle est réalisée après examen anatomo-pathologique ("p" pour

pathological). Exemple : adénocarcinome colique stade pT4aN1bMX (WHO 8e édition), le pathologiste a détecté une infiltration tumorale de la séreuse péritonéale (pT4a) et de 2 ou 3 ganglions (N1b), mais ignore s'il existe des métastases à distance (MX). Le score TNM permet ensuite de déterminer le stade (ex : adénocarcinome colique T3N0M0 = stade IIA, ou T3N1aM0 = stade IIIB).

Si l'évaluation du stade est faite après un traitement (exemple : radio- ou chimiothérapie), le score TNM est précédé de la lettre y. Par exemple, un adénocarcinome rectal réséqué après radiothérapie aura un score ypT0N1a s'il ne persiste plus de tumeur primitive identifiable et qu'un seul ganglion régional est envahi.

Après une résection chirurgicale, le stade d'une tumeur doit être complété par une évaluation de la qualité de la résection, qui est exprimée par la lettre R, suivie des chiffres 0 (exérèse complète), 1 (envahissement microscopique des limites) ou 2 (envahissement macroscopique des limites).

Les classifications du stade TNM sont actualisées régulièrement (la 8e édition date de 2018). Aussi, il est important d'indiquer le référentiel utilisé lorsque l'on indique le stade TNM d'une tumeur. Par exemple, un adénocarcinome de l'estomac ayant envahi la sous-séreuse était classé « T2b » selon la 6e édition et « T3 » selon la 7e édition.



L'essentiel à retenir

- Une condition précancéreuse est un état clinique associé à un risque significativement accru de survenue de cancer.
- Une lésion précancéreuse est une lésion histopathologique détectable avant l'apparition d'un cancer. Les lésions pré-cancéreuses sont principalement observées dans les épithéliums où les anomalies cyto-architecturales réalisées prennent le nom de dysplasie épithéliale ou de néoplasie intra-épithéliale.
- Conditions et états pré-cancéreux prédisposent au développement d'un cancer à travers un processus multi-étapes qui se poursuit durant toute l'évolution du cancer.
- Le cancer forme une masse cellulaire tumorale infiltrant le tissu (et dépassant la lame basale pour les cancers développés aux dépens des épithéliums) : c'est la phase d'invasion locale.
- La progression du cancer est étroitement dépendante des capacités du tissu et de l'hôte où il se développe à assurer la croissance (angiogénèse) et la non-élimination (système immunitaire) des cellules cancéreuses.
- L'analyse de l'évolution loco-régionale et à distance métastatique lymphatique et hématogène du cancer permet d'en établir le pronostic (classification pTNM) et de guider la thérapeutique.





7. Tumeurs épithéliales

CoPath

[Retour à l'espace CoPath](#)

Pathologie générale (DFGSM)

Introduction

1. Moyens et objectifs de l'anatomie pathologique en médecine

2. Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes

3. Réaction inflammatoire - Inflammations

4. Pathologie vasculaire et troubles circulatoires

5. Généralités sur les tumeurs Cellule et tissu cancéreux

6. Histoire naturelle du cancer

7. Tumeurs épithéliales

8. Tumeurs non épithéliales

9. Pronostic et marqueurs thérapeutiques du cancer

10. En route vers le deuxième cycle des études médicales

▶ Chapitre 7. Tumeurs épithéliales

Auteure : Solène-Florence Kammerer

Plan du chapitre

- Introduction
- Tumeurs malpighiennes
- Tumeurs glandulaires
- Tumeurs urothéliales

Objectifs

- Savoir classer les différents types de tumeurs épithéliales en fonction de leur différenciation malpighienne, glandulaire ou urothéliale.
- Connaître les principaux critères cliniques, diagnostiques, macroscopiques et microscopiques de ces tumeurs.

▶ Introduction

Les tumeurs épithéliales peuvent être bénignes, ou malignes et sont alors dénommées *carcinomes*.

Elles sont développées à partir des épithéliums qui peuvent être de trois types : malpighien, glandulaire, urothélial.

▶ Tumeurs malpighiennes

Les tumeurs malpighiennes, bénignes et malignes, sont très fréquentes et se développent surtout à partir des épithéliums malpighiens :

- cutané : épiderme ;
- muqueux : muqueuses malpighiennes du tube digestif (cavité buccale, pharynx, œsophage, canal anal) ou de l'appareil génital ([figure 07.01](#)).

Elles peuvent également se développer à partir de la métaplasie malpighienne des muqueuses glandulaires ou urothéliales. L'exemple le plus courant est celui du carcinome malpighien (ou épidermoïde) des bronches.

▶ Tumeurs bénignes malpighiennes

Papillome

Le papillome est macroscopiquement une tumeur végétante, exophytique, souvent framboisée sur les muqueuses, en saillie sur le plan du revêtement malpighien qui lui donne naissance. Il peut siéger sur la peau (ex. : verrue vulgaire) ou sur les

muqueuses. Il est fréquemment d'origine virale, lié à un virus du groupe HPV (Human Papilloma Virus) au niveau anogénital et oropharyngé ou à un pox virus (verruës vulgaires).

Sur le plan histologique, trois critères sont requis pour le diagnostic :

- la papillomatose : crêtes épidermiques (ou épithéliales) allongées ;
- l'hyperacanthose : épithélium malpighien épaissi au niveau du corps muqueux ;
- l'hyperkératose : couche de kératine épaissie.

Il s'agit d'une tumeur bénigne présentant les critères suivants : architecture conservée, intégrité de la membrane basale, absence d'atypie cytonucléaire patente, mais on peut observer une augmentation de l'activité mitotique

Condylome

Il siège sur les muqueuses malpighiennes et est également lié au virus HPV. Le mode de transmission est essentiellement sexuel. Il se développe principalement au niveau de l'exocol utérin, du vagin, de la vulve, de la zone ano-rectale et du pénis, plus rarement au niveau pharyngo-laryngé.

Macroscopiquement, les condylomes peuvent être acuminés (exophytiques, en pointe ou en saillie par rapport à la surface) ou plans.

Microscopiquement : prolifération épithéliale malpighienne avec des aspects cytopathogènes. Les cellules infectées par l'HPV sont dénommées **koïlocytes** ([figure 07.02](#)).

Ces tumeurs sont bénignes donc ne récidivent pas après exérèse complète. Certains condylomes constituent des états précancéreux et peuvent évoluer vers un carcinome malpighien (avec souvent une phase de carcinome in situ préalable) : c'est en particulier le cas des condylomes plans génitaux, qui sont à l'origine de la grande majorité des cancers du col utérin.

Carcinomes malpighiens

Carcinomes malpighiens cutanés

Il s'agit de tumeurs très fréquentes. Elles sont de diagnostic précoce car accessibles au dépistage (lésions visibles, prélèvements faciles). On distingue deux types différents sur le plan clinique et histologique :

- les carcinomes épidermoïdes ;
- les carcinomes basocellulaires de localisation uniquement cutanée.

Facteurs de risques : favorisés par une exposition prolongée au soleil, ces carcinomes touchent surtout les adultes à peau claire, principalement dans les régions du corps exposées au soleil. Le carcinome basocellulaire touche des personnes souvent plus âgées que le carcinome épidermoïde, avec une localisation préférentielle sur le visage.

Une prédisposition génétique, le xeroderma pigmentosum favorise l'apparition précoce de multiples tumeurs cutanées.

Prévention : protection UV des zones exposées au soleil.

À noter : ces deux carcinomes présentent les mêmes facteurs de risques que les mélanomes alors qu'il s'agit d'un type histologique de tumeur tout à fait différent.

Carcinomes épidermoïdes cutanés

Macroscopie : la tumeur est le plus souvent ulcéro-végétante, plus ou moins infiltrante ([figure 07.03](#)).

Microscopie : la différenciation malpighienne est variable, permettant de distinguer les formes bien ou peu différenciées selon que la tumeur ressemble à l'épithélium d'origine avec persistance de desmosomes et présence de kératinisation (bien différenciée) ou au contraire présente des atypies cytonucléaires très marquées avec désorganisation architecturale (peu différenciée) ([figure 07.04](#)).

Évolution : l'extension tumorale est surtout locale. Les métastases ganglionnaires sont tardives et les métastases viscérales sont exceptionnelles.

Carcinomes basocellulaires

Macroscopie : la tumeur est souvent ulcérée, entourée de petites surélévations (figure 07.05). Plus rarement, elle est de forme plane parfois déprimée.

Microscopie : les cellules ressemblent aux cellules basales de l'épiderme et sont réparties en lobules. Classiquement, il n'y a pas de différenciation épidermoïde, ni de maturation cornée (figure 07.06).

Évolution : elle est purement locale et lente. Le carcinome basocellulaire ne donne jamais (ou pratiquement jamais) de métastases, ce qui est une exception parmi les tumeurs malignes. En revanche, il peut avoir une extension locale très importante jusqu'aux structures osseuses sous-jacentes et donner des ulcérations étendues ou quelquefois des hémorragies. Il n'y a pas de récurrence si l'exérèse est complète.

Carcinomes épidermoïdes des muqueuses

L'aspect histopathologique est identique à celui des carcinomes épidermoïdes cutanés, avec des degrés de différenciation et de maturation variables.

- Voies aéro-digestives supérieures (pharynx, larynx, cavité buccale)

Facteurs de risque : tabac, alcool et surtout association des deux, HPV, mauvais état bucco-dentaire, existence de lésions précancéreuses (exemple : dysplasie).

Macroscopie : tumeurs végétantes et infiltrantes, parfois plurifocales.

Évolution : métastases ganglionnaires puis viscérales. Association possible à un carcinome malpighien bronchique (à rechercher systématiquement puisqu'ils partagent le même facteur de risque : le tabac +++).

- Bronches

Il s'agit d'un carcinome d'origine métaplasique : le carcinome malpighien survient sur un épithélium de type glandulaire ayant subi une métaplasie malpighienne sous l'effet d'une agression extérieure : le tabac.

Facteur de risque majeur : tabac.

Prévention : lutte contre le tabagisme.

Macroscopie : aspect surtout végétant dans les grosses bronches, avec envahissement et destruction du parenchyme pulmonaire et nécrose de certains territoires tumoraux. Parfois la nécrose est telle qu'il peut y avoir un aspect cavitaire (diagnostic différentiel avec la tuberculose, une aspergillose ou avec un abcès).

Évolution : le carcinome malpighien bronchique est souvent découvert à un stade avancé, d'emblée inopérable. Les métastases siègent dans les ganglions lymphatiques, le cerveau, la glande surrénale, le reste du parenchyme pulmonaire, le foie, les os. Le pronostic est en général mauvais.

- Col utérin

Facteurs de risque : infection à HPV, tabac, nombreux partenaires sexuels.

Prévention : vaccination contre les principaux sous-types oncogènes d'HPV, dépistage organisé avec test HPV et frottis si présence d'HPV puis ablation des lésions pré-néoplasiques.

Macroscopie : à un stade avancé, la tumeur est souvent ulcéro-infiltrante et végétante, avec parfois un aspect hypertrophique du col utérin.

Microscopie : le dépistage organisé permet d'identifier des lésions à un stade débutant qui peuvent régresser ou au contraire évoluer vers un carcinome épidermoïde infiltrant (Figure 07.07).

Évolution : métastases ganglionnaires, métastases à distance. Le pronostic dépend principalement de la précocité du diagnostic, d'où l'intérêt du dépistage par un prélèvement des cellules du col utérin en position gynécologique pour réalisation d'un test HPV associé selon le résultat à la lecture du frottis cervico-vaginal. Une biopsie de contrôle pourra alors être effectuée.

- Œsophage

Facteur de risque : alcool.

Prévention : lutte contre l'alcoolisme.

Macroscopie : tumeur souvent ulcéro-infiltrante et nécrotique, sténosante (signe clinique dysphagie ++), rarement bourgeonnante.

Évolution : métastases ganglionnaires, extension locale. Ce carcinome, souvent découvert à un stade avancé, est de mauvais pronostic.

► Tumeurs glandulaires

► Tumeurs glandulaires exocrines

Ce sont des tumeurs fréquentes, bénignes (adénomes) ou malignes (adénocarcinomes). Elles intéressent les organes creux ou les parenchymes glandulaires. Elles se développent parfois sur une métaplasie glandulaire développée à partir d'un tissu malpighien ou urothélial. Leurs aspects macroscopiques et histologiques varient selon le type d'organe. Elles reproduisent morphologiquement des structures glandulaires, avec un degré de différenciation plus ou moins important.

Les adénomes sont des tumeurs bien différenciées. Les adénocarcinomes ont par contre des degrés de différenciation variables :

- bien ou moyennement différenciés : architecture glandulaire persistante ;
- peu différenciés : caractères glandulaires difficiles à mettre en évidence à l'examen histologique standard, d'où la nécessité d'utiliser des colorations spéciales (présence de mucus) et des techniques immunohistochimiques (expression de l'antigène prostatique spécifique (PSA) dans les adénocarcinomes prostatiques, de TTF-1 (Thyroid Transcription Factor-1) dans les adénocarcinomes pulmonaires...).

Tumeurs des organes creux

Ce sont les tumeurs des muqueuses digestives (estomac, côlon et rectum, [figure 07.08](#)), beaucoup plus rarement grêle), des muqueuses utérines (endomètre, plus rarement endocol), des voies biliaires et pancréatiques, des bronches...

Aspects macroscopiques communs

Les adénomes font saillie dans la lumière de l'organe creux et prennent l'aspect d'un polype, qui est soit attaché à la muqueuse par un axe conjonctif (polype pédiculé, flèche noire, [figure 07.09](#)), soit implanté directement sur la muqueuse (polype sessile). Leur taille est variable de quelques millimètres à plusieurs centimètres.

Les adénocarcinomes prennent trois aspects principaux souvent associés : bourgeonnant, ulcéré et infiltrant :

- la forme débutante est souvent purement bourgeonnante ;
- les tumeurs plus volumineuses associent une ulcération centrale, une zone bourgeonnante périphérique, une infiltration pariétale sous-jacente (flèche rouge, [figure 07.09](#)) ;
- certaines tumeurs sont purement infiltrantes, comme la linite gastrique.

D'autres adénocarcinomes ont une consistance gélatineuse due à une abondante sécrétion de mucus. On les appelle carcinome colloïde muqueux ou carcinome mucineux.

Tumeurs colorectales

Facteurs de risque : alimentation riche en graisses animales et pauvre en fibres (carcinogénèse par contact prolongé des matières fécales renfermant des substances toxiques (amines aromatiques par exemple) avec la muqueuse colique → prédominance dans la partie distale du colon), maladie inflammatoire chronique du tube digestif, prédisposition génétique (syndrome de Lynch, polypose

adénomateuse rectocolique familiale...).

Le dépistage est proposé à partir de 50 ans par recherche de sang dans les selles.

Adénomes colorectaux

La prolifération cellulaire adénomateuse reste strictement intramuqueuse. Les cellules épithéliales qui forment ces adénomes présentent des anomalies morphologiques qui traduisent des anomalies de leur génome (voir chapitre 6). Il existe deux niveaux de dysplasie : bas grade et haut grade selon l'importance des anomalies architecturales et cytologiques (notamment la perte de la polarisation cellulaire, les atypies cytonucléaires et la présence de mitoses anormales ([figures 07.10](#) et [07.11](#))).

Il existe trois variétés histologiques d'adénomes colorectaux, définies selon l'architecture générale de la tumeur :

- les adénomes tubuleux s'observent le plus souvent sur le rectosigmoïde avec une fréquence maximale entre 50 et 60 ans ; ils réalisent un polype (formation en saillie sur la muqueuse, arrondie ou polylobée), pédiculé ou sessile ([figure 07.12](#)) et sont constitués de glandes coliques (adénome tubuleux en dysplasie de bas grade, ([figure 07.10](#)) et de haut grade, ([figure 07.11](#)) ;
- les adénomes vilieux, plus rares, forment des masses sessiles ou polypoïdes, molles, recouvertes de mucus, et constituées de fines digitations. Les récurrences après exérèse sont fréquentes car leur base d'implantation est large et ils sont difficiles à retirer sans chirurgie
- Les adénomes tubulo-vilieux associent les deux aspects précédents.

Dans tous les adénomes colorectaux, il existe des modifications cellulaires et architecturales (lésions dysplasiques) qui permettent de les classer comme des lésions précancéreuses.

Adénocarcinomes colorectaux

L'adénocarcinome colo-rectal est un cancer très fréquent qui représente la seconde cause de décès par cancer, observé à un âge moyen de 60 à 65 ans. Il siège le plus souvent sur le rectosigmoïde (66 %), plus rarement sur le côlon gauche, le caecum ou le côlon transverse. Il se traduit cliniquement par des troubles du transit et des hémorragies.

Macroscopie : la tumeur est le plus souvent ulcérée à sa partie centrale, avec un bourgeonnement plus ou moins marqué en périphérie et une infiltration pariétale qui s'étend vers la séreuse ([figure 07.09](#)). Elle peut être circonférentielle et sténosante.

Microscopie : en règle générale, l'adénocarcinome colorectal réalise une prolifération tumorale bien ou moyennement différenciée constituée de structures glandulaires rappelant les glandes coliques (il est parfois dénommé adénocarcinome lieberkühnien ([figure 07.13](#))). Dans certains cas, il existe une mucosecrétion très abondante, dissociant les formations carcinomateuses et le stroma : la tumeur prend alors le nom de carcinome colloïde muqueux (ou carcinome mucineux). Plus rarement, la tumeur est formée de cellules tumorales mucosecrétantes indépendantes les unes des autres : cellules en « bague à chaton ». Ce dernier aspect microscopique est souvent associé à un aspect macroscopique de linite (au niveau de l'estomac, notamment).

Évolution : l'extension tumorale est centrifuge, traversant progressivement les différentes tuniques pariétales du côlon vers la séreuse, avec souvent une invasion lymphatique. Les métastases les plus fréquentes sont ganglionnaires et hépatiques.

Progression adénome - cancer

Dans le côlon, il existe une véritable filiation entre adénome et adénocarcinome. Dix à 15 % des adénomes sont susceptibles de cancérisation et l'on considère que la grande majorité des adénocarcinomes coliques dérivent de polypes adénomateux. Plus le polype est gros, plus il y a de risque qu'il soit cancérisé, mais c'est seulement l'étude microscopique qui déterminera si un polype est un adénome ou si l'adénome s'est transformé en cancer.

La polypose adénomateuse rectocolique familiale par mutation des gènes APC ou MUTYH est une adénomatose caractérisée par le développement progressif de très nombreux adénomes avec une évolution inéluctable vers l'apparition d'un ou plusieurs adénocarcinomes coliques.

Tumeurs des organes pleins

Ce sont des tumeurs des parenchymes glandulaires pleins : seins, glandes annexes du tube digestif (foie, pancréas, glandes salivaires), prostate, reins...

Aspects macroscopiques communs

Les adénomes des parenchymes glandulaires se présentent habituellement sous la forme d'un nodule : masse unique, régulièrement arrondie ou ovoïde, encapsulée. Ce nodule est généralement homogène, de même consistance et de même coloration que le tissu normal voisin qu'il repousse et déforme.

Les adénocarcinomes des parenchymes glandulaires sont de forme irrégulière, mal limités, envoyant des prolongements dans le tissu sain et de consistance souvent dure. Ils peuvent être nodulaires, uniques ou multiples, fréquemment remaniés par des phénomènes nécrotiques et hémorragiques leur conférant un aspect hétérogène à la coupe. La consistance est généralement ferme, sauf en cas de nécrose. Ils peuvent aussi être kystiques (cystadénocarcinome), mais comportent souvent des zones végétantes en plus des secteurs kystiques. La stadification T du TNM s'appuie largement sur leur taille (le plus grand diamètre).

Tumeurs mammaires

Tumeurs bénignes : adénofibromes

Au niveau de la glande mammaire, la prolifération adénomateuse est associée au développement du tissu conjonctif réalisant une tumeur à double composante, glandulaire et conjonctive. On retrouve également cela dans la glande prostatique.

Présentation clinique : l'adénofibrome survient chez la femme jeune. Il s'agit d'une tumeur arrondie, ferme et mobile.

Macroscopiquement, il forme un nodule rond, dur et encapsulé.

Microscopiquement, il s'agit d'une prolifération à la fois épithéliale et conjonctive sans critères cytologique ou architectural de malignité.

Pronostic : l'adénofibrome ne récidive pas si l'exérèse a été complète. Il n'est pas systématiquement opéré.

Tumeurs malignes : adénocarcinomes

Une femme sur 10 sera atteinte d'un cancer du sein pendant sa vie.

Facteurs de risque :

- sexe féminin, avec une augmentation du risque avec l'âge ; très rare chez les hommes ;
- importante exposition aux estrogènes (intervalle long puberté-ménopause) ;
- âge élevé à la première grossesse ;
- obésité, régime riche en graisses ;
- histoire familiale de cancer de sein ;
- altération des gènes de prédisposition au cancer du sein : BRCA1 et BRCA2.

N.B. : il n'y pas de filiation entre adénofibrome et cancer du sein. Les lésions précancéreuses du sein sont des lésions épithéliales de type dysplasique, parfois responsables de calcifications.

Le dépistage est recommandé par palpation tous les ans dès l'âge de 25 ans. À partir de 50 ans, une mammographie tous les deux ans, complétée si nécessaire par une échographie, est recommandée.

Présentation clinique : les adénocarcinomes du sein surviennent plus fréquemment chez la femme après 50 ans, mais parfois avant 35 ans. La localisation la plus fréquente est le quadrant supéro-externe du sein (le plus riche en glandes mammaires) puis la région rétro-mamelonnaire. La tumeur est soit de découverte clinique devant une masse palpable de la glande mammaire, dure, parfois fixée ; soit de découverte mammographique par dépistage, devant un foyer de microcalcifications.

Macroscopie : il s'agit le plus souvent d'un nodule tumoral stellaire, éventuellement adhérent, avec rétraction du mamelon quand il est proche.

Microscopie : la prolifération adénocarcinomeuse est plus ou moins bien différenciée. Il faudra rechercher la présence d'embolies vasculaires sanguins ou lymphatiques. La prolifération carcinomeuse peut rester limitée aux canaux et lobules : on parle de carcinome in situ.

Pronostic : le pathologiste intervient en évaluant le grade histopronostique de Scarff, Bloom et Richardson (SBR) modifié par Elston et Ellis, qui prend en compte la différenciation glandulaire, les anomalies cytonucléaires et l'activité mitotique ([figure 07.14](#)). Il évalue également le stade pTNM. Il évalue l'expression de récepteurs hormonaux et de HER2 afin de guider le traitement.

Évolution : l'extension tumorale est :

- locale par invasion des structures voisines (peau, mamelon, muscle pectoral) ;
- régionale par dissémination ganglionnaire axillaire ;
- à distance par diffusion hématogène au poumon, à la plèvre, à l'os et au cerveau. Le tropisme osseux est net et justifie la réalisation de scintigraphie osseuse pour détecter ces métastases.

► Tumeurs des glandes et tissus endocrines

Il s'agit des tumeurs développées dans les glandes endocrines formant des organes : hypophyse, thyroïde, parathyroïdes, surrénales...

Une particularité des tumeurs des glandes endocrines est leur capacité à produire des hormones. Ainsi, certains adénomes, dits hyperfonctionnels, peuvent être révélés par des troubles endocriniens : hypercalcémie par hypersécrétion de parathormone dans un adénome parathyroïdien, hyperthyroïdie due à un adénome thyroïdien hyperfonctionnel (nodule « chaud » à la scintigraphie). D'autres adénomes sont *non fonctionnels* : *c'est d'ailleurs le cas le plus fréquent pour les adénomes thyroïdiens, qui ne sécrètent le plus souvent pas ou peu d'hormones thyroïdiennes, ne captant pas l'iode (nodule « froid » à la scintigraphie).*

Comme dans les autres parenchymes glandulaires, on distingue les adénomes et les adénocarcinomes.

Tumeurs bénignes (adénomes)

Les tumeurs bénignes sont de loin les plus fréquentes. Dans la thyroïde, qui est la glande endocrine la plus souvent atteinte, l'adénome se présente comme un nodule plein (ou parfois kystique), bien limité et encapsulé, refoulant le tissu thyroïdien normal en périphérie. Microscopiquement, la tumeur par définition très bien différenciée est formée de vésicules, contenant de la colloïde, bordées par des cellules cubiques de type thyrocytes ([figure 07.15](#)).

Adénocarcinomes

Concernant les adénocarcinomes des glandes endocrines, la glande la plus souvent atteinte est la thyroïde (adénocarcinomes papillaire, ([figure 07.16](#)) ou vésiculaire, de pronostics excellents), tandis que les tumeurs malignes de la corticosurrénale (corticosurrénalome malin), de la parathyroïde ou de l'hypophyse restent exceptionnelles.

► Tumeurs neuroendocrines

Elles sont développées à partir de cellules neuroendocrines appartenant au système endocrinien diffus. Ces cellules sont présentes essentiellement dans le tube digestif et les bronches, dans le pancréas et beaucoup plus rarement dans d'autres localisations (thymus, thyroïde, peau...). Elles sécrètent des hormones peptidiques par l'intermédiaire de grains sécrétoires cytoplasmiques et expriment des protéines communes avec le système nerveux. Elles sont pour cela désignées sous le terme de cellules neuroendocrines. En immunohistochimie, les grains neurosécrétoires

peuvent être mis en évidence par des anticorps anti-chromogranine et les vésicules cytoplasmiques de type pré-synaptique par des anticorps anti-synaptophysine.

Actuellement, on considère qu'il n'existe pas de tumeurs neuroendocrines véritablement bénignes. Toutes les tumeurs neuroendocrines ont un certain potentiel de malignité, mais celui-ci varie de façon très importante selon le degré de différenciation de la tumeur. La distinction entre les tumeurs neuroendocrines bien différenciées et peu différenciées revêt donc une grande importance pour l'évaluation du pronostic.

Tumeurs neuroendocrines bien différenciées

Ce sont les plus fréquentes, notamment dans le tube digestif et le pancréas. Elles sont parfois appelées « tumeurs carcinoïdes », mais cette appellation n'est pas admise dans tous les organes, et n'est actuellement utilisée que dans l'arbre broncho-pulmonaire et éventuellement pour l'appendice.

Macroscopie : masse arrondie, bien limitée, de coloration souvent jaune ou beige,

Microscopie : la tumeur est constituée d'îlots ou de travées cellulaires séparés les uns des autres par un riche réseau capillaire ([figure 07.17](#)). Les cellules sont régulières et l'activité mitotique souvent très faible. Elles expriment la chromogranine ([figure 07.18](#)) et la synaptophysine en immunohistochimie.

Pronostic : les tumeurs neuroendocrines bien différenciées ont une évolution lente. Plus la tumeur est volumineuse et l'activité mitotique importante, plus le risque d'extension métastatique ganglionnaire et viscérale augmente. Même lorsqu'il existe des métastases, une survie prolongée est souvent observée.

Tumeurs neuroendocrines peu différenciées

Leur agressivité est beaucoup plus importante que celle des tumeurs neuroendocrines bien différenciées. Ces tumeurs manifestement malignes sont souvent appelées « carcinomes neuroendocrines (peu différenciés) ». L'exemple le plus répandu est le carcinome à petites cellules. Il s'agit d'une tumeur neuroendocrine de haut degré de malignité dont la localisation la plus fréquente est broncho-pulmonaire. Elle représente environ 20 % des cancers du poumon et survient presque exclusivement chez le fumeur. Histologiquement, la tumeur est faite de nappes de petites cellules avec une très forte activité mitotique sans signe de différenciation. Ce carcinome est d'évolution très rapide et s'accompagne précocement de métastases rendant la chirurgie inutile. Il est initialement chimio-sensible, mais le pronostic à moyen terme est très sombre. Il s'accompagne souvent de sécrétion hormonale pouvant entraîner un syndrome paranéoplasique (sécrétion d'hormone antidurétique, d'ACTH etc.).

Il existe des syndromes génétiques dits de néoplasies endocriniennes multiples associant des tumeurs endocrines ou neuroendocrines (carcinome médullaire de la thyroïde) avec des tumeurs parathyroïdiennes, surrénaliennes voire des syndromes malformatifs.

Tumeurs urothéliales

Ce sont les tumeurs qui se développent à partir de l'urothélium revêtant les voies excréto-urinaires : bassinet, uretères et surtout vessie.

Fréquence : 6 nouveaux cas par an de tumeurs urothéliales de vessie en France pour 100 000 habitants, survenant de préférence chez l'homme après 40 ans.

Facteurs de risque : le tabac, exposition professionnelle à certains carcinogènes (dans ce cas un dépistage par cytologie urinaire peut être réalisé).

Présentation clinique : l'hématurie et les troubles mictionnels sont les signes révélateurs les plus fréquents.

Caractéristiques anatomopathologiques et évolutives : les tumeurs urothéliales peuvent être papillaires (75 %) ou planes ([figure 07.19](#) et [07.20](#)), avec des voies moléculaires engagées distinctes. Les tumeurs papillaires récidivent fréquemment, la surveillance est donc essentielle. Le potentiel d'agressivité de ces tumeurs est corrélé à leur degré de différenciation (bas grade ou haut grade) et leur niveau

d'infiltration dans la paroi (stade). Tant qu'une tumeur n'infiltré pas le muscle vésical on se contente de la résecter par voie endoscopique. Lorsqu'elle infiltre le muscle, un traitement radical par cystectomie le plus souvent ou parfois radio-chimiothérapie.



L'essentiel à retenir

► Tumeurs malpighiennes

Les tumeurs malpighiennes se développent le plus souvent à partir des épithéliums malpighiens cutané-muqueux ou plus rarement sur métaplasie à partir de muqueuses glandulaires ou urothéliales. Les facteurs de risque sont particulièrement importants dans certaines localisations : tabagisme pour les voies aéro-digestives supérieures et bronches, infection à papillomavirus pour le col utérin et exposition solaire pour la peau.

Au niveau cutané, les carcinomes épidermoïdes sont facilement accessibles au dépistage et donc diagnostiqués précocement. Ils peuvent toutefois donner des métastases dans leur évolution, essentiellement dans les ganglions lymphatiques. Le carcinome basocellulaire est une entité particulière (seulement cutané) dont l'agressivité est uniquement locale.

Dans les localisations extra-cutanées, les carcinomes épidermoïdes sont souvent évolués au moment du diagnostic, avec un risque élevé d'atteinte ganglionnaire et de métastases viscérales.

► Tumeurs glandulaires

Les tumeurs épithéliales à différenciation glandulaire peuvent être développées dans les tissus exocrines ou endocrines. Elles sont bénignes (adénomes) ou malignes (adénocarcinomes).

Dans les organes creux, les adénocarcinomes se présentent souvent sous une forme ulcérée et bourgeonnante avec infiltration de la paroi. Dans les organes pleins, ils forment des masses tumorales nodulaires à contour souvent irrégulier et d'aspect hétérogène. Les tumeurs glandulaires endocrines se développent surtout dans la thyroïde, plus rarement dans les autres glandes endocrines.

Les tumeurs neuroendocrines correspondent aux tumeurs des cellules du système endocrinien diffus. Les tumeurs bien différenciées ont une croissance lente, une évolution surtout loco-régionale et un risque métastatique faible ou modéré. A contrario, les tumeurs peu différenciées (carcinomes neuroendocrines) sont très agressives et de pronostic sombre, avec des métastases viscérales précoces. Le carcinome neuroendocrine le plus courant est le carcinome à petites cellules du poumon.

► Tumeurs urothéliales

Les tumeurs urothéliales sont développées au niveau de l'arbre urinaire. Elles sont souvent papillaires et exophytiques, à développement longtemps superficiel, autorisant un traitement local par résection, mais comportent un risque important de récurrence. Lorsqu'elles sont plus agressives avec infiltration du muscle détroisor, elles doivent alors faire l'objet d'un traitement chirurgical plus radical.





8. Tumeurs non épithéliales

CoPath

[Retour à l'espace CoPath](#)

Pathologie générale (DFGSM)

Introduction

1. Moyens et objectifs de l'anatomie pathologique en médecine

2. Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes

3. Réaction inflammatoire - Inflammations

4. Pathologie vasculaire et troubles circulatoires

5. Généralités sur les tumeurs
Cellule et tissu cancéreux

6. Histoire naturelle du cancer

7. Tumeurs épithéliales

8. Tumeurs non épithéliales

9. Pronostic et marqueurs thérapeutiques du cancer

10. En route vers le deuxième cycle des études médicales

▶ Chapitre 8. Tumeurs non épithéliales

Auteur(e)s : Céline Bossard , Maxime Battistella , François Le Loarer , Karine Renaudin , Louise Rolland et Delphine Loussouarn

Plan du chapitre

- Hémopathies malignes
- Tumeurs mélanocytaires
- Tumeurs conjonctives
- Tumeurs des systèmes nerveux central et périphérique
- Tumeurs germinales
- Tumeurs de blastème

Objectifs

- Connaître la nomenclature des tumeurs non épithéliales les plus fréquentes.
- Connaître les principes de la classification des tumeurs non épithéliales.
- Connaître les principales caractéristiques épidémiologiques, cliniques, et morphologiques (macroscopiques et microscopiques) des tumeurs non épithéliales les plus fréquentes.

Les tumeurs non épithéliales regroupent des proliférations tumorales très hétérogènes d'un point de vue clinique, morphologique, phénotypique et moléculaire, en raison d'une histogenèse (cellule à partir de laquelle la tumeur est supposée naître) et/ou d'une différenciation (type de tissu formé par la tumeur) variées. Une analyse anatomopathologique adéquate basée sur les caractéristiques morphologiques, phénotypiques (par immunohistochimie), +/- moléculaires (par différentes approches – FISH, PCR ou NGS ciblé) confrontée aux données clinico-biologiques permettra de retrouver l'histogenèse ou la différenciation et de proposer un diagnostic et des facteurs histo-pronostiques adaptés, nécessaires à une prise en charge thérapeutique optimale.

▶ Hémopathies malignes

Les hémopathies malignes sont assez peu fréquentes par rapport à l'ensemble des tumeurs malignes. Elles représentent toutefois 12 % des nouveaux cas de cancers en France métropolitaine en 2018, soit le 2^e type de cancer après les carcinomes. Deux tiers d'entre elles sont des hémopathies lymphoïdes (données de Santé Publique France, 2019). Elles surviennent chez les patients immunocompétents, mais également chez les patients immunodéprimés (patients VIH +, immunodéficience iatrogénique ou héréditaire). Elles sont définies et classées en différentes variétés selon la classification proposée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Cette classification s'appuie sur :

1. la cellule hématopoïétique d'origine (histogénèse) avec notamment les quatre lignées de différenciation : myéloïde, lymphoïde, histiocytaire/dendritique et mastocytaire ;
2. le caractère mature ou immature de la cellule tumorale (exemple : leucémie aiguë constituée de cellules immatures (blastiques) vs leucémie myéloïde chronique) ;
3. la présentation clinique, sous la forme d'une leucémie avec envahissement médullo-sanguin, ou d'un syndrome tumoral, ganglionnaire et/ou extra-ganglionnaire, situation dénommée lymphome pour les hémopathies lymphoïdes ([Tableau 08.01](#) et [Figure 08.01](#)).

Certains lymphomes peuvent s'accompagner d'une composante leucémique et certaines leucémies peuvent se présenter sous la forme d'une masse tissulaire au diagnostic ou dans l'évolution de la maladie.

Les diagnostics sont réalisés par le pathologiste ou l'hématobiologiste selon que les cellules infiltrant les tissus ou circulent dans le sang.

Le principe de la classification OMS des hémopathies malignes est fondé sur la confrontation de l'ensemble des données clinico-biologiques, morphologiques, phénotypiques (phénotype rattaché à la contrepartie cellulaire normale dont la tumeur dérive) et +/- moléculaires, aboutissant à la définition d'entités anatomo-cliniques précises et caractérisées par des critères pronostiques et thérapeutiques spécifiques. Cette démarche est le gage d'une prise en charge thérapeutique optimale. Par conséquent, le diagnostic d'une hémopathie ne repose pas uniquement sur le pathologiste, mais doit être le résultat d'une discussion anatomo-clinique. Les réunions de concertation pluri-disciplinaires (RCP) ont cet objectif de discussion avant la prise de décision thérapeutique.

Hémopathies myéloïdes

Elles sont diagnostiquées par des hématocytologistes mais leur diagnostic initial peut être réalisé par le pathologiste, notamment en cas d'infiltration tissulaire (peau, tissus mous, etc.) pouvant précéder la circulation sanguine des cellules tumorales ([Figure 08.02](#)), ou en cas de myélogramme inaspirable en raison d'une fibrose médullaire rendant incontournable la biopsie ostéomédullaire (BOM). La BOM est également effectuée pour évaluer la fibrose ou rechercher l'acutisation (transformation en leucémie aiguë) dans le suivi évolutif des patients souffrant de ces néoplasies myéloïdes chroniques.

Les principales variétés de néoplasies myéloïdes sont les suivantes :

- leucémies aiguës myéloïdes (LAM) ;
- syndromes myéloprolifératifs définis par une prolifération clonale de précurseurs hématopoïétiques avec maturation complète et normale, d'une ou de plusieurs lignées myéloïdes (lignées granulocytaire, érythrocytaire, mégacaryocytaire). On distingue deux grandes catégories de syndromes myéloprolifératifs :
 - la leucémie myéloïde chronique (LMC) avec translocation t (9 ;22) (chromosome Philadelphie) se caractérisant par une prolifération prédominante de la lignée granulocytaire,
 - les syndromes myéloprolifératifs non LMC (pas de chromosome Philadelphie) comprenant la polyglobulie primitive de Vaquez (prolifération prédominante de la lignée érythrocytaire), la thrombocytémie essentielle (prolifération prédominante de la lignée mégacaryocytaire), la myélofibrose primitive responsable d'une métaplasie myéloïde hépato-splénique, la leucémie chronique à polynucléaires neutrophiles, la leucémie chronique à polynucléaires éosinophiles, et les néoplasies myéloprolifératives inclassables ;

Syndromes myélodysplasiques définis par une prolifération clonale de précurseurs hématopoïétiques myéloïdes qui se différencient de manière anormale (signes de dysplasie ou dysmyélopoïèse). Ces précurseurs anormaux entrent en apoptose et il s'ensuit une hématopoïèse inefficace et donc des cytopénies périphériques.

D'autres proliférations myéloïdes sont classées séparément, tels la leucémie myélomonocytaire chronique et les syndromes éosinophiliques avec translocation.

▶ Hémopathies lymphoïdes

Les hémopathies lymphoïdes résultent de la prolifération d'une cellule lymphoïde B, T ou NK, à différents stades de maturation.

Elles sont responsables dans la majorité des cas d'un syndrome tumoral correspondant à un lymphome. Plus rarement, il s'agit d'une présentation leucémique (exemple : leucémies lymphoblastiques). On distingue les lymphomes de Hodgkin et les lymphomes non hodgkiniens plus fréquents.

Parmi ces derniers, les lymphomes B sont les plus fréquents (83 %), par rapport aux lymphomes T ou NK. Quelle que soit la cellule lymphoïde d'origine B, T ou NK, les lymphomes se présentent soit sous la forme d'une polyadénopathie soit sous la forme d'une masse tissulaire extra-ganglionnaire, notamment au niveau des organes « barrières » tels que la peau ou les muqueuses abritant le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (amygdales, muqueuses digestive ou bronchique, tractus uro-génital) ([Figure 08.03](#)).

L'approche diagnostique du pathologiste repose sur l'analyse cytologique (taille des noyaux, cellules matures ou immatures, polymorphisme cellulaire), l'analyse architecturale (diffus, nodulaire, scléro-nodulaire), l'analyse phénotypique par immunohistochimie utilisant des anticorps reconnaissant des antigènes de différenciation (exemple : CD3 pour les lymphocytes T, CD20 pour les lymphocytes B), l'analyse moléculaire sur coupes tissulaires (Hybridation *in situ* avec les sondes *EBER* pour détecter le virus *EBV*, étude cytogénétique par hybridation *in situ* fluorescente (*FISH*) sur noyaux interphasiques pour détecter des réarrangements de gènes spécifiques d'une entité) ([Figure 08.04](#)), l'analyse de clonalité B ou T et le profil mutationnel. Ces analyses morphologiques, phénotypiques et moléculaires nécessitent un matériel tissulaire suffisant. De ce fait, une biopsie chirurgicale doit toujours être privilégiée, sauf circonstances particulières (urgence diagnostique, patient instable cliniquement...) faisant réaliser une biopsie à l'aiguille guidée par une échographie ou un scanner.

L'agressivité des hémopathies lymphoïdes est variable en fonction des différentes entités. Les informations cliniques (altération de l'état général, fièvre, sueurs nocturnes), évolutive (croissance rapide du syndrome tumoral) et iconographiques (niveau d'extension du syndrome tumoral au scanner, niveau d'hypermétabolisme au TEP scanner) sont importantes à transmettre au pathologiste afin d'orienter au mieux sa démarche diagnostique.

Macroscopiquement, les lymphomes ont un aspect caractéristique « chair de poisson », blanchâtre, luisant, assez homogène ([Figure 08.05](#)).

Lymphomes de Hodgkin

Ils représentent 15 % de l'ensemble des lymphomes non cutanés, avec deux pics d'incidence vers 20–30 ans et 80–85 ans. La survie à 5 ans est proche de 80 %. Ils ont la caractéristique commune de présenter une infiltration ganglionnaire (plus rarement extra-ganglionnaire) très peu riche en cellules tumorales (1 à 5 % des cellules). Les cellules non tumorales réactionnelles (lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires, histiocytes) peuvent masquer les cellules tumorales et rendre le diagnostic difficile pour le pathologiste. Le lymphome de Hodgkin classique se définit par la présence de cellules tumorales de grande taille au noyau bilobé avec des nucléoles proéminents (cellule de Reed-Sternberg), dérivant d'un lymphocyte B du centre germinatif, indispensables au diagnostic ([Figure 08.06](#)). Elles ont un phénotype caractéristique CD30+, CD15+, CD20–, PAX5+, CD3–, +/- EBV+. Le lymphome de Hodgkin classique de type scléro-nodulaire, le plus fréquent (57 % des lymphomes de Hodgkin), présente une architecture scléro-nodulaire. Sur le plan clinique, le lymphome de Hodgkin peut donner un syndrome inflammatoire, avec fièvre et prurit persistant.

Hémopathies lymphoïdes B matures

Ce sont les lymphomes les plus fréquents (78 % des lymphomes non cutanés) avec une cinquantaine d'entités définies dans la classification OMS. Ils peuvent avoir une présentation ganglionnaire, extra-ganglionnaire ou médullo-sanguine (leucémique).

Ils résultent de la prolifération d'une cellule B (présentant un réarrangement clonal du récepteur B (BCR)) à différents stades d'activation et de différenciation. Ces lymphomes sont classés selon les caractéristiques morphologiques et phénotypiques de leur contrepartie cellulaire normale, associées à des anomalies moléculaires spécifiques ([Figure 08.07](#)).

On distingue

- les lymphomes B à petites cellules (lymphome folliculaire, lymphome du manteau, lymphome de la zone marginale, lymphome lymphocytaire, lymphome lymphoplasmocytaire) le plus souvent d'évolution lente non agressive,
- le myélome,
- et les lymphomes B à grandes cellules agressifs d'architecture diffuse. Ces hémopathies touchent l'adulte principalement. Elles expriment toutes, à l'exception des proliférations à différenciation plasmocytaire (myélome, etc.), le CD20 (cluster de différenciation des cellules lymphoïdes B) les rendant sensibles au traitement aux anticorps anti-CD20.

Lymphome folliculaire

Le lymphome folliculaire ([Figure 08.08](#)) est le plus fréquent des lymphomes B à petites cellules matures. Il s'agit d'un lymphome d'évolution lente, mais pouvant évoluer vers une forme agressive (Lymphome B à grandes cellules). Son pronostic est plutôt favorable avec une survie à 5 ans de 87 %. Il se caractérise par une prolifération d'architecture nodulaire, constituée de cellules de petite taille d'allure centrocytique et de cellules de grande taille d'allure centroblastique, de phénotype identique aux centroblastes/centrocytes présents dans le centre germinatif d'un follicule lymphoïde secondaire normal (CD20 +, CD10 + et Bcl6 +). Les cellules tumorales se caractérisent par un réarrangement du gène BCL2, à proximité du promoteur du gène des immunoglobulines, à l'origine de la lymphomagenèse, et responsable d'une expression constitutive de l'oncoprotéine BCL2, anti-apoptotique, qui peut être mise en évidence en immunohistochimie.

Myélome

Le myélome représente la plus fréquente des proliférations d'origine plasmocytaire. Cette hémopathie, touchant préférentiellement les adultes âgés, dérive de la prolifération clonale, disséminée, d'un plasmocyte mature. L'atteinte osseuse, multifocale, lytique (lacunes à l'emporte-pièce) +/- associée à une atteinte viscérale secondairement ([Figure 08.09](#)). Cette prolifération est responsable de la présence sérique d'une protéine monoclonale (IgG ou IgA le plus souvent) et urinaire de chaînes légères d'Ig (= protéines de Bence Jones).

Lymphomes B diffus à grandes cellules

Parmi les lymphomes B agressifs, les lymphomes B diffus à grandes cellules sont les plus fréquents (42 % de l'ensemble des lymphomes B) ([Figure 08.10](#)). Ils touchent préférentiellement l'adulte plutôt âgé (50–90 ans) et se caractérisent par une évolution spontanément agressive avec une survie à 5 ans de 58 %. Histologiquement, il s'agit d'une prolifération d'architecture diffuse, constituée de cellules de grande taille, de phénotype B CD20 + avec un index de prolifération élevé.

Le lymphome de Burkitt est un autre exemple de lymphome B très agressif, assez rare en France. Il représente 2 % des lymphomes non hodgkiniens et est observé surtout chez l'enfant. Parmi les facteurs de risque figure l'immunodépression, notamment l'infection par le VIH, et en Afrique où il est endémique par infection par le virus Epstein-Barr (EBV) et se développe préférentiellement au niveau des sinus maxillaires. Son pronostic est plutôt bon avec une survie à 5 ans proche de 84 %. La cellule tumorale dérive d'un lymphocyte B du centre germinatif (donc CD10 +), et présente un aspect immature, blastoïde. Elle se caractérise par un réarrangement de l'oncogène MYC le plus souvent à proximité du promoteur du gène des immunoglobulines (t(8,14)), à l'origine de la lymphomagenèse, et responsable d'une expression constitutive de la protéine MYC.

Hémopathies lymphoïdes T ou à cellules NK

Les hémopathies lymphoïdes T ou NK sont beaucoup moins fréquentes que les hémopathies lymphoïdes B, et ne représentent que 6 % de l'ensemble des lymphomes non cutanés. Il s'agit de lymphomes agressifs, de mauvais pronostic (en dehors des lymphomes T cutanés, d'évolution lente le plus souvent), répondant peu aux chimiothérapies conventionnelles. Les lymphomes T périphériques non cutanés, de présentation ganglionnaire, sont les plus fréquents. Les lymphomes T extra-ganglionnaires se développent notamment au sein des « barrières » ou des « filtres » physiologiques tels que la peau, le tube digestif, le foie, la rate, les fosses nasales et nasopharynx. Ils résultent de la prolifération clonale de lymphocytes T (réarrangement clonal du récepteur T (TCR)) ou de cellules NK et présentent une grande diversité morphologique et phénotypique. Cette caractéristique, associée à leur faible fréquence, rend leur diagnostic plus difficile que celui des lymphomes B. Ce sont en majorité des hémopathies agressives touchant le sujet adulte, mais également l'enfant (exemple : lymphome T anaplasique ALK +). Certains lymphomes T sont associés à l'EBV (lymphome NK/T nasal), critère diagnostique majeur (voir [figure 08.04](#)).

► Proliférations histiocytaires, dendritiques et mastocytaires

Elles regroupent des entités très rares.

La classification OMS distingue cinq groupes d'histiocytose, définis par des critères cliniques, radiographiques, morphologiques, phénotypiques et moléculaires. Sont distinguées notamment les histiocytoses langerhansiennes et les histiocytoses non langerhansiennes (Maladie d'Erdheim Chester, maladie de Rosai-Dorfman, etc.). Les histiocytoses langerhansiennes (HL), touchant essentiellement l'enfant, dérivent d'une cellule dendritique particulière, la cellule de Langerhans résidant dans la peau et les muqueuses malpighiennes et capable d'internaliser les pathogènes. Elle exprime le CD1a et la langerine, détectables en immunohistochimie, et cette expression, conservée dans l'HL, est un critère diagnostique important. L'HL correspond à une accumulation de cellules de Langerhans au niveau de divers organes ([Figure 08.11](#)).

► Tumeurs mélanocytaires

Les mélanocytes, dérivés de la crête neurale, sont les cellules responsables de la synthèse de la mélanine et de la pigmentation cutanée, situées dans la couche basale de l'épiderme, entre les kératinocytes. On les trouve également dans l'uvée de l'œil, et en très faible nombre dans la muqueuse buccale, les muqueuses malpighiennes génito-anales, la muqueuse respiratoire, la muqueuse digestive et les méninges.

Les tumeurs mélanocytaires touchent principalement la peau. Elles sont beaucoup plus rares dans les autres tissus cités ci-dessus. Les tumeurs mélanocytaires bénignes sont appelées nævus mélanocytaires ou nævus naevocellulaires. La plupart des tumeurs mélanocytaires bénignes comportent une mutation oncogénique « driver » isolée, responsable d'une prolifération tumorale qui reste localisée. Les tumeurs mélanocytaires malignes sont appelées mélanomes. Les mélanomes ont, en plus d'une mutation oncogénique « driver », des altérations géniques additionnelles leur conférant leur agressivité locale et leur potentiel métastatique.

Les mélanocytes bénins ou malins expriment divers antigènes permettant de les identifier en immunohistochimie : S100, SOX10, Melan A, HMB45.

Les tumeurs mélanocytaires bénignes ou malignes produisent une quantité variable de mélanine, ce qui se traduit cliniquement par des lésions cutanées plus ou moins pigmentées, allant de papules rosées à des tumeurs brun-noir. Toutes les lésions pigmentées de la peau ne sont pas des tumeurs mélanocytaires.

► Nævus mélanocytaires

On distingue les nævus congénitaux, touchant 1 % des enfants, et les nævus acquis, bien plus fréquents. Ces derniers apparaissent pour la plupart durant l'enfance et l'adolescence. Ce sont des lésions cutanées de quelques millimètres de diamètre, rarement plus étendues, habituellement pigmentées (brun clair à noir), parfois

pileuses, à surface lisse un peu surélevée ou à surface papillomateuse en saillie sur le tégument ([Figure 08.12A](#)).

Microscopiquement, il s'agit d'une prolifération de petites cellules arrondies au cytoplasme éosinophile peu abondant, plus ou moins chargé de pigment mélanique, appelées cellules naeviques. Elles se regroupent en thèques (amas arrondis d'au moins une dizaine de cellules) dans l'épiderme et dans la partie superficielle du derme, et forment des nappes de cellules s'étendant plus ou moins profondément dans le derme ([Figure 08.12B](#)). La bénignité de la lésion est affirmée sur plusieurs critères cyto-architecturaux : symétrie et taille de la tumeur, présence d'un gradient de maturation cytologique et architectural de la surface du derme à la profondeur, absence d'atypie nucléaire et de mitose.

On distingue plusieurs familles de nævus mélanocytaires, en fonction de leur présentation clinique, de leur aspect histologique et de leur anomalie oncogénique driver.

Mélanomes

Les mélanomes correspondent dans 1/3 des cas à l'évolution maligne d'un nævus mélanocytaire mais surviennent le plus souvent d'emblée. Ils sont exceptionnels avant la puberté, et leur incidence augmente avec l'âge. Les principaux facteurs de risque de mélanome sont : le phototype clair, l'exposition aux UV (notamment coups de soleil dans l'enfance), un nombre élevé de nævus (> 50), des antécédents personnels et familiaux de mélanome.

Cliniquement, le mélanome est une tumeur pigmentée caractérisée par : une Asymétrie, des Bords irréguliers, une Couleur hétérogène, un Diamètre élevé, et/ou une Évolutivité (critères « ABCDE » très utiles pour le dépistage) ([Figure 08.12C](#)).

Le plus fréquemment, le mélanome évolue en deux phases, une extension horizontale centrifuge pouvant durer plusieurs mois à années, puis une phase d'invasion verticale avec envahissement du derme et formation d'un nodule. Dans environ 15 % des cas, le mélanome est nodulaire d'emblée. Histologiquement, le mélanome est caractérisé par : une asymétrie, l'absence de maturation cytologique et architecturale dans le derme, des atypies cytologiques et des mitoses ([Figure 08.12D](#)). L'architecture de la lésion étant un critère majeur pour évaluer la malignité d'une tumeur mélanocytaire, on préférera une exérèse à une biopsie partielle.

Le pronostic des mélanomes dépend principalement de leur degré d'invasion en profondeur dans la peau, évalué par l'**indice de Breslow (épaisseur tumorale en millimètres, mesurée sur la coupe examinée au microscope)**.

C'est cette épaisseur et la présence ou non d'une ulcération épidermique qui déterminent le stade T dans la classification pTNM des mélanomes. Le mélanome est un cancer lymphophile : les premières métastases sont généralement ganglionnaires, parfois suivies de métastases viscérales (poumon, foie, cerveau). La survie à 5 ans en cas de métastase ganglionnaire est de 65 %, et seulement de 25 % en cas de métastase viscérale, mais les progrès thérapeutiques récents pourraient modifier ces données.

Tumeurs conjonctives

Ces tumeurs dérivent du tissu mésenchymateux dont l'origine embryologique est le mésoderme. Ce sont des tumeurs très hétérogènes qui peuvent être localisées n'importe où dans l'organisme mais le plus fréquemment dans les tissus mous (c'est-à-dire les muscles, le tissu graisseux...) et les os.

Épidémiologie

Les sarcomes sont des cancers rares, représentant globalement 1 % de l'ensemble des cancers. Leur relative rareté découle du taux de renouvellement plus faible des tissus conjonctifs comparativement aux tissus épithéliaux dont le turn-over est beaucoup plus élevé. Même s'il n'existe pas de facteur génétique prédisposant dans la plupart des cas, certains syndromes de prédisposition génétique sont associés à un risque accru de développer un sarcome dans comme le syndrome de Li Fraumeni (mutation constitutionnelle du gène *TP53* avec risque accru de rhabdomyosarcome,

ostéosarcome), ou la neurofibromatose (mutation constitutionnelle du gène NF1 exposant au risque de développer des tumeurs nerveuses malignes). Certains agents environnementaux sont associés à un risque accru de sarcome. La grande majorité des tumeurs conjonctives sont en fait bénignes (tout comme c'est le cas des tumeurs épithéliales). Elles sont volontiers plus petites et disposées dans les tissus mous superficiels (c'est-à-dire au-dessus des aponévroses au niveau des membres).

► Étiologie et formation des sarcomes et tumeurs conjonctives

Comme tous les cancers, les sarcomes résultent d'altérations génétiques qui aboutissent à la dérégulation de la prolifération cellulaire et du contrôle du cycle cellulaire. Certains gènes altérés ne sont pas spécifiques car également altérés dans de nombreux autres types de cancer comme le gène suppresseur de tumeurs TP53. Les altérations génétiques en cause peuvent être des mutations activatrices (affectant des oncogènes), des mutations inactivatrices (de gènes suppresseurs de tumeurs), des altérations du nombre de copies des gènes (amplification d'oncogène comme MDM2 dans certains liposarcomes) ou enfin des translocations. Une fraction plus élevée de sarcomes est associée à des translocations. Les translocations correspondent à des échanges de matériel génétique entre régions d'un même chromosome ou de chromosomes différents qui aboutissent à la formation d'un nouveau gène dit « gène de fusion » au sein duquel coexistent les séquences génétiques de deux gènes distincts, permettant l'acquisition de nouvelles fonctions cellulaires. Le sarcome d'Ewing est un exemple classique de sarcome associé à une translocation. Les tumeurs conjonctives bénignes comportent également des altérations génétiques, mais ne conférant pas aux cellules tumorales la capacité à disséminer comme c'est le cas avec les tumeurs malignes.

► Classification et nomenclature

On distingue trois niveaux d'agressivité parmi les tumeurs conjonctives :

1. les tumeurs bénignes, à risque très faible de récurrence, sans risque de métastase et n'entraînant pas de destruction des tissus loco-régionaux ;
2. les tumeurs à malignité locale, qui sont essentiellement associées à un potentiel de récurrence et de destruction locale si elles ne sont pas complètement réséquées. Elles peuvent très rarement métastaser ;
3. les tumeurs malignes appelées sarcomes qui sont associées à un risque local et général (potentiel de métastase). Lorsqu'ils sont localisés (non métastatiques), on doit en évaluer le grade histopronostique, comme pour beaucoup d'autres cancers, afin de quantifier le risque de métastase pour juger du bénéfice à prescrire un traitement général (chimiothérapie).

En théorie, le terme de sarcome s'applique à toutes les tumeurs malignes mésenchymateuses. Toutefois certaines tumeurs sont dénommées selon des termes descriptifs dépourvus de ce terme alors qu'elles sont bel et bien malignes, il existe donc quelques exceptions ! En pratique, en cas de doute, les cliniciens se réfèrent toujours à la classification des tumeurs éditée par l'OMS, qui liste les différents types de cancers reconnus dans l'état actuel des connaissances.

Plus de 50 sous-types de sarcomes sont reconnus, classés sur la base de leur différenciation histologique ([Tableau 08.02](#)) : vasculaire (angiosarcome), musculaire lisse (léiomyosarcome), adipeuse (liposarcome), musculaire striée (rhabdomyosarcome)... Ces grandes catégories histologiques sont indispensables mais en réalité insuffisantes : chaque catégorie histologique comporte des sous-types qui sont très différents en termes d'agressivité clinique, d'aspect morphologique et de génétique. À titre d'exemple, un liposarcome peut correspondre à un liposarcome bien différencié, un liposarcome dédifférencié, un liposarcome myxoïde, un liposarcome pléomorphe et chacun de ces sous-groupes a des caractéristiques biologiques et un pronostic différents !

Il s'agit de tumeurs de diagnostic difficile qui nécessitent une prise en charge dans des centres spécialisés et qui bénéficient d'une relecture histologique par un pathologiste expert.

► Exemples de quelques tumeurs conjonctives

Sarcome de Kaposi

Il s'agit de tumeurs rares dites « à malignité intermédiaire » (donnant rarement des métastases), à tropisme surtout cutané mais pouvant aussi se localiser dans les viscères. Malgré leur rareté, ils ont été largement médiatisés au moment de la découverte de l'infection par le VIH dont les patients affectés développaient des sarcomes de Kaposi secondaires à l'immunodépression. L'immunodépression, quelle que soit sa cause, favorise la réactivation du virus HHV8 qui entraîne la transformation de cellules endothéliales. Ce sarcome a une différenciation vasculaire qui explique l'aspect bleuté/brunâtre des lésions de Kaposi. D'autres formes sont dites « endémiques », restreintes à certaines régions géographiques, affectant des patients sans comorbidités et sont également secondaires à l'HHV8 ([Figure 08.13](#)).

Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)

Ces tumeurs se développent typiquement au sein de la paroi du tube digestif, et pourraient dériver de la cellule de Cajal impliquée dans la régulation de la motilité digestive.

Ces tumeurs sont le plus souvent associées à des mutations activatrices de l'oncogène KIT, et comportent une surexpression de la protéine visible en immunohistochimie. L'identification précise de la mutation par séquençage de l'ADN tumoral est recommandée pour prédire la sensibilité aux inhibiteurs ciblant la protéine KIT. Le type de mutation conditionne en effet la qualité de la réponse attendue au traitement ([Figure 08.14](#)).

Malgré la présence commune de ces mutations dans les GISTs, ces tumeurs sont très hétérogènes, allant de formes bénignes asymptomatiques et diagnostiquées fortuitement jusqu'à des formes hautement malignes, métastastiques.

Angiosarcome

Il s'agit d'une tumeur maligne de haut grade à différenciation vasculaire. Ces tumeurs peuvent se développer dans tous les sites anatomiques y compris les viscères comme le foie ou la rate. Des facteurs favorisants ont été identifiés, même s'ils peuvent manquer : l'irradiation (avec l'exemple de l'angiosarcome du sein survenant au décours de la prise en charge radiothérapique d'un cancer du sein), le chlorure de vinyle (exposant à l'angiosarcome du foie), le lymphœdème qui peut exceptionnellement se compliquer d'un angiosarcome.

Ces tumeurs sont diagnostiquées sur l'existence d'une différenciation vasculaire visible sur la coloration HES et/ou sur l'expression de marqueurs vasculaires en immunohistochimie ([Figure 08.15](#)).

Liposarcome dédifférencié

Les liposarcomes dédifférenciés correspondent au sous-type le plus fréquent de liposarcome, appartenant à la catégorie des sarcomes à différenciation adipeuse.

Ces tumeurs affectent principalement des patients de plus de 55 ans et peuvent se développer dans tous les sites anatomiques avec une prédilection pour les membres et le rétropéritoine.

Ces tumeurs sont caractérisées par des amplifications de l'oncogène MDM2, qui par conséquent est surexprimé par les cellules tumorales. L'amplification peut être confirmée au niveau de l'ADN par hybridation in situ ([Figure 08.16](#)).

Ostéosarcome

Il s'agit d'une tumeur maligne à différenciation ostéogénique survenant quasi exclusivement dans les os. Il affecte avec prédilection les os longs mais tous peuvent être atteints. Ces tumeurs ont une distribution bimodale, c'est-à-dire avec deux pics d'âge l'adolescence et après 55 ans. En effet la croissance osseuse survenant pendant l'adolescence constitue une période de vulnérabilité pour le développement de ces tumeurs, heureusement rares.

Sur le plan clinique, le diagnostic est suspecté par les radiologues car ils observent des signes d'ossification et des signes d'agressivité (il s'agit d'une tumeur maligne destructrice). Sur le plan microscopique, par définition, les cellules tumorales élaborent une matrice osseuse minéralisée mais désorganisée et anarchique détruisant l'os natif ([Figure 08.17](#)).

Sur le plan génétique, ces tumeurs comportent des inactivations de gènes suppresseurs de tumeurs peu spécifiques comme TP53 et RB1 et ont un génome comportant de nombreuses altérations du nombre de copies des gènes, une caractéristique rarement observée dans les tumeurs pédiatriques.

Sarcome d'Ewing

Ce sarcome affecte des enfants et des adultes jeunes et peut toucher tous les os sans prédilection franche. Sur le plan microscopique, il correspond à une tumeur complètement indifférenciée composée de cellules de petite taille formant des plages de cellules peu cohésives, comme on pourrait en voir dans une tumeur hématologique ou un carcinome à petites cellules. Son diagnostic nécessite donc des études complémentaires par immunohistochimie et des tests moléculaires afin d'identifier le gène de fusion récurrent à l'origine de leur développement EWSR1-FLI1 (ou plus rarement d'autres gènes apparentés).

► Tumeurs des systèmes nerveux central et périphérique

► Tumeurs du système nerveux central

Tumeurs intra-parenchymateuses

Chez l'adulte, les tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes (au moins 50 %) sont des métastases, le plus souvent de carcinomes. Dans $\frac{3}{4}$ cas il existe déjà des métastases dans d'autres sites.

Les tumeurs intra-parenchymateuses primitives sont développées à partir des cellules gliales du parenchyme cérébral : les astrocytes (rôle nourricier pour les neurones), les oligodendrocytes (petites cellules fabriquant la myéline), les cellules épendymaires (cellules épithéliales tapissant les ventricules), les cellules microgliales/macrophagiques. Elles sont regroupées sous le terme générique de « gliomes », qui sont divisés en deux grands groupes : les gliomes diffus et les gliomes circonscrits.

- Les gliomes diffus sont caractérisés par une infiltration du tissu cérébral, rendant l'exérèse chirurgicale complète impossible. Si l'évolution de ces tumeurs reste aujourd'hui fatale, leur pronostic est très variable d'un type à l'autre. Ils sont classés en plusieurs groupes selon des critères histologiques et moléculaires définis dans la classification OMS des tumeurs du système nerveux central. Les gliomes diffus correspondent à des astrocytomes et des oligodendrogliomes, auxquels est attribué un grade II, III et IV selon des critères histopronostiques (mitoses, nécrose, prolifération endothélio-capillaire).
- Le glioblastome ou astrocytome de grade IV est la tumeur astrocytaire la plus agressive, avec un pronostic extrêmement péjoratif ([Figure 08.18AB](#)).
- Les gliomes circonscrits sont essentiellement représentés par l'astrocytome pilocytique (grade I de l'OMS). Ce sont des tumeurs principalement localisées dans le cervelet, le tronc cérébral, l'hypothalamus et la moelle épinière. Le pronostic est excellent si l'exérèse chirurgicale est complète.
- Les épendymomes se développent à partir des cellules souches péri-ventriculaires et constituent des entités génétiques variables en fonction de l'âge du patient et de la localisation dans le cerveau ([Figure 08.18C](#)).

Tumeurs extra-parenchymateuses

Les méningiomes sont les tumeurs extra-parenchymateuses les plus fréquentes.

Elles sont développées à partir des cellules arachnoïdiennes et prédominent chez la femme entre 50 et 60 ans. Les méningiomes sont divisés en de multiples sous-types histologiques et en trois grades de malignité croissante selon la classification OMS des tumeurs du système nerveux central : grade I (bénin dans 80 % des cas), grade II (15 à 20 %) et grade III (2 à 5 %) selon plusieurs paramètres histologiques. Le traitement repose sur la chirurgie. Il existe un risque de récurrence locale lié au grade de la tumeur ou à sa localisation (lorsqu'elle ne permet pas une chirurgie complète) ([Figure 08.18DE](#)).

Les tumeurs embryonnaires du système nerveux central

Les médulloblastomes sont des tumeurs embryonnaires à différenciation neuronale localisées au niveau du cervelet. Ils se rencontrent surtout chez l'enfant et l'adolescent, rarement chez l'adulte. Ils sont caractérisés par une propension à diffuser par la voie du liquide céphalo-rachidien avec possibilité de métastases dans le névraxe.

► Tumeurs du système nerveux périphérique

Les schwannomes sont des tumeurs bénignes développées à partir des cellules de Schwann qui synthétisent la myéline. Ils sont bien limités et sont accolés à un nerf. Ils peuvent être observés en intracrânien ou en intrarachidien. Ils sont le plus souvent solitaires et sporadiques (90 %). Les schwannomes multiples sont observés dans le cadre de la neurofibromatose de type 2 (4 %) et dans la schannomatose (5 %). Les schwannomes intracrâniens sont typiquement développés sur le nerf VIII dans l'angle ponto-cérébelleux (« neurinome de l'acoustique »). Les caractéristiques morphologiques des schwannomes sont illustrées à la ([figure 08.19](#)).

Les neurofibromes sont des tumeurs bénignes constituées de plusieurs types de cellules : cellules de Schwann, cellules péri-neuriales, et fibroblastes. Ils sont soit sporadiques et solitaires, soit multiples dans le cadre de la neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Recklinghausen. Il existe plusieurs variantes cliniques et morphologiques de neurofibrome : le neurofibrome cutané (localisé ou diffus), le neurofibrome intranerveux localisé, le neurofibrome plexiforme. Parmi les variantes morphologiques, le neurofibrome plexiforme est très souvent associé à la NF1 et justifie une enquête génétique.

Les tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques sont des tumeurs rares. 50 % d'entre elles surviennent dans le cadre de la NF1. Elles touchent les nerfs de grande taille et de taille moyenne.

► Tumeurs germinales

► Notions générales

Les tumeurs germinales sont issues d'une cellule germinale primordiale multipotente et constituent un groupe de tumeurs hétérogènes tant sur le plan histologique que clinique. Ces tumeurs se développent préférentiellement dans les gonades (ovaires et testicules). Elles sont plus rarement extra-gonadiques (4 % des cas), localisées le long de la ligne médiane du corps, au niveau du cerveau (hypophyse), du médiastin antérieur, du rétropéritoine ou de la région sacro-coccygienne, développées à partir de cellules germinales stoppées sur leur trajet de migration lors de l'embryogenèse.

Ces tumeurs rares peuvent survenir à tout âge, avec un pic durant la petite enfance puis un second pic après la puberté qui se poursuit à l'âge adulte. Elles sont beaucoup plus fréquentes chez l'homme que chez la femme (64/1 000 000 vs 4/1 000 000 respectivement en Europe). La cryptorchidie est un facteur de risque bien connu mais le plus souvent, leur étiologie reste inconnue.

Les tumeurs germinales présentent une variété morphologique correspondant aux différentes différenciations tissulaires suivies par la cellule germinale primordiale ([Figure 08.20](#)). Cette différenciation s'oriente soit sur le versant gonadique sous la forme d'un séminome, constitué de cellules ressemblant aux gonocytes primordiaux, soit à la manière d'un œuf fécondé reproduisant grossièrement des tissus embryonnaires (carcinome embryonnaire, tératome) ou extra-embryonnaires (tumeur

vitelline, choriocarcinome). Plusieurs contingents tumoraux différents peuvent être associés au sein de la même tumeur.

Les tumeurs germinales présentent également des spécificités en fonction de leur localisation, de leur composition et de l'âge de survenue. On distingue trois grandes catégories qui impliquent une prise en charge spécifique :

- d'une part les tératomes, qui peuvent être des tumeurs bénignes ou malignes
- et d'autre part les séminomes purs et les tumeurs germinales non séminomateuses, qui sont toutes deux des tumeurs malignes.

Certains contingents tumoraux s'accompagnent de la sécrétion de marqueurs sériques spécifiques (betaHCG pour le choriocarcinome et alpha-fœto-protéine pour la tumeur vitelline) apportant des éléments diagnostiques et de suivi à ces tumeurs.

Chez l'enfant avant six ans, les tumeurs germinales sont le plus souvent des tératomes bénins. Chez l'adolescent et l'adulte, les tumeurs germinales sont le plus souvent malignes (sauf au niveau de l'ovaire où prédomine encore le tératome bénin) mais leur pronostic reste en règle générale très favorable même au stade métastatique en raison de leur grande chimio- et radio-sensibilité.

Il s'agit de tumeurs de diagnostic difficile qui nécessitent une prise en charge dans des centres spécialisés et qui bénéficient d'une relecture histologique par un pathologiste expert (sauf pour les tératomes matures non cancérisés).

Différentes variétés de tumeurs germinales

- Le séminome, également appelé dysgerminome dans l'ovaire ou germinome en intracérébral, est la tumeur germinale maligne qui présente la plus grande similitude morphologique avec les gonies (spermatogonies et ovogonies) ([Figure 08.21A](#)).
- Le carcinome embryonnaire est une tumeur germinale maligne d'aspect hétérogène et nécrotique, formé de cellules peu différenciées très atypiques ([Figure 08.21B](#)). Son pronostic est plus péjoratif que celui des autres variétés de tumeurs germinales malignes.
- La tumeur vitelline est une tumeur germinale maligne présentant des aspects morphologiques très polymorphes rappelant les structures extra-embryonnaires du sinus endodermique (ou sac vitellin), de l'allantoïde et du mésenchyme extra-embryonnaire ([Figure 08.21C](#)). Elle sécrète d'ailleurs de l'alpha-fœto-protéine, qui constitue un marqueur tumoral sanguin important pour le diagnostic.
- Le choriocarcinome est une tumeur germinale maligne à différenciation trophoblastique rappelant le placenta ([Figure 08.21D](#)). Il s'accompagne d'une augmentation du taux d'HCG sanguin.
- Les tératomes sont des tumeurs germinales à différenciation somatique, pouvant reproduire virtuellement tous les tissus dérivés des trois feuilletts embryonnaires : ectoderme, endoderme et mésoderme. Ils peuvent être constitués d'un seul type tissulaire dont l'agencement est souvent organoïde et kystique ou être plus complexes, constitués de multiples tissus mésenchymateux et épithéliaux plus ou moins organoïdes ou désordonnés (ex. : épiderme, annexes pilo-sébacées et tissu cérébral dérivant de l'ectoderme ; épithéliums respiratoire ou digestif et tissu thyroïdien dérivant de l'endoderme ; cellules adipeuses, tissu musculaire lisse ou strié, os, cartilage et dent dérivant du mésoderme ([Figure 08.22](#)). Ces constituants tissulaires peuvent être différenciés d'aspect mature, mais également d'aspect embryonnaire ou fœtal.

Tumeurs de blastème

Une tumeur du blastème est une tumeur constituée de cellules immatures semblables à celles de l'ébauche embryonnaire (blastème) d'un organe ou d'un tissu.

Ces tumeurs peuvent être observées dans différents organes et tissus, essentiellement chez le jeune enfant (âge moyen de 2 à 3 ans). Il s'agit de tumeurs rares : le Registre national des cancers de l'enfant (RNCE) comptabilise environ 350 nouveaux cas de tumeurs du blastème par an en France.

L'aspect histologique de ces tumeurs est souvent assimilé à celui de « tumeur à petites cellules rondes et bleues », c'est-à-dire celui de tumeurs d'aspect très indifférencié. Les cellules blastémateuses sont de taille moyenne, avec un rapport nucléocytoplasmique élevé et un noyau ovalaire à chromatine fine. L'activité mitotique est importante. La topographie de la tumeur et la recherche de signes histologiques (ou parfois immunohistochimiques) de différenciation tumorale permettent de classer précisément la tumeur.

La classification internationale des cancers de l'enfant (ICCC, 3e édition) reconnaît plusieurs types de tumeurs du blastème dont les principales sont : le neuroblastome, le rétinoblastome, le néphroblastome, l'hépatoblastome, et le médulloblastome. Les deux entités les plus fréquentes sont le neuroblastome (ou tumeur neuroblastique périphérique) et le néphroblastome.

Les tumeurs du blastème sont des tumeurs chimiosensibles et les cellules tumorales présentent un potentiel de maturation sous chimiothérapie. Les prélèvements réalisés après traitement renferment donc en proportion variable des cellules blastémateuses et d'autres populations plus matures présentant une ou des lignes de différenciation variant selon le type de tumeur.



L'essentiel à retenir

► Hémopathies malignes

- Les hémopathies malignes regroupent celles issues des cellules myéloïdes et lymphoïdes.
- Elles touchent majoritairement l'adulte et sont beaucoup moins fréquentes que les tumeurs malignes d'origine épithéliale.
- La classification précise de ces hémopathies est indispensable pour une prise en charge thérapeutique adaptée. Il s'agit de la classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes. Cette classification définit des entités en fonction des critères cliniques (âge, présentation clinique, agressivité clinique...), biologiques, morphologiques (petites cellules grandes cellules, microenvironnement...), immunohistochimiques et moléculaires (anomalies cytogénétiques...). Elle inclut aussi des critères pronostiques et pour certaines entités théranostiques.
- Les hémopathies myéloïdes se traduisent majoritairement par une leucémie, c'est-à-dire un envahissement médullo-sanguin, et parfois par un envahissement tissulaire qui précède ou qui accompagne la composante leucémique
- Les hémopathies lymphoïdes se traduisent majoritairement par une infiltration tissulaire (lymphome), ganglionnaire et/ou extra-ganglionnaire, en fonction du type d'hémopathie
- Les lymphomes non hodgkiniens sont plus fréquents que les lymphomes hodgkiniens, et les lymphomes B sont plus fréquents que les lymphomes T ou NK

► Tumeurs mélanocytaires

- La fréquence et la diversité des tumeurs mélanocytaires bénignes (naevus mélanocytaires).
- La nécessité de faire l'exérèse de toute la lésion pigmentée suspecte pour diagnostiquer au plus tôt un mélanome. Le pronostic est d'autant plus favorable que le mélanome est réséqué précocement, quand il a une faible épaisseur.
- Les principaux critères histopronostiques des mélanomes localisés : épaisseur en mm (indice de Breslow) et présence ou non d'une ulcération épidermique.
- La gravité évolutive des mélanomes du fait de leur potentiel métastatique, et la possibilité de métastases révélatrices.



► Tumeurs conjonctives

- Les sarcomes sont des tumeurs conjonctives malignes dérivant des cellules mésenchymateuses et pouvant se développer dans tous les sites anatomiques.
- Les mécanismes impliqués dans leur développement sont similaires à ceux des autres cancers même si la fréquence et la nature des gènes/mécanismes impliqués diffèrent : par exemple les translocations génétiques driver sont plus fréquentes dans les sarcomes que dans les carcinomes.
- Ces tumeurs, compte tenu de leur localisation et de leur origine cellulaire, bénéficient d'une prise en charge thérapeutique souvent différente des autres cancers.

► Tumeurs des systèmes nerveux central et périphérique

- Les tumeurs du système nerveux central sont essentiellement représentées par les méningiomes (majoritairement bénins) et les tumeurs gliales (astrocytomes, oligodendrogliomes). Les gliomes ont un pronostic très variable en fonction de leur type histologique et de leur grade, le glioblastome étant la tumeur la plus péjorative.
- Les tumeurs du système nerveux périphérique sont le plus souvent des tumeurs bénignes et sont représentées par les neurofibromes et les schwannomes. Ces tumeurs sont fréquentes lors de prédispositions génétiques : neurofibromatose de type 1 (ou maladie de Recklinghausen) ou de type 2.

► Tumeurs germinales

- Les tumeurs germinales forment un groupe hétérogène de tumeurs rares issues d'une cellule germinale primordiale multipotente.
- Elles touchent l'ovaire et le testicule et sont plus rarement extra-gonadiques (ligne médiane du corps : cerveau, médiastin, rétropéritoine, région sacro-coccygienne).
- Elles présentent deux pics de fréquence : jeune enfant puis péri-pubertaire et adultes.
- Le séminome, le carcinome embryonnaire, le choriocarcinome, la tumeur vitelline et le tératome post-pubertaire, sont des tumeurs germinales malignes qui peuvent être isolées ou associées sous la forme d'une tumeur germinale mixte.
- Pour des raisons pronostiques et de prise en charge, on distingue d'une part le séminome pur et d'autre part les tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS).
- Chez l'enfant : la tumeur la plus fréquente est le tératome (mature ou immature).
- Chez l'adulte : la tumeur germinale la plus fréquente dans l'ovaire est le tératome kystique mature bénin alors que dans le testicule et dans les localisations extra-gonadiques les tumeurs germinales sont toujours malignes.
- Les marqueurs sériques des tumeurs germinales sont : beta HCG pour le choriocarcinome et alpha-fœtoprotéine pour la tumeur vitelline.
- Le pronostic des tumeurs germinales malignes est souvent favorable, même au stade métastatique, en raison de leur grande chimio- et radio-sensibilité.

► Tumeurs de blastème

Une tumeur du blastème est une tumeur constituée de cellules immatures semblables à celles de l'ébauche embryonnaire d'un organe. Elles touchent majoritairement les enfants. Leur aspect Généralités sur les tumeurs. Cellule et tissucancéreux histologique est très indifférencié : « tumeur à petites cellules rondes

basophiles ». Les deux tumeurs les plus fréquentes sont le neuroblastome et le néphroblastome.



[Plan](#)

[Contact](#)

[Mention légales](#)

[Politique de confidentialité](#)

SFP : Service de Pathologie, Hôpital de Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94275 Le Kremlin Bicêtre - Tél: +33 (0)1 45 21 78 72 - 06 67 35 35 81



9. Pronostic et marqueurs théranostiques du cancer

CoPath

[Retour à l'espace CoPath](#)

Pathologie générale (DFGSM)

Introduction

1. Moyens et objectifs de l'anatomie pathologique en médecine

2. Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes

3. Réaction inflammatoire - Inflammations

4. Pathologie vasculaire et troubles circulatoires

5. Généralités sur les tumeurs Cellule et tissu cancéreux

6. Histoire naturelle du cancer

7. Tumeurs épithéliales

8. Tumeurs non épithéliales

9. Pronostic et marqueurs théranostiques du cancer

10. En route vers le deuxième cycle des études médicales

▶ Chapitre 9. Pronostic et marqueurs théranostiques du cancer

Auteure : Emmanuelle Uro-Coste

Plan du chapitre

- Pronostic global et schémas thérapeutiques
- Thérapie ciblée et marqueurs théranostiques
- Outils de la pathologie moléculaire



Objectifs

- Connaître les principaux éléments d'évaluation du pronostic d'un cancer : type histologique, grade histopronostique et stade d'extension de la tumeur.
- Comprendre le principe général des thérapies ciblées et la notion de marqueur théranostique en cancérologie.
- Connaître les principales stratégies de ciblage thérapeutique : cibler les cellules tumorales, cibler le micro-environnement tumoral, restaurer l'immunité anti-tumorale.
- Connaître les principaux outils utilisés en anatomie pathologique et pathologie moléculaire pour identifier les cibles thérapeutiques.

▶ Pronostic global et schémas thérapeutiques

Le diagnostic anatomopathologique d'une tumeur va déterminer son pronostic et le schéma thérapeutique pour le patient. Pour optimiser la prise en charge, ce diagnostic doit préciser le type histologique, le grade histopronostique, le stade d'extension et, dans certains cas, le statut de marqueurs pronostiques. Les marqueurs théranostiques, c'est-à-dire qui prédisent la réponse aux traitements, peuvent conditionner aussi le pronostic.

▶ Type histologique, grade et stade

Chaque type histologique de cancer a une évolution et une sensibilité aux thérapies plus ou moins prévisibles. D'une manière globale, les carcinomes donnent en premier lieu des métastases ganglionnaires, ce qui va indiquer une chirurgie d'exérèse de la tumeur associée à un curage ganglionnaire loco-régional. Inversement les sarcomes donnent des métastases essentiellement par voie sanguine et le curage ganglionnaire ne sera pas indiqué. Pour essayer de traquer les cellules des sarcomes dans le flux sanguin, le traitement des sarcomes utilisera préférentiellement la chimiothérapie en pré et/ou en post opératoire. Puis dans chaque organe, les différents sous-types histologiques observés vont présenter des

spécificités en terme de pronostic, de sensibilité à la chimiothérapie ou à la radiothérapie, etc. En tenant compte de ces spécificités, on adaptera la stratégie de prise en charge thérapeutique. Un exemple très parlant est celui des carcinomes broncho-pulmonaires. Les carcinomes neuroendocrines à petites cellules sont de très mauvais pronostic. La chirurgie n'améliore pas la survie et n'est donc pas indiquée. Une chimiothérapie permet d'améliorer la survie. En revanche, les carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules, c'est-à-dire les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes, bénéficient d'une chirurgie d'exérèse. La chirurgie reste donc le traitement de première ligne si la tumeur est extirpable et n'a pas donné de métastases à distance. Ces carcinomes sont en revanche moins sensibles à la chimiothérapie que les carcinomes neuroendocrines à petites cellules, mais peuvent bénéficier de thérapies adjuvantes dont les thérapies ciblées ([Figure 09.01](#)).

Le grade histopronostique estime l'agressivité de la cellule tumorale. En général, plus la cellule tumorale est déviante par rapport à une cellule normale de l'organe d'origine, plus son comportement sera agressif (cf. chapitre 5). Les pathologistes continuent à optimiser les systèmes de grading pour qu'ils prédisent au plus près l'évolution de la maladie. Les outils immunohistochimiques peuvent ainsi contribuer à améliorer la précision et la reproductibilité de certains grades. Ainsi, le pourcentage de cellules tumorales positives avec l'anticorps anti-Ki67, qui marque les cellules engagées dans le cycle cellulaire, a été intégré récemment au grading des tumeurs neuroendocrines ([Figure 09.02](#)).

Le stade d'extension (TNM), le caractère résecable ou non de la tumeur, l'état clinique du patient (âge, co-morbidités, etc.) sont autant d'autres facteurs qui vont intervenir dans le pronostic.

► Marqueurs pronostiques

L'immunohistochimie, l'hybridation in situ et/ou la biologie moléculaire, permettent de détecter des anomalies d'expression ou des altérations qui ont une valeur pronostique dans les cancers. Les exemples sont chaque jour plus nombreux :

- exemple 1 : les neuroblastomes qui présentent une amplification du gène MYCN sont de mauvais pronostic et nécessitent des protocoles thérapeutiques intensifiés pour tenter de contrecarrer ce mauvais pronostic ;
- exemple 2 : les carcinomes épidermoïdes oropharyngés associés à HPV sont de bon pronostic même à des stades avancés car très radio et chimio-sensibles. Ils peuvent rentrer dans des protocoles thérapeutiques où la chirurgie peut être évitée.

► Marqueurs de sensibilité thérapeutique

La quantification des récepteurs hormonaux dans les noyaux des cellules tumorales de l'adénocarcinome du sein renseigne sur les effets potentiels d'un traitement anti-hormonal ([Figure 09.03](#)).

Les marqueurs qui indiquent ou contre-indiquent les thérapies ciblées sont traités dans le chapitre suivant.

► Thérapie ciblée et marqueurs théranostiques

La thérapie ciblée inhibe spécifiquement la croissance de la cellule tumorale. Elle est différente de la radio-chimio-thérapie qui touche toutes les cellules, qu'elles soient tumorales ou saines. Elle nécessite une médecine de précision, qui permet de connaître le fonctionnement moléculaire des cellules tumorales, qui varie pour chaque type histologique de cancer, avec des variations au sein même de ce type histologique. Le concept est celui :

- d'une cible (le plus souvent le récepteur membranaire d'un facteur de croissance),
- une flèche pour l'atteindre (par exemple, un anticorps thérapeutique)
- et un test préalable sur la tumeur (par immunohistochimie, FISH ou biologie moléculaire) pour vérifier que la cible est présente en quantité suffisante et/ou

active, ou qu'il n'existe pas de résistance de la cellule tumorale à la thérapie. Ce test spécifique de chaque couple cible-flèche est appelé test compagnon ou marqueur théranostique. La stratégie de la thérapie ciblée est résumée dans la [figure 09.04](#).

Cibler la cellule tumorale

Une cible en grande quantité

Dans les adénocarcinomes mammaires, les anticorps thérapeutiques anti récepteur HER2 (Trastuzumab, pertuzumab, TDM-1) ne sont efficaces que s'il existe une surexpression de la protéine HER2. Le test compagnon est une immunohistochimie (anti-HER2) complétée dans les cas douteux par une hybridation in situ (recherche d'une amplification du gène HER2 > 6 copies) ([Figure 09.05](#)).

Les lymphomes de Hodgkin exprimant CD30 peuvent bénéficier d'un traitement ciblé anti-CD30.

Une cible activée

Dans les adénocarcinomes broncho-pulmonaires, seules les tumeurs portant des mutations activatrices d'EGFR sont éligibles aux thérapies anti-EGFR. Le test compagnon est donc ici le séquençage du gène EGFR.

Des inhibiteurs thérapeutiques anti-NTRK, sont actifs contre les récepteurs NTRK1, 2 ou 3 activés par fusion génique. De telles altérations génétiques sont présentes dans 0,5 à 1 % des cancers fréquents, et beaucoup plus fréquentes dans certains cancers rares. Une présélection des patients peut se faire par immunohistochimie à la recherche de la surexpression des protéines TRK. Mais le test compagnon est la recherche de fusion génique, par hybridation in situ ou par séquençage des ARN (RNAseq).

Traquer les mutations de résistance sur la cible

Certaines cellules tumorales ont des mutations qui altèrent la région de la protéine ciblée par les anticorps (ab) ou inhibiteurs (ib) thérapeutiques. Malgré la présence de la cible, elles sont alors résistantes à la thérapie ciblée ([Figure 09.06](#))

Mutations de résistance primaire

Certains adénocarcinomes broncho-pulmonaires portent une insertion au niveau de l'exon 20 d'EGFR, qui est responsable d'une résistance aux inhibiteurs EGFR spécifiques dits de 1^{re} ou 2^e génération. De nouveaux inhibiteurs sont développés afin de cibler spécifiquement ces altérations.

Mutations de résistance acquises (échappement thérapeutique)

Certaines cellules tumorales d'adénocarcinomes broncho-pulmonaires acquièrent une mutation de résistance EGFR T790M, et vont être sélectionnées positivement sous la pression du traitement anti EGFR. La tumeur échappe alors à la thérapie ciblée. Dans ce cas précis, des inhibiteurs de 3^e génération ont été développés pour inhiber spécifiquement ces récepteurs à l'EGFR mutés T790M. Dès que les inhibiteurs de première génération deviennent moins efficaces, le patient est reprélevé pour rechercher cette mutation qui indique un passage à un inhibiteur de 3^e génération.

Traquer la résistance intrinsèque à la thérapie ciblée

L'activation d'un récepteur tyrosine kinase (RTK) à la surface d'une cellule est relayée par des voies (ou cascades) de signalisation intracellulaire. Ces dernières années, beaucoup d'anticorps ou petites molécules inhibitrices se sont avérés très actifs sur une grande variété de cancers. Toutefois, dans certaines cellules tumorales, les voies de signalisation intracellulaire sont altérées et responsables d'une activation de la voie devenue indépendante du récepteur. Dans ce cas, les thérapies ciblées deviennent inactives et leur prescription est contre-indiquée. C'est

le cas dans les cancers colorectaux, où la présence de mutations dans les gènes KRAS ou NRAS contre-indique l'utilisation d'anticorps ciblant la voie EGFR, car l'activation intrinsèque de la voie RAS rend le traitement inefficace. Le test compagnon pour la prescription des anti-EGFR dans le cancer du côlon est donc le séquençage de ces gènes à la recherche de mutations activatrices, et il doit être négatif pour permettre la thérapie ciblée anti-EGFR.

Bloquer la voie de secours d'une cible déjà altérée : la létalité synthétique

Des cellules tumorales ayant un déficit d'un système de réparation de l'ADN ont besoin pour survivre d'activer une voie de secours pour réparer leur ADN (il existe dans toutes les cellules plusieurs systèmes de réparation). L'inhibition spécifique de cette voie de secours amène à la mort cellulaire. Cette méthode de ciblage indirecte est appelée la létalité synthétique.

Dans une partie des cancers du sein et de l'ovaire, il existe des altérations de la réparation de l'ADN par recombinaison homologue, souvent en rapport avec une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2. Le test compagnon va rechercher une mutation de ces gènes de réparation. Si elle est présente, une thérapie ciblée pourra être proposée, utilisant un inhibiteur de PARP qui va bloquer la voie de secours de réparation de l'ADN.

► Cibler le micro-environnement de la cellule tumorale

Une tumeur est composée par une prolifération de cellules tumorales, mais aussi par un stroma tumoral, apportant les nutriments nécessaires à la croissance tumorale via un nouveau réseau vasculaire modelé par les cellules cancéreuses à partir des vaisseaux existants. La croissance tumorale peut aussi être freinée en ciblant ce micro-environnement pour le rendre défavorable.

Le facteur de croissance VEGF est un élément pivot de la néovascularisation. Des thérapies par anticorps bloquants anti VEGF viennent perturber cette néovascularisation et freinent la croissance tumorale. Cette thérapie a fait preuve de son efficacité dans certains types tumoraux et souvent en association à d'autres thérapies.

Le stroma tumoral est aussi le lieu d'interaction avec le système immunitaire, souvent inhibé par la tumeur, et le paragraphe suivant va détailler comment la thérapie ciblée peut restaurer une réponse immunitaire anti-tumorale efficace.

► Cibler le point de contrôle immunitaire PD1/PDL1 pour restaurer l'immunité anti-tumorale

La réponse immune spécifique est un mécanisme complexe de coopération cellulaire permettant des réponses explosives contre des cibles précises (cf. chapitre 5 et enseignement d'immunologie). Les « explosions » sont ensuite régulées par de puissants mécanismes agissant à des points de contrôle (check points) immunitaires. Les lymphocytes T retournent alors rapidement dans un état quiescent, après avoir été activés ; ce qui évite un emballement de la réponse immunitaire. Certaines cellules tumorales utilisent cette propriété pour pouvoir échapper au système immunitaire : elles se mettent à exprimer à leur surface des inhibiteurs de la réponse immunitaire comme la protéine PDL1. Elles inhibent ainsi de manière permanente les lymphocytes T cytotoxiques, participant à l'épuisement de l'immunité anti-tumorale ([Figure 09.07](#)). Des anticorps thérapeutiques anti-PDL1 peuvent restaurer une réponse immunitaire anti-tumorale efficace en empêchant cette inhibition du système immunitaire par les cellules tumorales. Des régressions tumorales spectaculaires et durables ont ainsi été observées chez certains patients cancéreux. Il faut bien noter qu'il s'agit d'une restauration de l'activité immunitaire anti-tumorale initiale. Si cette immunité initiale a été faible (tumeurs dites « froides »), sa restauration sera peu utile. En revanche, les tumeurs ayant suscité une forte réaction immunitaire (tumeurs dites « chaudes ») sont des bonnes candidates pour cette thérapie de restauration immunitaire. Les traitements par inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (CPI/Check Point Inhibitors), tels les anti-PDL1 ou les anti-PD1, peuvent guérir certains patients métastatiques. Toutefois les CPI peuvent aussi

être inefficaces ou délétères avec des toxicités majeures, et leur coût est élevé. Il est donc nécessaire de sélectionner les bons candidats en ciblant les tumeurs « chaudes » (notamment mélanomes, carcinomes urothéliaux et carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules) et/ou en utilisant des tests compagnons (comme l'expression de PD-L1 en immunohistochimie dans les cancers du poumon).

Charge mutationnelle et néoantigènes

La charge mutationnelle d'une tumeur est le nombre de mutations somatiques par million de paires de base nucléotidiques. Elle permet d'estimer la quantité de néo-antigènes exprimés par la tumeur. Ces néo-antigènes correspondent à des protéines modifiées par des mutations de leurs gènes. Le plus souvent non reconnues comme protéines du soi, elles ont un fort potentiel immunogène. Plus l'ADN tumoral est muté, plus la réponse immunitaire anti tumorale sera forte et efficace. Les tumeurs associées au tabagisme comme les carcinomes broncho-pulmonaires et les carcinomes urothéliaux ont une charge mutationnelle constamment élevée. Il en est de même pour les mélanomes en raison des multiples coupures de l'ADN provoquées par les UV. Les anomalies de réparation de l'ADN, qu'elles soient génétiques lors de syndromes de prédisposition génétique au cancer (comme le syndrome de Lynch) ou acquises par le génome tumoral, entraînent également des charges mutationnelles très élevées. Ces tumeurs produisant de nombreux néo-antigènes immunogènes sont considérées comme des tumeurs « chaudes ». En pratique la détection d'une instabilité génétique dans la tumeur, telle la perte de l'expression d'une des protéines de réparation des mésappariements PMS2 ou MSH6 est associée à des taux importants de réponse aux CPI, quel que soit le type tumoral. Par ailleurs, dans le cadre d'essais cliniques, les tumeurs à très forte charge mutationnelle (détectée par séquençage massif) peuvent également bénéficier de cette thérapie.

Quantification de l'expression de PDL1

Le test compagnon peut dans certaines indications être la détection immunohistochimique de l'expression de PDL1 par les cellules tumorales. Les seuils de positivité varient selon la thérapie ciblée utilisée, entre 1 et 50 % des cellules tumorales. Dans d'autres indications, le test intègre plus de paramètres en particulier l'expression de PDL1 dans les cellules inflammatoires intra-tumorales. Un score combine alors cette expression avec celle détectée sur les cellules tumorales.

Quantification de l'infiltrat lymphocytaire de la tumeur

Un autre test compagnon actuellement à l'étude est la quantification de l'infiltrat lymphocytaire, afin de discerner des tumeurs « chaudes » (riches en lymphocytes) qui seraient bonnes répondeuses, des « froides » qui seraient résistantes à ce traitement de restauration de la réponse immune de l'hôte.

Des molécules ciblant d'autres check points immunitaires que le couple PD1/PDL1 sont développées et parfois déjà utilisées, par exemple les anti-CTLA4. Il existe d'autres immunothérapies qui sortent du champ des thérapies ciblées traitées dans ce chapitre, dont l'administration d'IL2 ou d'interféron ou l'injection de lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T cells) dirigés contre la tumeur.

► Outils de la pathologie moléculaire

La pathologie moléculaire utilise de nombreux outils conventionnels de biologie moléculaire afin d'identifier des anomalies génétiques au sein des tumeurs. En plus des techniques traditionnelles et ciblées (séquençage de première génération de type Sanger, qPCR, HRM, analyse de fragments...) et des techniques de biologie moléculaire in situ évoquées précédemment (cf. chapitre 1), on peut évoquer ici la place croissante que prend maintenant le séquençage de nouvelle génération (NGS, ou séquençage de 2e génération) en pathologie tumorale et particulièrement pour la recherche de cibles thérapeutiques.

► Séquençage massif et parallèle, ou séquençage de nouvelle génération (NGS)

Le NGS permet de séquencer en quelques heures à quelques jours, de façon simultanée, plusieurs gènes d'intérêt, voire l'exome ou même tout un génome tumoral. Ce séquençage NGS est aussi quantitatif : des gains ou des pertes peuvent être diagnostiqués, à l'échelle chromosomique comme à l'échelle de courtes séquences intra-géniques. Les ARN messagers, transformés en ADNc par une rétro-transcriptase, peuvent également être séquencés et quantifiés (RNA sequencing ou RNAseq). Des logiciels d'analyse bio-informatique permettent alors :

- d'identifier le nombre de séquences obtenues pour un gène ou un panel de gènes et calculer leur niveau d'expression ;
- de détecter des séquences hybrides entre deux gènes, ce qui permet de mettre en évidence les fusions géniques oncogènes.

Bien que très récent, le NGS est d'ores et déjà très utilisé en pathologie moléculaire pour la détection des altérations somatiques du génome des tumeurs.

En 2021, les analyses NGS des tumeurs sont généralement réalisées en ciblant quelques gènes (10 à 500), pour rechercher les cibles thérapeutiques, notamment dans les carcinomes métastatiques coliques, thyroïdiens résistants aux traitements ou pulmonaires, ou les mélanomes.

N.B. : L'étude moléculaire ne remplace pas l'examen microscopique qui permet d'évaluer la morphologie et la topographie de la tumeur : situation des cellules les unes par rapport aux autres et par rapport aux structures anatomiques (vaisseaux, nerfs, membranes basales, parois anatomiques, etc.), évaluation du micro-environnement, etc. La présence d'une mutation ou d'une amplification génique n'est pas forcément spécifique du caractère malin ou infiltrant d'une tumeur. Ces anomalies peuvent apparaître pendant la phase précancéreuse. De plus, certaines altérations moléculaires peuvent être observées dans des types tumoraux variés. Par exemple, la mutation BRAFV600E s'observe dans une dizaine de types tumoraux allant du mélanome jusqu'au carcinome pulmonaire, en passant par le naevus ou le gangliogliome.

Étapes du NGS ciblé

Les étapes de ce NGS sont synthétisées dans la (figure 09.08). La zone tumorale est cerclée par le pathologiste, sur une lame colorée. L'ADN de cette zone est extrait puis fragmenté autour de 100 à 200 paires de base. Des amorces sont ensuite ajoutées à chaque extrémité des fragments, pour pouvoir les manipuler (les amplifier, les séquencer, etc.). La « librairie » ainsi obtenue est enrichie en séquences cibles, par capture avec des sondes spécifiques des gènes d'intérêt ou par amplification PCR avec des amorces spécifiques des gènes d'intérêt. Elle est ensuite soumise à un séquençage massif. Des logiciels bio-informatiques vont comparer les centaines de milliers de séquences obtenues avec la séquence de référence du génome humain. Les anomalies retrouvées sont interprétées et rapportées par le biologiste ou le pathologiste.

Immunohistochimie, un outil de biologie moléculaire

Toutes les anomalies oncogéniques de l'ADN ont des conséquences au niveau protéique. L'examen immunohistochimique peut donc parfois remplacer le séquençage ou permettre de screener une sous-population de tumeurs susceptibles de présenter l'altération moléculaire. Ceci permet de ne pas épuiser le bloc d'inclusion en paraffine pour des études moléculaires inutiles. En effet une extraction d'ADN équivaut à environ cinq lames d'histologie. Deux types d'anticorps sont utilisés.

Utilisation d'anticorps spécifiques de la substitution d'un acide aminé provoqué par une mutation de l'ADN

Les mutations activatrices se situent pour la majorité des oncogènes sur la même partie de la séquence de leur ADN, qui correspond en général à un codon. On parle d'un hotspot mutationnel. Le changement d'une base dans le codon va entraîner un changement d'acide aminé, qui pourra être détecté par un anticorps spécifique de cet épitope modifié.

L'anticorps anti-BRAFV600E ne reconnaît pas la protéine BRAF sauvage (non mutée), il ne réagit que si la protéine BRAF résulte d'une mutation de l'ADN qui a modifié le code génétique de la protéine et a remplacé la valine qui était en 600e position par un acide glutamique. Une réaction positive avec cet anticorps est suffisante pour affirmer l'altération moléculaire, ce qui évite d'avoir à réaliser un séquençage de BRAF ([Figure 09.09](#)).

Selon le même principe, l'anticorps anti-IDH1R132H est utilisé pour le diagnostic des gliomes diffus et le pronostic des glioblastomes. Quand une tumeur est positive, le séquençage est aussi évité. En revanche, si la réaction est négative, on effectuera un séquençage pour rechercher des mutations minoritaires sur le codon 132.

Utilisation d'anticorps contre un épitope de la protéine sauvage

Ces anticorps vont détecter des protéines en quantité anormale (surexprimées ou absentes) ou dans une localisation subcellulaire ou tissulaire inhabituelle.

Augmentation de la quantité de protéine

Cette augmentation survient par :

- amplification du gène. Exemple : Amplification du gène MDM2 dans les liposarcomes conduisant à une surexpression de la protéine MDM2 ([Figure 09.10](#)) ;
- fusion génique avec promoteur fort. Exemple : Les lymphomes du manteau ont une positivité avec l'anti-cycline D1 suite à la translocation t(11;14) ([Figure 09.11](#)) ;
- absence de dégradation de la protéine. La protéine modifiée (mutée ou chimère suite à une fusion) n'est plus reconnue par le système de dégradation. Elle va donc s'accumuler. Exemple : Mutations de TP53 avec accumulation de la protéine p53 dans les noyaux.

Protéine dans une localisation subcellulaire ou tissulaire inhabituelle

La localisation subcellulaire ou tissulaire inhabituelle s'explique par :

- absence de reconnaissance par le système de transport intracellulaire +/- système de dégradation. Exemple : La β caténine mutée s'accumule dans les noyaux tumoraux, alors qu'il s'agit d'une protéine habituellement cytoplasmique et membranaire ([Figure 09.12](#)) ;
- fusion génique avec un promoteur à spécificité d'expression différente. Exemple : Le gène de la protéine NUT (NUclear in Testis) dépend d'un promoteur spécifique du testicule. Lors de la fusion oncogénique BRD4-NUT, on retrouve une positivité avec l'anti-NUT dans des carcinomes de localisations variées ([Figure 09.13](#)) ;
- création de protéines chimères suite à une fusion génique et responsable d'une localisation dans un compartiment subcellulaire inhabituel pour l'une et/ou l'autre des deux protéines impliquées. Exemple : La protéine STAT6 est nucléaire au lieu d'être cytoplasmique dans les tumeurs fibreuses solitaires avec fusion génique STAT6.


Absence de la protéine

Absence par :

- dégradation totale de la protéine mutée, reconnue comme anormale par le système de dégradation. Exemple : 80 % des mutations d'ATRX entraînent une perte totale d'expression dans les astrocytomes infiltrants ([Figure 09.14](#)) ;
- inactivation des deux copies du gène (délétion homozygote, méthylation, etc.) entraînant une absence de production de protéines. Exemple : Perte d'expression des protéines de réparation de l'ADN, MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2 qui permet de détecter les cancers du côlon susceptibles de survenir dans le syndrome de Lynch ([Figure 09.15](#)).

La cause de ces altérations immunohistochimiques ne correspond pas toujours à un

mécanisme moléculaire unique. Dans ce cas l'examen immunohistochimique peut servir de screening puis est complété par un test moléculaire en séquençage ou en hybridation in situ. Cette démarche permet d'économiser les biopsies de petite taille pour parvenir par étapes successives à réaliser tous les tests nécessaires.

 **Analyse d'image automatisée ou pathologie numérique, un outil de médecine de précision**

Approche analytique de l'image. Segmentation et reconnaissance d'éléments connus du pathologiste

Les logiciels d'analyse d'image utilisent une programmation mathématique pour reconnaître les cellules, les noyaux, la membrane basale, etc. Ils permettent par exemple de compter les cellules positives avec un marqueur immunohistochimique. C'est un gain de temps pour le pathologiste, mais surtout, la puissance de calcul permet de changer d'échelle. Ce sont des millions de cellules qui peuvent être comptées avec de multiples critères. C'est au pathologiste ou au chercheur de s'intéresser à un critère plutôt qu'à un autre pour répondre à une question précise. Par exemple, des techniques de quantifications et localisations automatisées de l'infiltration lymphoïde dans les carcinomes coliques localisés, ont une valeur pronostique plus importante que beaucoup de paramètres « historiques ».

La pathologie numérique comme outil prédictif des anomalies moléculaires

Les altérations de l'ADN des cellules tumorales peuvent induire des variations morphologiques (phénotypiques) plus ou moins spécifiques. Les interactions entre cellules tumorales ou avec les cellules du micro-environnement (fibroblastes, vaisseaux, histiocytes, lymphocytes, etc.) sont également modifiées. L'image morphologique sur la lame d'histologie résume toutes les altérations moléculaires et toutes les interactions cellulaires ou anatomiques. Certaines altérations de l'ADN peuvent d'ailleurs être prédites par l'aspect morphologique de la tumeur (relation génotype/phénotype). Par exemple, les mutations d'EGFR dans les adénocarcinomes bronchiques sont significativement associées à des cellules tumorales en clous de tapissier et à une architecture micro-papillaire. Des logiciels de traitement d'images permettent une détection et une quantification de ces modifications et ainsi de préciser le diagnostic. Ils utilisent soit la programmation analytique soit l'intelligence artificielle (IA). Notons que les scanners de lames permettent d'obtenir facilement des lames numérisées pour ces logiciels. Ces applications restent encore très largement dans le domaine de la recherche.



[Plan](#) [Contact](#) [Mention légales](#) [Politique de confidentialité](#)

SFP : Service de Pathologie, Hôpital de Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94275 Le Kremlin Bicêtre - Tél: +33 (0)1 45 21 78 72 - 06 67 35 35 81



[Accueil](#) » [Manuel de pathologie](#) » [Pathologie générale \(DFGSM\)](#) » 10. En route vers le deuxième cycle des études médicales

10. En route vers le deuxième cycle des études médicales

CoPath

[Retour à l'espace CoPath](#)

Pathologie générale (DFGSM)

Introduction

1. Moyens et objectifs de l'anatomie pathologique en médecine

2. Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes

3. Réaction inflammatoire - Inflammations

4. Pathologie vasculaire et troubles circulatoires

5. Généralités sur les tumeurs Cellule et tissu cancéreux

6. Histoire naturelle du cancer

7. Tumeurs épithéliales

8. Tumeurs non épithéliales

9. Pronostic et marqueurs thérapeutiques du cancer

10. En route vers le deuxième cycle des études médicales

▶ Chapitre 10. En route vers le deuxième cycle des études médicales

Auteur(s) : Dominique Wendum , Serge Guyétant , Jean-François Emile et Emmanuelle Leteurre

Plan du chapitre

- Introduction
- Item 90 : pathologie des glandes salivaires
- Item 193 : connaître les principaux types de vascularites systémiques, les organes cibles, les outils diagnostiques et thérapeutiques
- Item 195 : artérite à cellules géantes 178
- Item 241 : goitre, nodules thyroïdiens et cancers thyroïdiens
- Item 261 : néphropathie glomérulaire
- Item 279 : cirrhose et complications
- Item 292 : diagnostic des cancers, signes d'appel et investigations paracliniques, caractérisation du stade, pronostic
- Item 293 : le médecin préleveur de cellules et/ou de tissus pour des examens d'Anatomie et de Cytologie pathologiques : connaître les principes de réalisation, transmission et utilisation des prélèvements à visée sanitaire et de recherche
- Item 298 : tumeurs de la cavité buccale, naso-sinusiennes et du cavum, et des voies aérodigestives supérieures
- Item 299 : tumeurs intracrâniennes
- Item 300 : tumeurs du col utérin, tumeur du corps utérin
- Item 301 : tumeurs du côlon et du rectum
- Item 302 : tumeurs cutanées, épithéliales et mélaniques
- Item 303 : tumeurs de l'estomac
- Item 304 : tumeurs du foie
- Item 305 : tumeurs de l'œsophage
- Item 306 : tumeurs de l'ovaire
- Item 307 : tumeurs des os, primitives et secondaires
- Item 308 : tumeurs du pancréas
- Item 309 : tumeurs du poumon, primitives et secondaires
- Item 310 : tumeurs de la prostate
- Item 311 : tumeurs du rein
- Item 312 : tumeurs du sein
- Item 313 : tumeurs du testicule

- Item 314 : tumeurs vésicales

▶ Introduction

La connaissance de la pathologie générale expliquée et illustrée dans cet ouvrage est le préalable indispensable pour comprendre les maladies et la prise en charge des patients abordées dans le deuxième cycle des études médicales. L'anatomie pathologique dite « d'organe », qui est intégrée dans le programme du deuxième cycle, est développée dans un autre ouvrage, également écrit sous l'égide de notre Collège d'enseignants (*Anatomie et cytologie pathologiques, Rôle Clé dans le diagnostic, l'évaluation pronostique et le traitement, 3e édition. Elsevier, 2019 / nouvelle édition prévue en 2023*). Vous trouverez ci-dessous un aperçu rapide et résumé de quelques items du deuxième cycle, qui vous permettra d'appliquer directement vos connaissances de pathologie générale et de voir à quel point ces connaissances « générales » de premier cycle sont un prérequis indispensable pour aborder le deuxième cycle.

Avertissement : ce chapitre n'est pas le programme d'Anatomie pathologique du deuxième cycle réformé (R2C).

▶ Item 90 : pathologie des glandes salivaires

▶ Biopsie de glandes salivaires accessoires : indications

En cas de suspicion de syndrome de Gougerot Sjögren, une biopsie des glandes salivaires accessoires doit être réalisée afin de déterminer le score de Chisholm. Ce score est fonction du nombre de nodules de plus de 50 lymphocytes, observés sur une surface de glande d'au moins 4 mm².

Une biopsie de glandes salivaires accessoires peut être utile pour confirmer une suspicion d'amylose et/ou la typer (AA, AL, etc). Une biopsie de glandes salivaires accessoires peut permettre de confirmer une suspicion de sarcoïdose, en mettant en évidence un (ou des) granulome(s) épithélioïde et géantocellulaire.

▶ Tumeurs des glandes salivaires

Deux tiers des tumeurs des glandes salivaires sont localisés à la parotide et 75 à 80 % sont bénignes. Les tumeurs des glandes salivaires sont le plus souvent unilatérales et d'évolution lente. Devant une suspicion de tumeur des glandes salivaires une cytoponction sous échographie peut être réalisée (jamais de biopsie).

Les deux tumeurs salivaires les plus fréquentes sont :

- l'adénome pléomorphe. Il représente 80 % des tumeurs bénignes des glandes salivaires. Il s'agit d'une tumeur bien limitée mais qui présente parfois des petits nodules satellites pouvant être à l'origine de récurrence après exérèse ;
- le carcinome adénoïde kystique. Il survient en moyenne vers 60 ans et se localise généralement aux glandes sous-mandibulaires ou salivaires accessoires. Il s'agit d'une tumeur mal limitée, très infiltrante, avec de très fréquents engainements périnerveux pouvant être à l'origine de douleurs. Les récurrences sont fréquentes.

▶ Item 193 : connaître les principaux types de vascularites systémiques, les organes cibles, les outils diagnostiques et thérapeutiques

Cet item est traité dans le chapitre 4.

▶ Item 195 : artérite à cellules géantes

Cet item est traité dans le chapitre 4.



► Item 241 : goitre, nodules thyroïdiens et cancers thyroïdiens

Les tumeurs de la thyroïde se présentent le plus souvent cliniquement sous la forme d'un « nodule thyroïdien ». Elles sont majoritairement développées aux dépens des thyrocytes, cellules épithéliales chargées de la synthèse des hormones thyroïdiennes iodées.

On distingue les adénomes, qui sont des tumeurs bénignes et représentent la majorité des nodules thyroïdiens, des carcinomes thyroïdiens, et principalement l'adénocarcinome papillaire qui est le plus fréquent.

L'exploration initiale d'un nodule thyroïdien repose très souvent sur l'examen cytologique d'une cytoponction, décidée en fonction de la taille et des caractéristiques échographiques du nodule.

► Item 261 : néphropathie glomérulaire

La biopsie rénale est l'examen de référence pour le diagnostic des néphropathies glomérulaires. Il s'agit d'une ponction-biopsie permettant d'obtenir un cylindre tissulaire de quelques millimètres de long.

Un examen en microscopie conventionnelle (dite « optique ») et un examen en immunofluorescence doivent être réalisés, d'où la nécessité de faire deux biopsies, l'une qui sera fixée (pour la microscopie conventionnelle) et l'autre congelée (pour l'immunofluorescence).

L'examen en microscopie optique permet d'identifier les lésions élémentaires des différents constituants histologiques du rein (glomérules, tubes, vaisseaux, interstitium), tandis que l'examen en immunofluorescence est destiné à la mise en évidence de dépôts (immunoglobulines ou fractions du complément). La confrontation de ces deux examens morphologiques et des données clinico-biologiques permettra le plus souvent de classer la glomérulopathie et d'en évaluer le pronostic.

► Item 279 : cirrhose et complications

La définition de la cirrhose est histologique : il s'agit d'un processus diffus caractérisé par une fibrose mutilante détruisant l'architecture normale du foie et isolant des nodules hépatocytaires de structure anormale. Une inflammation chronique peut être à l'origine d'une cirrhose (hépatite virale chronique par exemple).

Bien que sa définition soit histologique, le diagnostic de cirrhose ne nécessite pas forcément de faire une biopsie hépatique.

► Item 292 : diagnostic des cancers, signes d'appel et investigations paracliniques, caractérisation du stade, pronostic

Tous les points concernant la cancérologie ont été détaillés dans les chapitres précédents de cet ouvrage, notamment les chapitres 5, 6 et 9.

La cancérologie constitue une part importante de l'activité des pathologistes. Ils jouent notamment un rôle clé au moment du diagnostic initial, car hormis pour des soins de supports, il est rare de traiter un patient cancéreux sans avoir une preuve et un typage histologique de la tumeur. La participation des pathologistes aux réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) est indispensable.

La première réflexion concerne le choix du type de prélèvement (cytologie, biopsie ou exérèse) en évaluant la balance bénéfique/risque. Les risques dépendent notamment de l'état du patient, de la localisation de la tumeur et du risque d'essaimage de la tumeur. Dans de très rares circonstances particulières, la probabilité du type tumoral est tellement élevée que sa confirmation histologique est considérée comme non justifiée par rapport au risque. Cette étape du prélèvement diagnostique peut d'emblée influencer sur les chances de survie du patient, comme cela a

été montré pour les sarcomes. Les modalités de conditionnement et transport du prélèvement sont également importantes afin de permettre la réalisation des toutes les techniques nécessaires à la suite de la prise en charge dans des conditions optimales. Pour beaucoup de patients, c'est une biopsie qui sera réalisée dans un premier temps. Elle permettra de déterminer au minimum le type histologique et le caractère bénin/malin. Elle permet aussi souvent de fournir des indications pronostiques (grade/scores histopronostiques, altérations moléculaires) ou thérapeutiques. Toutes les informations fournies dans le compte-rendu anatomopathologique sont associées à des référentiels, généralement publiés par l'OMS ou des sociétés savantes nationales ou internationales. La RCP avec le premier compte-rendu anatomopathologique permet de déterminer les éventuels examens complémentaires nécessaires et d'établir le plan de traitement. Certains types tumoraux, correspondant généralement à des cancers rares, sont de diagnostic difficile et peuvent faire l'objet de relecture systématique dans des centres de références. Une seconde lecture peut également être indiquée en cas d'incohérence avec les données cliniques, biologiques ou radiologiques.

Si une exérèse chirurgicale est réalisée, le compte-rendu anatomopathologique précisera également le stade tumoral et la qualité de l'exérèse. D'autres paramètres peuvent être nécessaires pour la prise en charge de certains types tumoraux. Ainsi l'épaisseur d'un mélanome (indice de Breslow) conditionne la largeur des marges lors de l'exérèse complémentaire. L'intérêt d'autres paramètres histopronostiques peut également être validé dans certains types tumoraux, tels la nécrose, la densité vasculaire, la densité et/ou le type d'infiltrat leucocytaire. Ces paramètres sont alors souvent évalués de façon semi-quantitative, ici aussi selon des référentiels précis.

Des prélèvements peuvent également être réalisés au cours du suivi du patient cancéreux : suspicion de récurrence, de métastase ou d'une autre tumeur. Dans le cas particulier d'une exérèse après traitement néoadjuvant par chimio-et/ou radiothérapie, une évaluation de la réponse tumorale histologique est souvent utile si elle est réalisée selon des référentiels précis et confrontée à la réponse évaluée par la clinique et/ou l'imagerie.

Item 293 : le médecin préleveur de cellules et/ou de tissus pour des examens d'Anatomie et de Cytologie pathologiques : connaître les principes de réalisation, transmission et utilisation des prélèvements à visée sanitaire et de recherche

Quasiment tout prélèvement de cellules et/ou de tissus va faire l'objet d'un examen anatomopathologique

Les renseignements cliniques et hypothèses diagnostiques doivent impérativement figurer sur la demande d'analyse.

Le médecin préleveur doit s'assurer qu'un prélèvement non fixé est acheminé rapidement (délai moins d'une demi-heure) vers le service d'Anatomie et Cytologie pathologiques afin d'éviter l'autolyse des cellules/tissus.

Les modalités de préservation des tissus ne sont pas les mêmes en fonction des techniques qui seront utiles pour poser un diagnostic : l'examen anatomopathologique nécessite une fixation du tissu sur tout ou sur une partie du prélèvement (le formol est le fixateur le plus souvent utilisé) avec parfois une congélation sur une autre partie du prélèvement (immunofluorescence directe utile pour l'interprétation des lésions rénales ou cutanées, examens extemporanés, tumeurs pédiatriques, sarcomes, lymphomes) ; les examens microbiologiques nécessitent un prélèvement non fixé.

La stratégie de prise en charge technique des prélèvements découle des hypothèses diagnostiques.

La technique de préparation des tissus en Anatomie pathologique prend habituellement une journée pour une biopsie, deux jours pour une pièce opératoire.

L'analyse anatomocytopathologique se base sur l'interprétation d'images (macroscopie et microscopie), souvent en fonction du contexte clinique.

Sur le bloc tissulaire conservé dans le service d'Anatomie et Cytologie pathologiques (blocs de paraffine ou cellules/tissus congelés), il est possible de réaliser secondairement des études complémentaires à but médical, et éventuellement des travaux de recherche (en suivant les règles en vigueur concernant l'information/consentement du patient, la confidentialité des données et la traçabilité).

Des analyses de biologie moléculaire non morphologique peuvent être faites sur des cellules et tissus fixés au formol et inclus en paraffine ou sur des prélèvements congelés (cryopréservés). Ces analyses (sur cellules isolées, tissu frais, congelé ou fixé) doivent impérativement être effectuées après un contrôle morphologique du prélèvement.

► Item 298 : tumeurs de la cavité buccale, nasosinusiennes et du cavum, et des voies aérodigestives supérieures

Les tumeurs de la sphère ORL varient en fonction de la localisation. Elles sont majoritairement des tumeurs épithéliales, souvent malpighiennes.

Parmi les tumeurs malignes, la plus fréquente est le carcinome épidermoïde. Le carcinome épidermoïde peut être précédé d'une lésion précancéreuse qui présentera lors de l'examen anatomopathologique un aspect de dysplasie de l'épithélium malpighien et au maximum un aspect de carcinome *in situ*. *Il faut aussi souligner l'émergence du rôle des virus HPV oncogènes pour le carcinome épidermoïde de l'oropharynx. Ces carcinomes épidermoïdes HPV induits sont de meilleur pronostic par rapport à ceux liés au tabac.*

► Item 299 : tumeurs intracrâniennes

Le diagnostic d'une tumeur primitive cérébrale repose sur l'examen histologique.

Les métastases d'un cancer primitif connu évolutif (avec preuve histologique) ne sont en général pas biopsiées.

Les métastases cérébrales sont les tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes chez l'adulte devant les tumeurs cérébrales primitives.

Les tumeurs primitives peuvent être extraparenchymateuses (exemple des méningiomes développés à partir des méninges) ou bien intraparenchymateuses (exemple des gliomes développés à partir du tissu glial de soutien).

Les tumeurs malignes intracrâniennes primitives ne donnent qu'exceptionnellement des métastases systémiques (retenir qu'elles restent intracrâniennes).

► Item 300 : tumeurs du col utérin, tumeur du corps utérin

► Cancer du col de l'utérus

C'est dans la majorité des cas un carcinome épidermoïde.

Les lésions précancéreuses (néoplasie intra épithéliale) et cancéreuses du col sont liées dans la majorité de cas à la persistance d'une infection par un HPV potentiellement oncogène (dit « à haut risque »).

Le dépistage du cancer du col de l'utérus et des lésions précancéreuses repose sur la recherche d'HPV « à haut risque » et/ou la cytologie (frottis cervico-vaginal). ASC-US signifie « frottis avec atypies des cellules malpighiennes de signification non déterminée », LSIL signifie « lésion malpighienne de bas grade » et HSIL « lésion malpighienne de haut grade ».

Le diagnostic des lésions malpighiennes intra-épithéliales ou de cancer se fait par histologie.

Le carcinome micro-invasif au niveau du col de l'utérus est défini par un cancer avec un foyer infiltrant ne dépassant pas 5 mm en profondeur et 7 mm en largeur.

► Cancers de l'endomètre

La grande majorité des cancers de l'endomètre sont des adénocarcinomes. Le type endométrioïde est le plus fréquent (80 %) et est hormonodépendant. Les autres types (papillaire séreux, à cellules claires, mucineux ou sarcomatoïde) sont de plus mauvais pronostic. Le traitement de référence est l'exérèse chirurgicale. Outre le type histologique, le compte-rendu anatomopathologique de l'exérèse doit préciser le grade, le stade (infiltration du myomètre, de la séreuse extra-utérine), la qualité des marges de résection, l'extension ganglionnaire et endovasculaire.

Le léiomyome est une tumeur bénigne très fréquente du myomètre.

► Item 301 : tumeurs du côlon et du rectum

Les cancers colorectaux sont le plus souvent des adénocarcinomes.

Le diagnostic d'adénocarcinome se fait par la réalisation d'une coloscopie totale avec biopsies multiples de la tumeur et examen anatomopathologique.

L'adénocarcinome se développe en général à partir d'un adénome. Le risque de dégénérescence est majoré en cas d'adénome en dysplasie de haut grade, d'adénome supérieur à 1 cm, d'adénome d'architecture villositaire ou d'adénomes multiples.

Les adénomes se présentent sous la forme de polypes qui peuvent être réséqués par endoscopie dans la majorité des cas.

Polype n'est pas synonyme d'adénome. Les autres polypes colorectaux très fréquents sont les polypes hyperplasiques.

Une maladie inflammatoire chronique du colon évoluant depuis plus de 7 ans est un facteur de risque de développement d'un adénocarcinome, qui est en général précédé par l'apparition de lésions dysplasiques. Celles-ci peuvent être dépistées par coloscopie avec biopsies.

► Item 302 : tumeurs cutanées, épithéliales et mélaniques

Les cancers cutanés sont les cancers les plus fréquents chez l'adulte.

► Carcinome basocellulaire

Il représente 80 % des cancers cutanés. Il survient en peau saine, exposée au soleil, et son évolution est strictement locale. Le traitement de référence est l'exérèse chirurgicale. Le compte-rendu de l'exérèse doit préciser la taille de la tumeur, son sous-type histologique et la qualité de l'exérèse.

► Carcinome épidermoïde

Il survient en peau lésée (lésions précancéreuses), exposée au soleil : kératose actinique secondaire aux UV, maladie de Bowen. L'évolution est souvent locale, mais des métastases ganglionnaires ou viscérales peuvent survenir. Le traitement de référence est l'exérèse chirurgicale. Le compte-rendu anatomopathologique de l'exérèse doit préciser la taille de la tumeur, son sous-type histologique, la présence ou non d'embolie vasculaire ou périnerveuse, l'épaisseur tumorale en millimètres, la profondeur d'invasion selon les niveaux de Clark et la qualité de l'exérèse avec mesure des marges au niveau des limites latérales et profondes.

► Tumeurs mélanocytaires

L'identification d'une tumeur cutanée pigmentée suspecte repose sur l'examen clinique. Au moindre doute, un examen anatomo-pathologique est nécessaire : on préférera alors une exérèse à une biopsie partielle. Certaines tumeurs pigmentées de la peau ne sont pas mélanocytaires.



► Nævus

C'est une tumeur bénigne mélanocytaire fréquente pouvant survenir sur la peau ou les muqueuses. La grande majorité des nævi sont acquis entre la naissance et l'âge de 50 ans, et leur évolution vers un mélanome est exceptionnelle. En revanche, les nævi congénitaux de grande taille (très rares) ont un fort risque de transformation en mélanome.

► Mélanome cutané

C'est un cancer dont la fréquence est en augmentation. Le phototype des patients et leurs modalités d'exposition aux UV influent sur la fréquence de survenue et le type histologique de mélanome. Des mélanomes primitifs peuvent également se développer sur les muqueuses ou dans l'œil. Le compte-rendu anatomopathologique de l'exérèse doit préciser le principal facteur de pronostic : l'indice de Breslow, qui est l'épaisseur de la tumeur exprimée en millimètres. Les marges de la reprise d'exérèse chirurgicale sont déterminées en fonction de cet indice. Les autres facteurs pronostiques sont le type histologique, la présence d'ulcération, l'index mitotique, et la dissémination locale sous forme de nodules de perméation ou de métastases ganglionnaires.

► Item 303 : tumeurs de l'estomac

L'adénocarcinome est la tumeur maligne gastrique la plus fréquente.

Le diagnostic se fait par endoscopie avec biopsies multiples de la lésion (8 à 10), avec examen anatomopathologique qui précisera le type histologique et d'éventuels facteurs thérapeutiques.

- Les lésions tissulaires précancéreuses sont la gastrite chronique atrophique, l'ulcère gastrique chronique, le polype gastrique adénomateux.
- La linitis gastrique est une forme macroscopique particulière d'adénocarcinome : la paroi gastrique est épaissie et rigide avec peu d'anomalies au niveau de la muqueuse. Elle traduit la présence d'un adénocarcinome peu différencié, de mauvais pronostic.

Les autres types de tumeurs gastriques sont principalement les lymphomes (en particulier, le lymphome B à petites cellules du MALT qui est un lymphome de bas grade, indolent) et les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) qui sont des tumeurs conjonctives de pronostic variable.

► Item 304 : tumeurs du foie

► Tumeurs bénignes hépatiques

- Le kyste biliaire et l'hémangiome sont des lésions hépatiques très fréquentes et leur diagnostic est radiologique ; le kyste biliaire n'est pas à proprement parler une tumeur.
- L'hyperplasie nodulaire focale est une lésion non tumorale sans risque de transformation cancéreuse dont le diagnostic est le plus souvent fait en imagerie ;
- L'adénome hépatocellulaire est une lésion tumorale bénigne qui peut évoluer vers un carcinome hépatocellulaire ou saigner.

► Carcinomes hépatocellulaires

Les tumeurs malignes primitives du foie les plus fréquentes sont le carcinome hépatocellulaire et le cholangiocarcinome. La cirrhose est un facteur de risque de développement de carcinome hépatocellulaire.

Les métastases hépatiques sont fréquentes. La preuve histologique de la lésion n'est souvent pas nécessaire : contexte de cancer primitif connu, histologiquement prouvé, évolutif ou récent, avec une imagerie typique. Le traitement étant dépendant

du type histologique, du site primitif et d'éventuelles caractéristiques moléculaires de la tumeur, une biopsie peut être indiquée en l'absence de cancer primitif connu ou retrouvé, en cas d'antécédent de cancer primitif ancien ou de plusieurs antécédents de cancers, ou pour rechercher une cible thérapeutique spécifique.

▶ Item 305 : tumeurs de l'œsophage

Le diagnostic de tumeur de l'œsophage nécessite des biopsies multiples avec examen anatomopathologique qui précisera le type histologique et d'éventuels facteurs thérapeutiques.

Le stade pTNM ne peut pas être précisé sur des biopsies qui intéressent la partie superficielle de la tumeur.

Les deux types histologiques les plus fréquents sont l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde :

- le carcinome épidermoïde infiltrant est en général précédé d'une lésion dysplasique ;
- l'adénocarcinome du bas œsophage se développe souvent sur des lésions d'endobrachyœsophage (séquence métaplasie-dysplasie-carcinome).

▶ Item 306 : tumeurs de l'ovaire

Les tumeurs de l'ovaire sont volontiers kystiques, mais les kystes de l'ovaire ne sont pas toujours des tumeurs car il y a aussi des kystes dits fonctionnels.

Les tumeurs épithéliales les plus fréquentes sont le cystadénome séreux (bénin) et l'adénocarcinome séreux (malin).

L'examen anatomopathologique fait le diagnostic de cancer de l'ovaire en précisant obligatoirement : le type histologique, le grade, la présence ou non d'embolies vasculaires et l'extension tumorale (stade FIGO).

La tumeur germinale la plus fréquente au niveau de l'ovaire est le tératome mature (bénin).

Environ 10 % des cancers de l'ovaire surviennent dans un contexte de prédisposition génétique : mutation BRCA1 ou BRCA2.

▶ Item 307 : tumeurs des os, primitives et secondaires

On distingue les tumeurs osseuses primitives (qui peuvent être bénignes ou malignes) des tumeurs secondaires (métastases osseuses, par voie hématogène) qui sont par définition toujours malignes.

Les tumeurs osseuses primitives sont classées en fonction de leur origine supposée (lignée de différenciation) :

- ostéoblaste : ostéome ostéoïde, ostéoblastome (bénins) ; ostéosarcome (malin) ;
- chondrocyte : chondrome, chondroblastome (bénins) ; chondrosarcome (malin) ;
- fibroblaste : fibrome non ossifiant (bénin) ; fibrosarcome (malin).

Une biopsie d'une lésion osseuse suspecte de correspondre à une tumeur osseuse primitive doit être faite dans un centre spécialisé, car ce sont des tumeurs rares dont la prise en charge diagnostique et thérapeutique nécessite une équipe multidisciplinaire réunissant radiologues, chirurgiens et anatomopathologistes expérimentés.

Les biopsies de tumeurs osseuses de l'enfant et/ou avec suspicion de sarcome doivent faire l'objet d'une cryopréservation d'un fragment de tumeur non fixé pour éventuelles études moléculaires ultérieures ou bien d'une fixation en formol tamponné sans décalcification.



► Item 308 : tumeurs du pancréas

Plus de 90 % des cancers du pancréas sont des adénocarcinomes.

Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées sont la 2e tumeur solide du pancréas en fréquence. Elles peuvent s'accompagner d'une sécrétion hormonale responsable d'un syndrome endocrinien, parfois révélateur. Leur grade dépend de l'index mitotique et de l'index de prolifération évalué par un marquage du Ki67.

► Item 309 : tumeurs du poumon, primitives et secondaires

Les tumeurs pulmonaires sont fréquentes, dominées par les **carcinomes (primitifs et secondaires)**.

Le diagnostic des tumeurs primitives nécessite une « preuve histologique », le plus souvent obtenue à la suite d'une biopsie. On distingue :

- les carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC/85 %) : adénocarcinomes le plus souvent, carcinomes épidermoïdes, autres carcinomes. En cas d'adénocarcinome, des analyses moléculaires sont nécessaires pour identifier des biomarqueurs théranostiques ;
- les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC/15 %) qui sont des carcinomes neuroendocrines, dont l'identification nécessite des immunomarquages.

Les tumeurs secondaires du poumon (métastases) sont fréquentes. La nécessité d'une biopsie éventuelle dépend de la connaissance ou non d'un primitif et/ou du projet thérapeutique envisagé.

► Item 310 : tumeurs de la prostate

L'hypertrophie bénigne de la prostate intéresse les glandes et le tissu musculaire lisse.

Le cancer de prostate est le plus souvent un adénocarcinome.

Le diagnostic de cancer de prostate est anatomopathologique.

Les biopsies de prostate sont des ponction-biopsies réalisées à l'aiguille fine par voie endorectale.

Le score de Gleason est basé sur la différenciation (architecture) du cancer de prostate. Il permet d'évaluer le grade OMS/ISUP de la tumeur qui est un facteur histopronostique important.

► Item 311 : tumeurs du rein

90 % des tumeurs du rein sont des tumeurs malignes. Le carcinome rénal à cellules claires est de loin le type le plus fréquent des cancers du rein (75 % des cas).

Le diagnostic de cancer du rein nécessite un prélèvement tissulaire avec examen anatomopathologique qui est réalisé le plus souvent par examen de la pièce opératoire de néphrectomie partielle ou totale, parfois par ponction-biopsie transpéritéale de la masse rénale sous échographie ou scanner.

Le grade OMS/ISUP (grade nucléaire de Fuhrman modifié) est un facteur histopronostique important des cancers du rein.

► Item 312 : tumeurs du sein

Les lésions mammaires bénignes constituent un groupe hétérogène regroupant des tumeurs bénignes (les plus fréquentes sont le papillome – souvent intra-canauxaire – et l'adénofibrome) et une maladie fréquente du sein dénommée mastose fibrokystique. Celle-ci associe des kystes, une hyperplasie épithéliale canauxaire et/ou lobulaire, des cicatrices radiaires (fibreuses). Certaines lésions présentes dans la

mastose fibrokystique sont associées à une augmentation du risque relatif de cancer infiltrant.

Les cancers du sein sont presque toujours des adénocarcinomes. Le diagnostic de certitude est histologique. L'examen anatomo-pathologique permet de préciser le type histologique d'adénocarcinome, le grade histopronostique (Elston-Ellis) et d'autres facteurs pronostiques et/ou prédictifs de réponse thérapeutique : récepteurs hormonaux, expression de HER2.

Les deux principaux types d'adénocarcinomes du sein sont :

- le carcinome infiltrant de type non spécifique, le plus fréquent ;
- le carcinome lobulaire infiltrant.

Dans certaines situations, un examen extemporané peut être demandé sur la lésion mammaire, s'il permet de modifier le geste chirurgical. Néanmoins, il est contre-indiqué pour des lésions de taille inférieure à 1 cm et pour des lésions non palpables.

► Item 313 : tumeurs du testicule

Le cancer du testicule est une tumeur rare, mais le plus fréquent des cancers solides chez l'homme entre 15 et 34 ans. Il s'agit d'une tumeur de très bon pronostic dans les formes localisées au testicule (guérison > 98 %).

95 % des tumeurs du testicule sont des tumeurs germinales. Il est important pour le pronostic et le traitement de distinguer les tumeurs séminomateuses pures des autres.

► Item 314 : tumeurs vésicales

Les tumeurs de vessie sont des carcinomes urothéliaux dans plus de 90 % des cas. On distingue les tumeurs n'infiltrant pas le muscle vésical de celles infiltrant le muscle vésical, car le traitement et le pronostic sont différents. Le diagnostic de tumeur vésicale est fait par une endoscopie vésicale sous anesthésie générale avec cartographie des lésions, résection endoscopique complète de la/des lésion(s), puis examen anatomopathologique de la totalité des copeaux de résection. Cet examen doit préciser le type histologique, le grade et le stade de la tumeur.

Le bilan d'extension et le traitement dépendent du résultat de l'examen anatomopathologique des copeaux de résection :

- tumeur n'infiltrant pas le muscle : recherche d'une autre localisation, traitement local, puis surveillance ;
- tumeur infiltrant le muscle : recherche d'une autre localisation, puis bilan d'extension et cystectomie totale avec curage.

La cytologie urinaire est un examen de dépistage non invasif mais peu sensible. Les principales indications de la cytologie urinaire sont le dépistage des patients à risque de tumeur vésicale, et la surveillance des patients aux antécédents de tumeur n'infiltrant pas le muscle. En cas de cytologie anormale, il faut faire une cystoscopie avec résection des lésions suspectes pour examen anatomopathologique.





[Accueil](#) » [Présentation de la spécialité](#)

Présentation de la spécialité

▶ La Pathologie

La Pathologie (en Anglais, Pathology) est une science médicale au cœur de la médecine moderne, exercée par des médecins spécialistes, qui joue un rôle majeur dans le diagnostic des maladies humaines, la prise en charge clinique et de plus en plus dans l'indication d'un traitement spécifique. Ces médecins spécialistes, les pathologistes (encore appelés anatomo-cytopathologistes, histopathologistes ou cytopathologistes) exercent à l'hôpital ou dans des cabinets.

▶ La Société Française de Pathologie

La Société Française de Pathologie (SFP) est la Société Savante de cette spécialité médicale. Elle a pour mission de promouvoir la pratique de cette spécialité médicale à travers des actions de formation continue, en organisant le congrès français principal de cette spécialité, en développant les liens avec la Société Européenne de Pathologie (European Society of Pathology, ESP), et en favorisant la recherche dans cette spécialité par la diffusion des résultats des équipes françaises de pathologie.

▶ L'activité diagnostique du pathologiste

L'activité diagnostique du pathologiste est effectuée le plus souvent par l'étude d'un prélèvement tissulaire (biopsie, pièce opératoire provenant du bloc opératoire) ou cellulaire (cytoponction, frottis cervico-utérin). Le pathologiste évoque alors un diagnostic sur ces prélèvements, diagnostic qu'il va transmettre sous forme d'un compte-rendu au médecin clinicien qui prend en charge le patient, diagnostic qui va conditionner la prise en charge thérapeutique.

▶ Le diagnostic

Ce diagnostic est basé principalement sur les données morphologiques (aspect et forme des cellules et de leur organisation architecturale) du prélèvement tissulaire ou cellulaire observé au microscope. Il sera souvent complété par une étude du phénotype des cellules ou tissu (expression de gènes ou de protéines par les cellules) et du génotype (anomalies du génome des cellules comme des mutations ou amplifications de gène).

Ces études complémentaires utilisent souvent des techniques de biologie moléculaire et prennent de plus en plus d'importance pour avoir un diagnostic plus précis et pour préciser la sensibilité à une thérapeutique donnée (rôle théragnostique). Ces tests moléculaires complémentaires pour les cancers sont effectués en France au sein de plateforme de génétique moléculaire des cancers où les pathologistes sont fortement impliqués. La pathologie est donc une spécialité médicale clé interagissant fortement avec les cliniciens et chirurgiens et nécessitant de bien connaître les aspects cliniques des maladies. Cette spécialité est fortement impliquée en cancérologie où le diagnostic de cancer nécessite un diagnostic porté par un pathologiste. De plus, le pathologiste est tenu de participer aux réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) où sont décidées la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancer aux coté du médecin spécialiste référent, de l'oncologue, du radiothérapeute et du chirurgien.

▶ En cancérologie

En cancérologie, elle joue également un rôle majeur dans le dépistage des cancers (colon, sein, col de l'utérus) par le diagnostic porté par le pathologiste sur la lésion dépistée radiologiquement (sein), cliniquement (biopsie d'une lésion dépistée lors d'une rectosigmoidoscopie), ou lors d'un dépistage systématique (frottis cervico-utérin). En cancérologie, cette spécialité joue également un rôle capital lors de l'acte chirurgical (en peropératoire) par la réalisation d'examen

extemporané précisant le diagnostic et conditionnant le type d'acte chirurgical pratiqué ainsi que dans l'évaluation de la réponse au traitement, notamment sur pièce opératoire après chimiothérapie néo-adjuvante.

Au coté de la cancérologie, la pathologie a également une place capitale dans le diagnostic des maladies inflammatoires chroniques (maladie de Horton, sarcoïdose...), la pathologie du développement (pathologie pédiatrique non cancérologique, foetopathologie...), la pathologie infectieuse ou neurodégénérative.

De par son activité diagnostique des maladies, elle représente la meilleure source diagnostique pour les études épidémiologiques.

A la frontière...

La pathologie est une science médicale à la frontière entre la recherche et la clinique. Grace aux biobanques tissulaires et cellulaires qu'ils coordonnent, les pathologistes sont les chercheurs les mieux placés pour progresser dans la compréhension physiopathologique des maladies qu'ils diagnostiquent en s'aidant de techniques biologiques et microscopiques très variées. De plus, l'interface qu'ils peuvent développer facilement d'une part avec les cliniciens et d'autre part avec d'autres équipes de recherche leur permet d'être impliqués dans des travaux de recherche translationnelle ou plus fondamentale.

Dernière mise à jour de la page: 8 Octobre 2020



[Plan](#) [Contact](#) [Mention légales](#) [Politique de confidentialité](#)

SFP : Service de Pathologie, Hôpital de Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94275 Le Kremlin Bicêtre - Tél: +33 (0)1 45 21 78 72 - 06 67 35 35 81



[Accueil](#) » [CoPath](#) » [Manuels de Pathologie](#)

Manuels de Pathologie

CoPath

[Le Copath / Actualités](#)

[Internat](#)

[Enseignement](#)

[Liens et documents utiles](#)

[Divers](#)

[Manuels de Pathologie](#)

► [Manuel du premier cycle](#)

Le [manuel du premier cycle du CoPath](#) est en ligne depuis le 15/07/2022 !

Un grand merci à tous les coordonnateurs et rédacteurs de cet ouvrage (voir la liste dans le livre) et au Pr Guyétant qui en a assuré la mise en ligne !

Le bureau du CoPath, 22/07/2022

Manuels de pathologie

[Pathologie générale \(DFGSM\)](#)

Dernière mise à jour de la page: 22 Juillet 2022



[Plan](#)

[Contact](#)

[Mention légales](#)

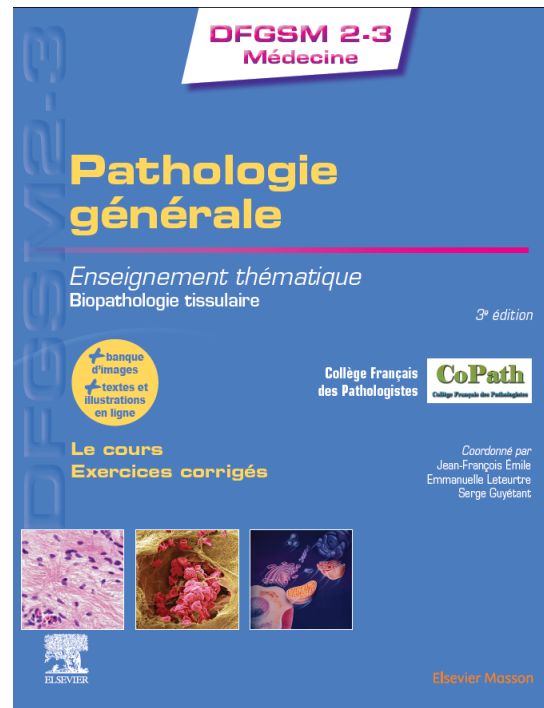
[Politique de confidentialité](#)

SFP : Service de Pathologie, Hôpital de Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94275 Le Kremlin Bicêtre - Tél: +33 (0)1 45 21 78 72 - 06 67 35 35 81

1^{er} Cycle

(L2-L3 / DFGSM)

Pathologie générale



- 3^{ème} édition, parue à la rentrée 2021-22
- Mise à jour « en profondeur »
 - Coordonné par J-F Emile, E. Leteurtre et S. Guyétant
 - 2 chapitres « supprimés »
 - Pathologie du développement et pathologie environnementale
 - 2 nouveaux chapitres
 - facteurs pronostiques / théranostiques
 - « en route pour l'ECN »

Chapitre 1	Moyens et objectifs de l'anatomie pathologique en médecine (<i>Jérôme Cros</i>)	1
Chapitre 2	Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes (<i>Jean-baptiste Gibier, Morgane Stichelbout</i>)	17
Chapitre 3	Réaction inflammatoire. Inflammations (<i>Viviane Gnemmi</i>)	37
Chapitre 4	Pathologie vasculaire et troubles circulatoires (<i>David Buob</i>)	71
Chapitre 5	Généralités sur les tumeurs. Cellule et tissu cancéreux (<i>Marius Ilié, Jean-François Émile</i>).....	97
Chapitre 6	Histoire naturelle du cancer (<i>Arnaud Uguen</i>)	121
Chapitre 7	Tumeurs épithéliales (<i>Solène-Florence Kammerer</i>).....	129
Chapitre 8	Tumeurs non épithéliales (<i>Céline Bossard, Maxime Battistella, François Le Loarer, Karine Renaudin, Louise Rolland, Delphine Loussouarn</i>).....	141
Chapitre 9	Pronostic et marqueurs theranostiques du cancer (<i>Emmanuelle Uro-Coste</i>)	163
Chapitre 10	En route vers le deuxième cycle des études médicales (<i>Dominique Wendum, Serge Guyétant, Jean-François Emile, Emmanuelle Leteurtre</i>)	177
	Préface <i>Marie-Christine Copin</i>	

Mise en ligne ?

- Possible selon le contrat Elsevier, mais...
- Solution adoptée
 - Mise en ligne sur le site du CoPath, après développement d'une nouvelle page
 - En cours, mais chronophage
 - OK pour rentrée 2022-23
- <https://www.sfpathol.org/copath-le-copath-actualites.html>



The screenshot shows the website of the Société Française de Pathologie (SFP) with a focus on the CoPath section. The header includes the SFP logo and navigation links: 'La spécialité', 'La société', 'Inscription', and 'Contact'. A secondary navigation bar contains 'ACCUEIL', 'JOURNAL', 'CARREFOUR', 'FORMATIONS', 'ESPACE MULTIMEDIA', 'DOCUMENTS', 'PORTAIL', and 'CoPath'. The main content area is titled 'Le Copath / Actualités' and features a sidebar with a 'CoPath' menu (Le Copath / Actualités, Internat, Enseignement, Liens et documents utiles, Divers, Manuels de Pathologie) and a 'Manuels de pathologie' section (Pathologie générale (DFGSM)). The main text under 'Actualités' includes: 'La "Journée des enseignants 2022" aura lieu le mercredi 15/06/2022 de 10h à 17h à la faculté de médecine sur le site de l'hôpital St-Antoine à Paris', a link to 'formulaire d'inscription/cotisation 2022', 'Assemblée générale du Copath des années antérieures :', 'La "Journée des enseignants 2021" a eu lieu le mercredi 30 juin 2021, en visioconférence', 'Accès à l'enregistrement vidéo de la réunion : contacter directement le Pr. Serge Guyétant', 'Présentations des orateurs lors de la journée du CoPath', a list of 5 presentations with links, and an 'Inscription' section detailing the annual cotisation and contact information for the treasurer, Dr. Dominique CAZALS-HATEM.

4. Pathologie vasculaire et troubles circulatoires

CoPath

Retour à l'espace CoPath

Pathologie générale (DFGSM)

Introduction

1. Moyens et objectifs de l'anatomie pathologique en médecine

2. Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes

4. Pathologie vasculaire et troubles circulatoires

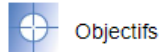
5. Généralités sur les tumeurs Cellule et tissu cancéreux

Chapitre 4 Pathologie vasculaire et troubles circulatoires

Auteur : David Buob

Plan du chapitre

- Stase sanguine/pathologie hémodynamique
- Thrombose et maladie thrombo-embolique
- Ischémie, infarctus, infarctissement hémorragique
- Athérosclérose
- Vascularites



Objectifs

- Connaître les mécanismes physiopathologiques thromboemboliques. Définir les notions d'ischémie, de macroscopiques et microscopiques associées. Connaître les principes généraux de la classification.
- Définir l'athérosclérose, en connaître les facteurs structure d'une plaque athéroscléreuse et ses complications.
- Connaître les principes généraux de la classification.

Stase sanguine/pathologie hémodynamique

Œdème

[1]L'œdème est une augmentation de la quantité d'eau extracellulaire.

- Aspect macroscopique : les tissus et organes sont gonflés et ont un aspect rosé.

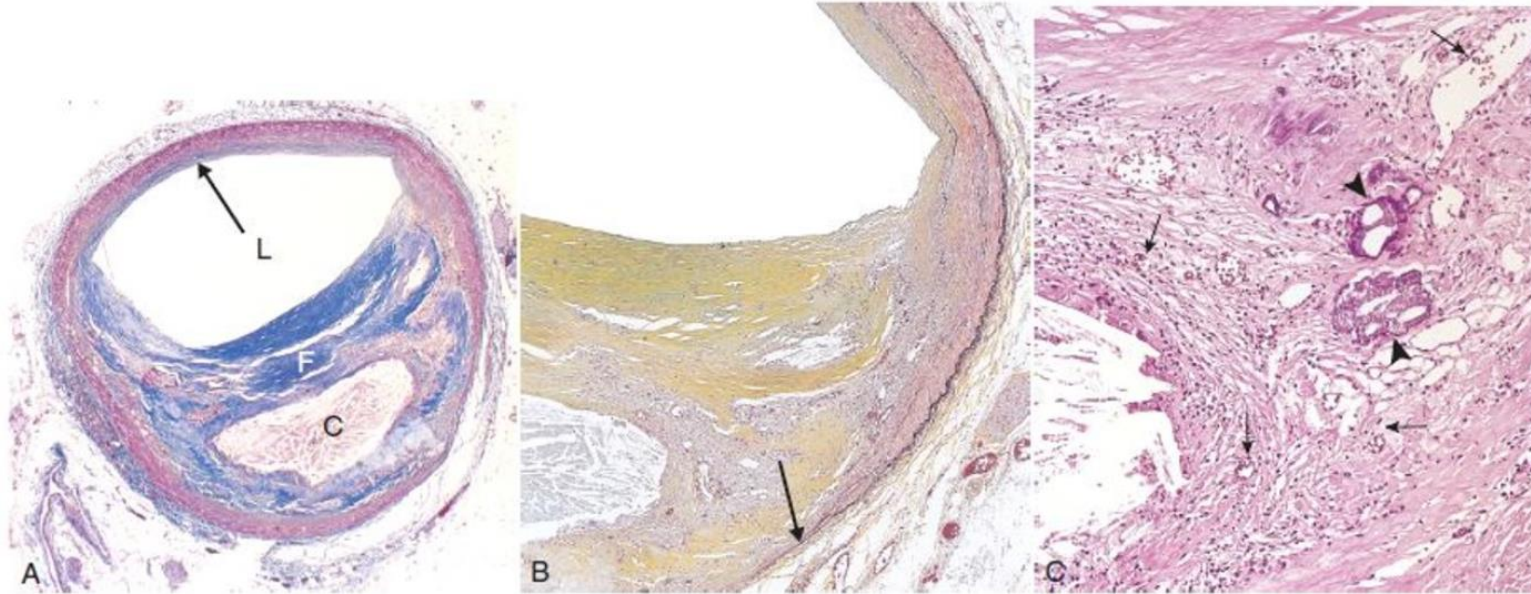


Figure 04.20. Caractéristiques histologiques d'une plaque athéroscléreuse au niveau d'une artère coronaire. A. Vue d'ensemble montrant la coque fibreuse (F) et le centre nécrotique (C). La lumière (L) est modérément sténosée. Noter qu'un segment de la paroi artérielle reste intact (flèche) conférant à la lésion un aspect excentré. Le collagène est coloré en bleu sur ce trichrome de Masson. B. Photographie d'un plus fort grossissement de la plaque vue en A, après coloration des fibres élastiques (en noir), soulignant que les limitantes élastiques interne et externe sont détruites et que la média est amincie en regard de la zone où la plaque est d'épaisseur maximale (flèche). C. Photographie à un plus fort grossissement de la jonction entre la coque fibreuse et le centre nécrotique, montrant des cellules inflammatoires éparses, des calcifications (pointes de flèches) et des néovaisseaux (flèches).

CoPath

Collège Français des Pathologistes

Réunion du 15 juin 2022

Manuel 2^{ième} cycle ou « livre rouge »

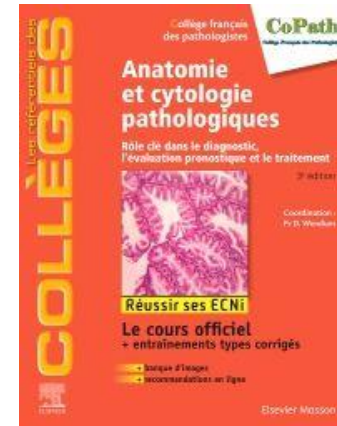
Dominique Wendum

Sorbonne Université
Hôpital St Antoine APHP

Manuel deuxième cycle

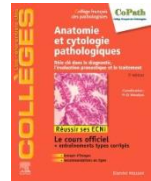
2013 : première édition

Octobre 2019 : troisième édition,
entièrement revue



2020 : parution des textes R2C pour mise en place à la rentrée 2021 pour les étudiants rentrant en DFASM1 (4^{ème} année)

> Modification en profondeur du programme et des objectifs
Notions de connaissances de rang A / rang B /rang C
Examen numérique (EDN) à la fin de la cinquième année



Oct 2019

C'est reparti
Pour un tour
4^{ième} édition



ECN juin 2022

Parution
Juin 2023



ECN juin 2023

Sept 2020 Sept 2021

EDN oct 2023

Publication R2C Mise en place R2C

Coordonnateurs : David Buob , Florence Renaud, Dominique Wendum
Elaboration Nouvelle table des matières (367 items / rang A et B)
Auteurs
Rédaction d'un chapitre test
Consignes aux auteurs avec liens utiles
Manuscrits / illustrations / entraînements attendus pour juin 2022
Relecture / homogénéisation des contenus
Remise des fichiers à Elsevier Octobre 2022
Epreuves à relire janvier / février 2022

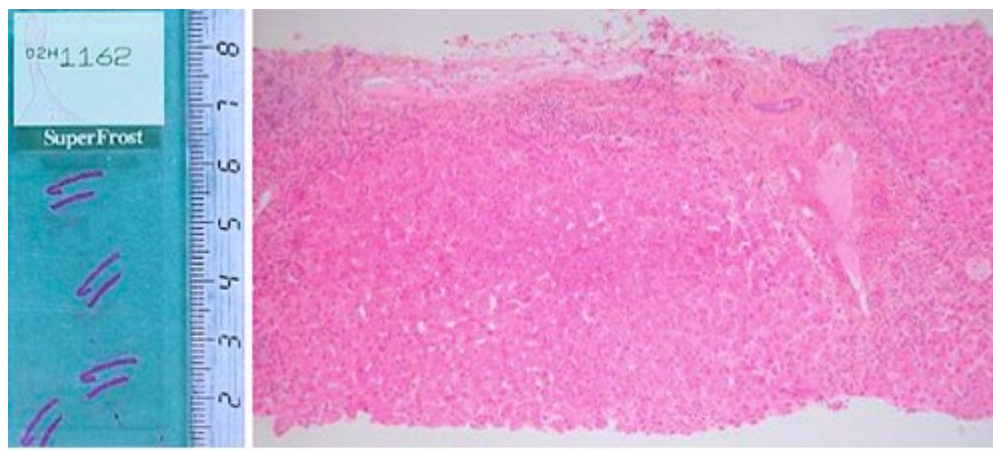


Figure 1 : Carotte de ponction-biopsie hépatique.
À gauche, vue macroscopique de la lame : deux
carottes de 1 cm. À droite, vue microscopique
d'une carotte colorée (× 50)



Figure 2 : Biopsie de muqueuse colique prélevée à la pince lors d'une endoscopie.

À gauche, vue macroscopique de la lame : elle présente 3 biopsies de 1 à 2 mm de diamètre, sur quatre coupes. À droite, vue microscopique d'une biopsie colorée ($\times 50$).

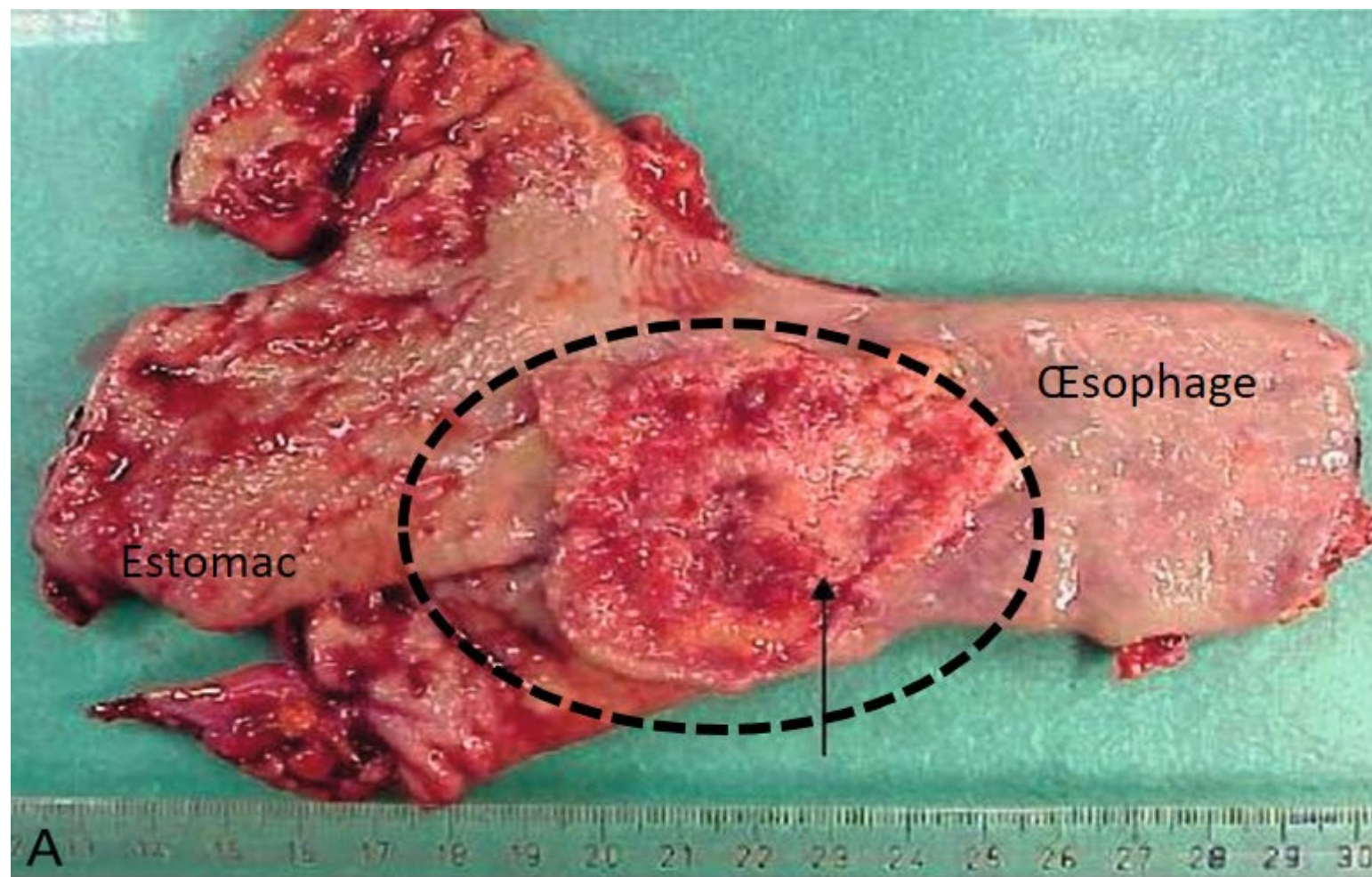


Figure 3. Pièce opératoire : pièce d'œsogastrectomie pour cancer du bas

œsophage (zone entourée et fléchée). A. Pièce fraîche. B. Pièce fixée.

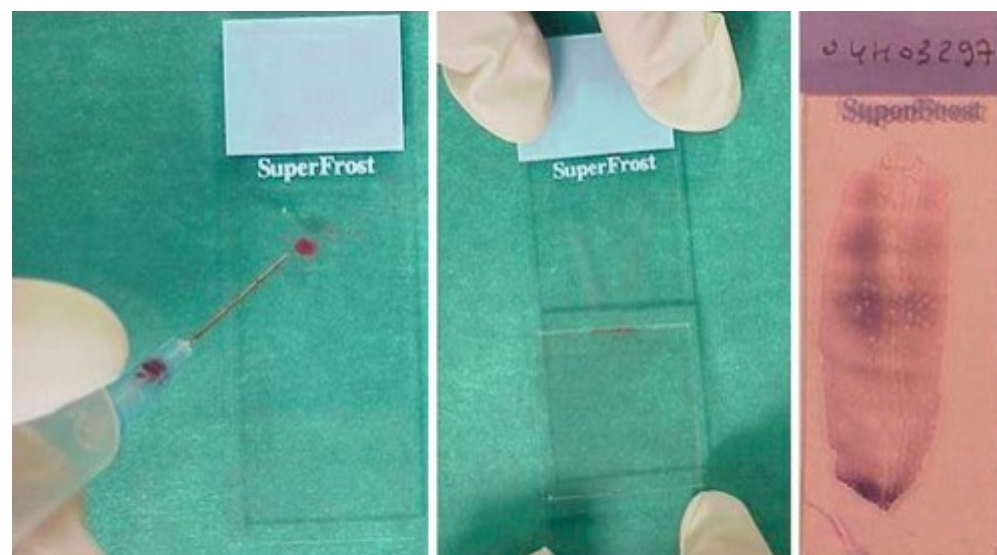


Figure 4 : Ponction cytologique.

À gauche : projection du produit de ponction à l'aiguille sur une lame. Au centre : la goutte est étalée, tirée à l'aide d'une autre lame. À droite : lame d'un étalement cytologique après coloration.



Figure 5 : Cyto-centrifugation d'un liquide d'ascite.
À gauche : cyto-centrifugeuse. À droite : spot de
cyto-centrifugation sur lame après coloration
(flèche).

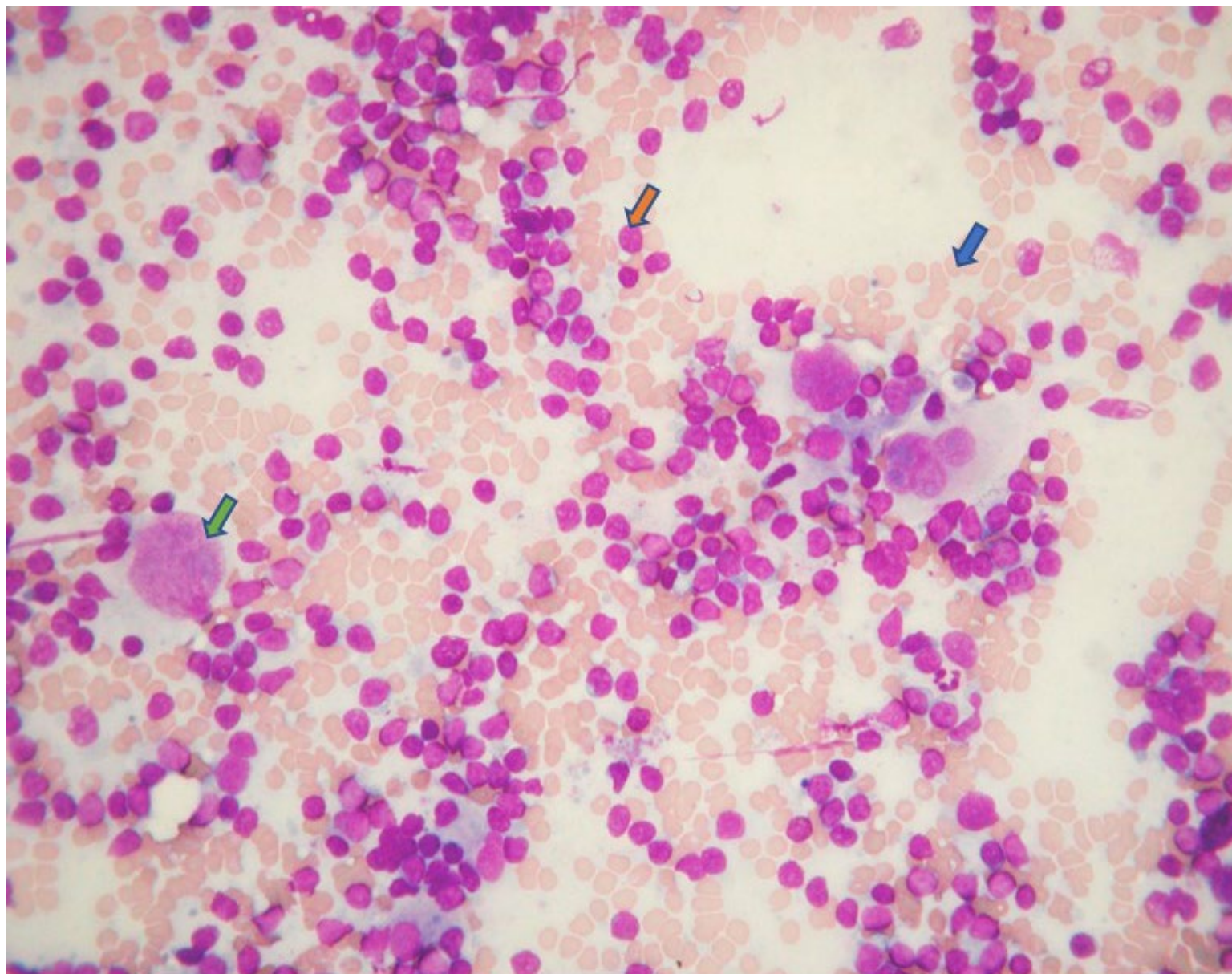


Figure 6 : Produit de cytoponction d'un ganglion lymphatique de lymphome de Hodgkin. Étalement coloré au May-Grünwald-Giemsa (flèche bleue : hématie, flèche orange : lymphocyte, flèche verte : cellule tumorale).

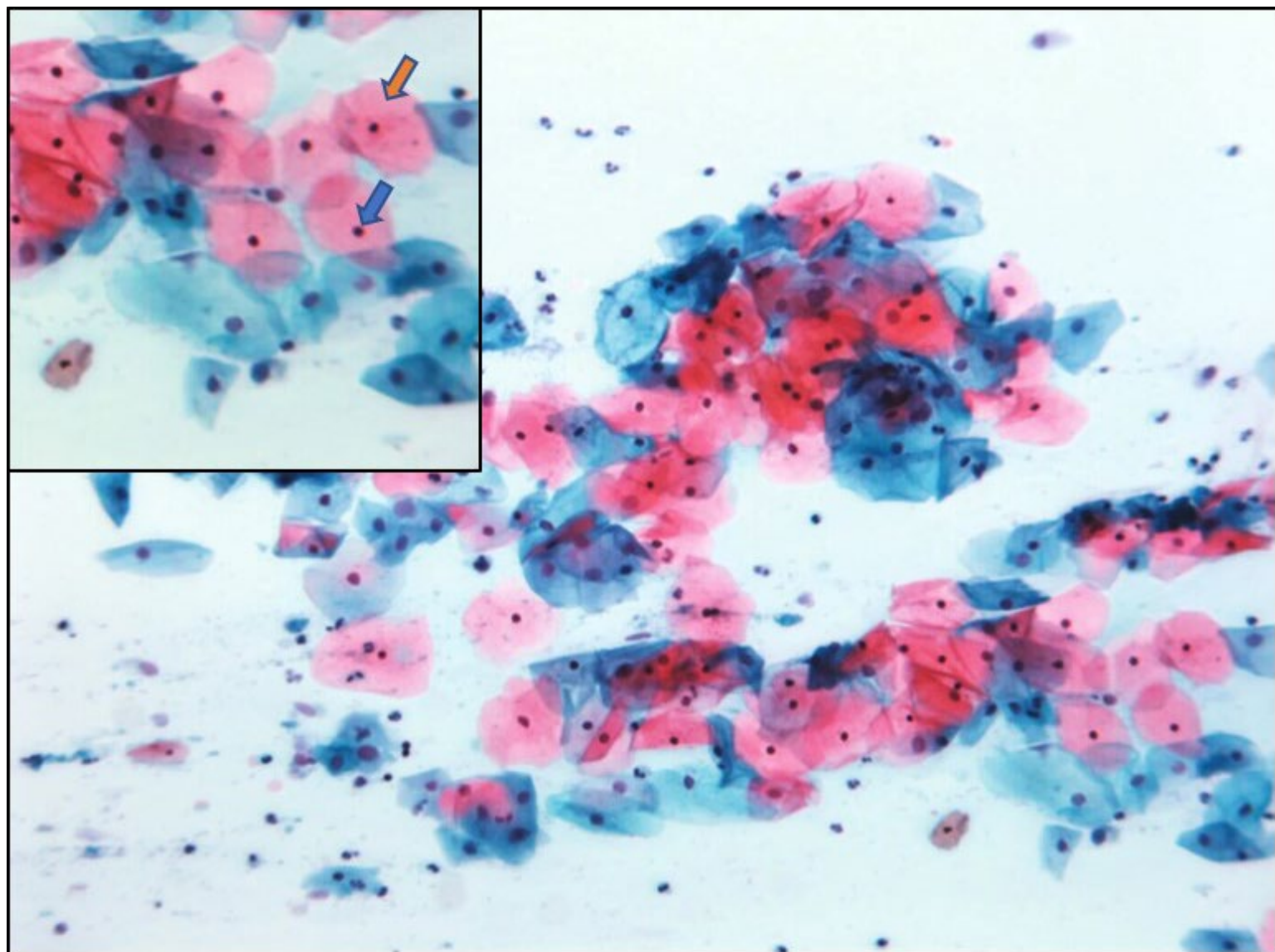


Figure 7 : Frottis cervico-utérin : étalement coloré au Papanicolaou.
Encadré montrant à plus fort grossissement des cellules épithéliales au cytoplasme orange ou vert (flèche orange) et leur petit noyau bleu foncé (flèche bleue).



Figure 8 : Examen macroscopique d'une pièce opératoire.

De 1 à 4 : mesure et dissection d'une pièce d'œsogastrectomie fixée dans le formol puis sélection des prélèvements destinés à l'étude microscopique.

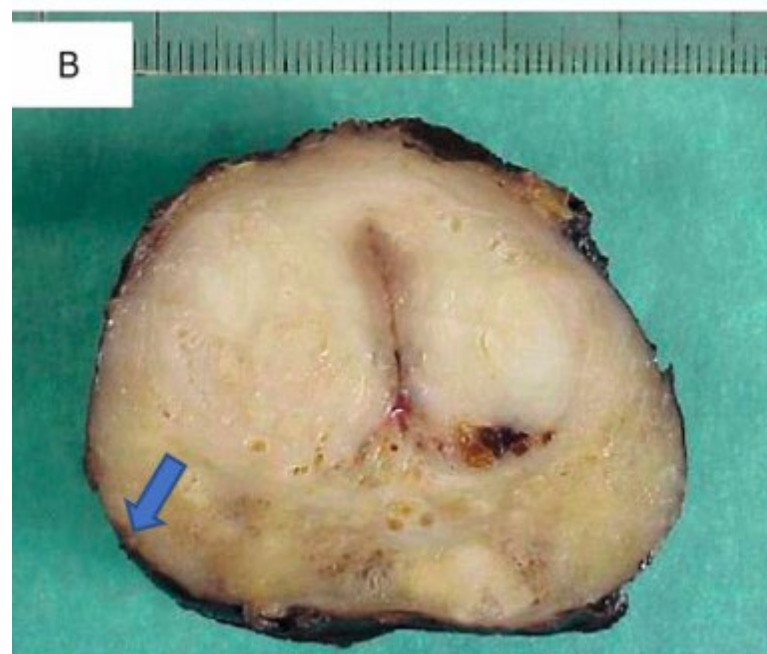
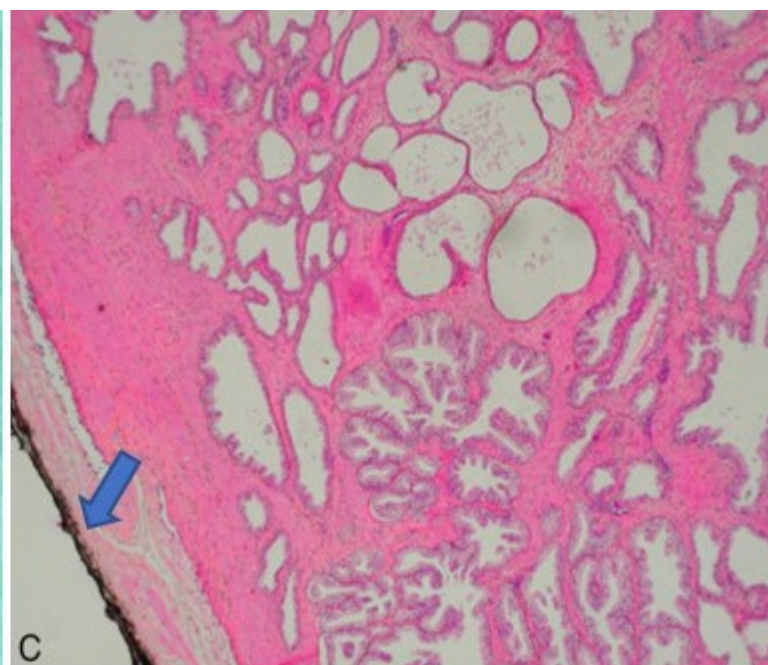
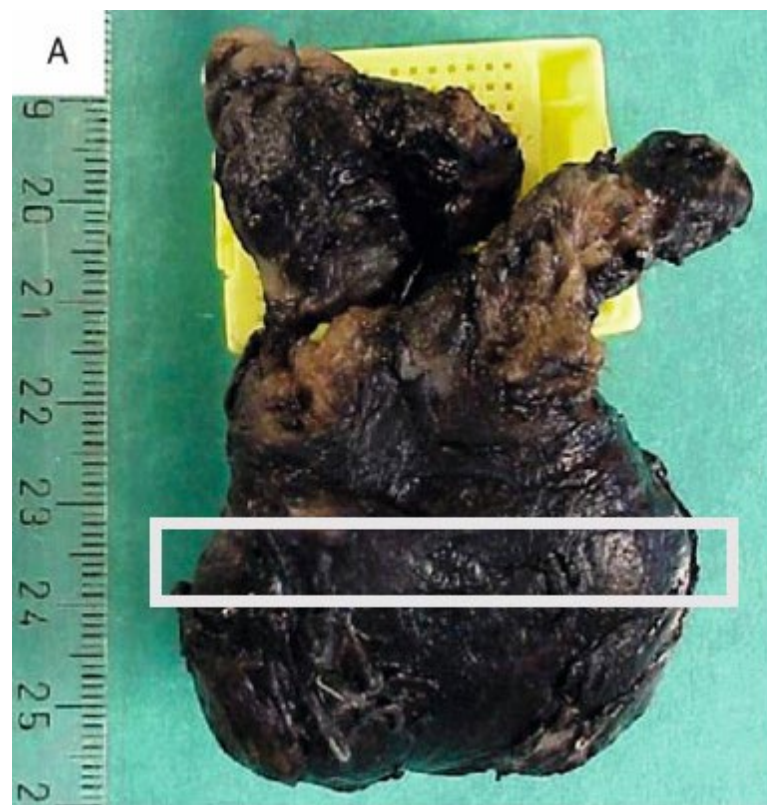


Figure 9 : Pièce d'exérèse de prostate et de vésicules séminales.

A. Surface badigeonnée à l'encre de chine. B. Tranche de section de la prostate (au niveau du rectangle blanc placé sur la photo en A) : l'encre noire (flèche bleue) ne pénètre pas en profondeur. C. En bas lors de l'examen microscopique, l'encre permet de repérer exactement les limites de la résection chirurgicale (limite noire à gauche repérée par la flèche bleue).



Figure 10 : Inclusion manuelle du tissu dans un moule de paraffine.

En haut : orientation des prélèvements dans la paraffine liquide (flèche orange). En bas : refroidissement des blocs de paraffine contenant les fragments de tissus sur une plaque réfrigérante.

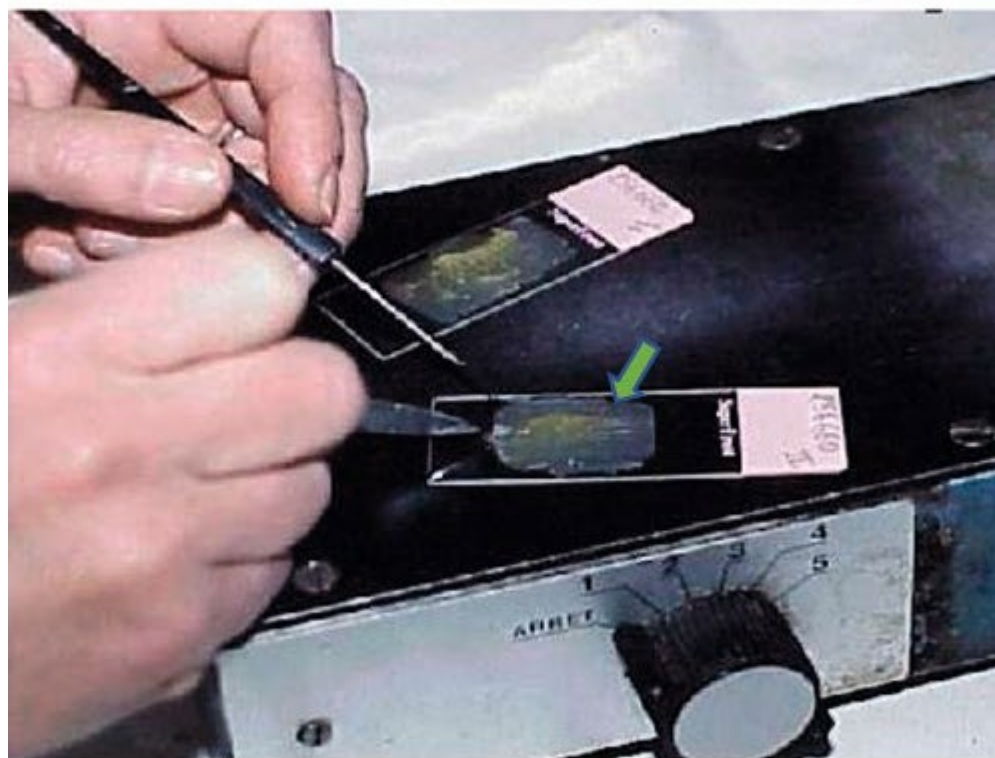


Figure 11 : Technique histologique : étapes manuelles.

En haut : coupe au microtome d'un bloc de paraffine contenant un fragment de tissu (flèche bleue) générant une très fine coupe (3–5 μm d'épaisseur) (flèche orange). En bas : étalement sur une lame de verre de cette fine coupe (flèche verte) sur une plaque chauffante.

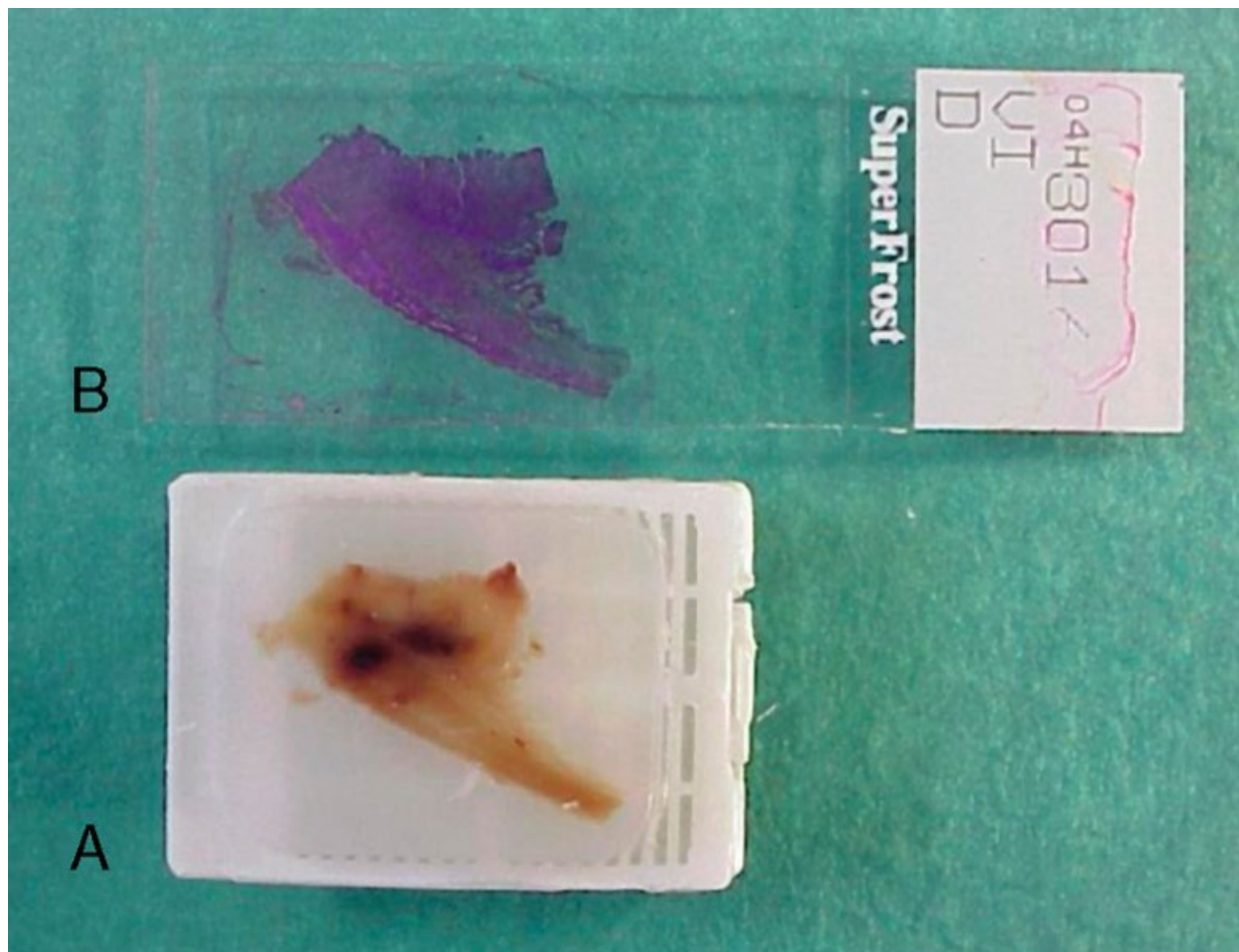


Figure 12 : Coupe du tissu étalé sur lame et coloré en hématoxyline-éosine-safran (B).
En bas : tissu inclus en paraffine dans le bloc correspondant (A).

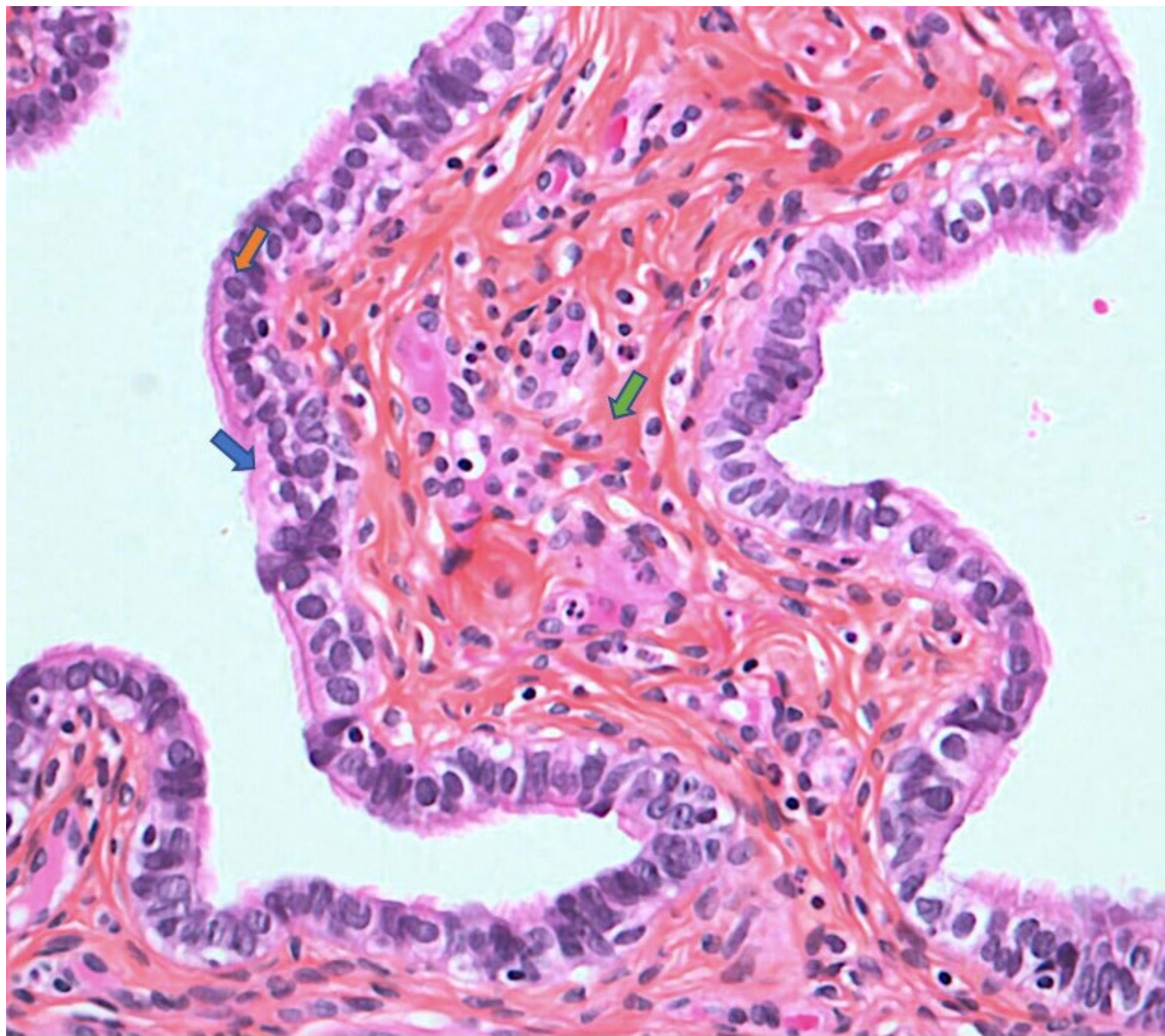


Figure 13 : Coloration hématoxyline-éosine-safran d'une muqueuse de trompe utérine.

Les cytoplasmes sont roses (flèche bleue), les noyaux bleutés (flèche orange), le collagène jaune (flèche verte).

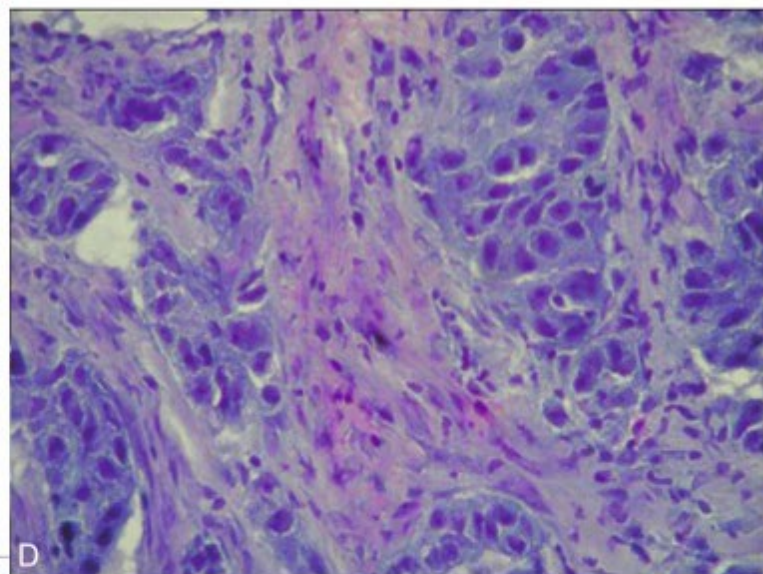
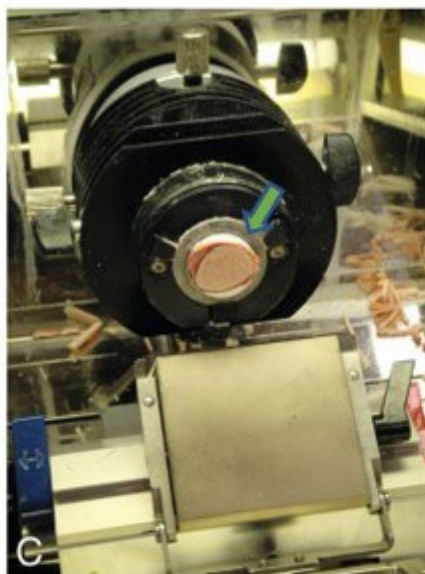
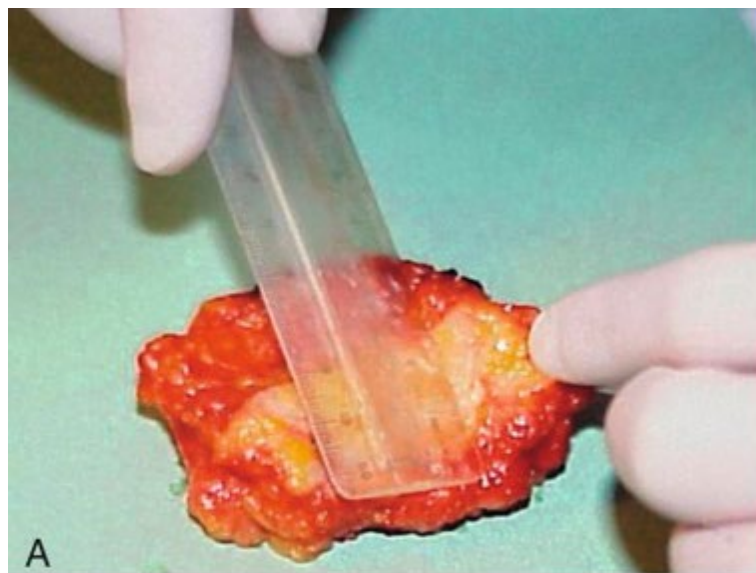


Figure 14 : Examen histologique extemporané.

A. Étude macroscopique du prélèvement frais. B. Un fragment est prélevé et fixé sur un portoir. C. Le fragment congelé (flèche verte) est coupé dans un cryomicrotome. D. Coupe de tissu congelé colorée au bleu de toluidine.

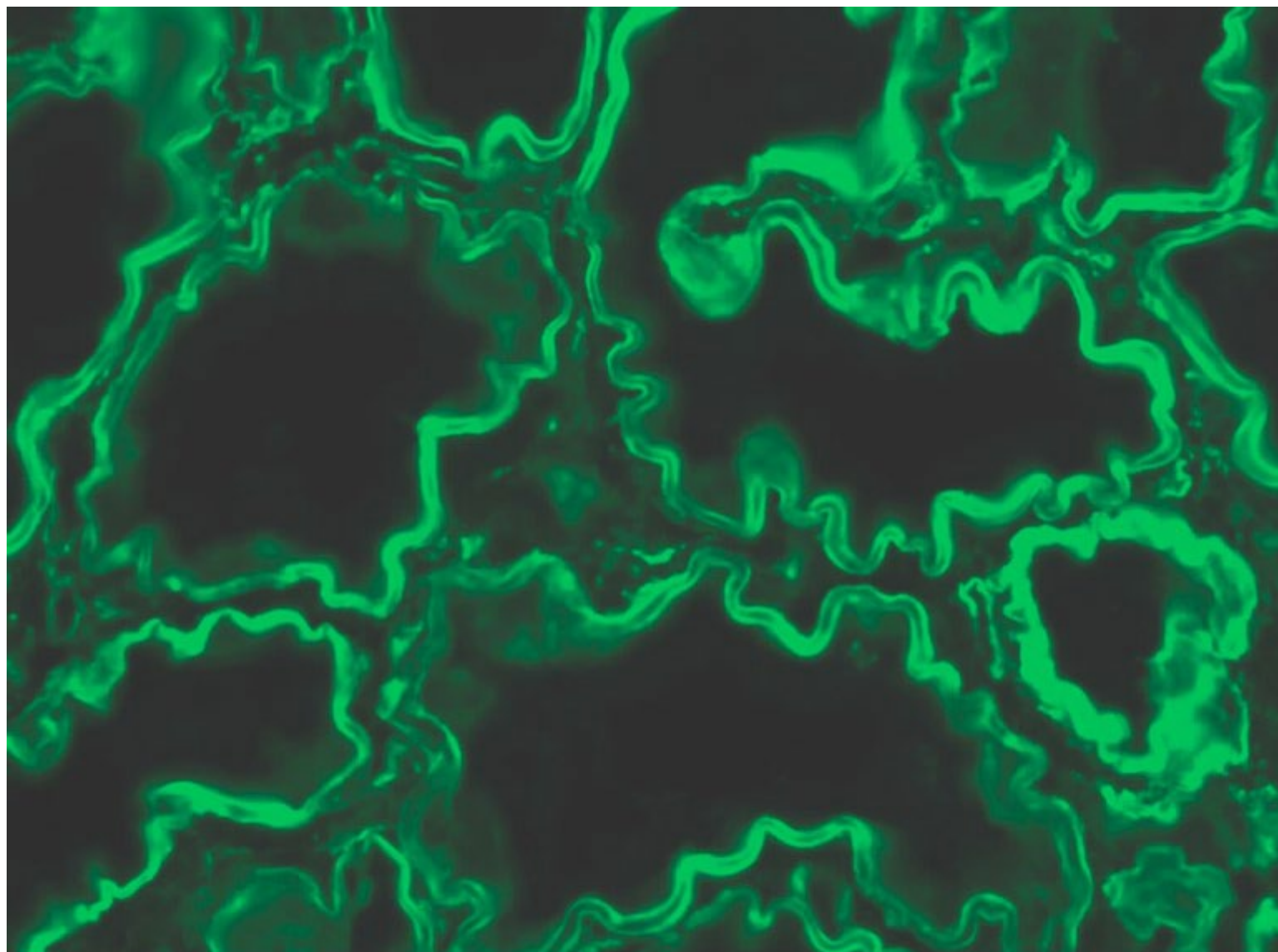


Figure 15 : Immunofluorescence sur une biopsie rénale congelée.
Mise en évidence de dépôts anormaux de chaînes légères kappa dans les membranes basales des tubes (maladie des dépôts de chaînes légères d'immunoglobulines) (immunofluorescence – les dépôts sont visibles en vert).

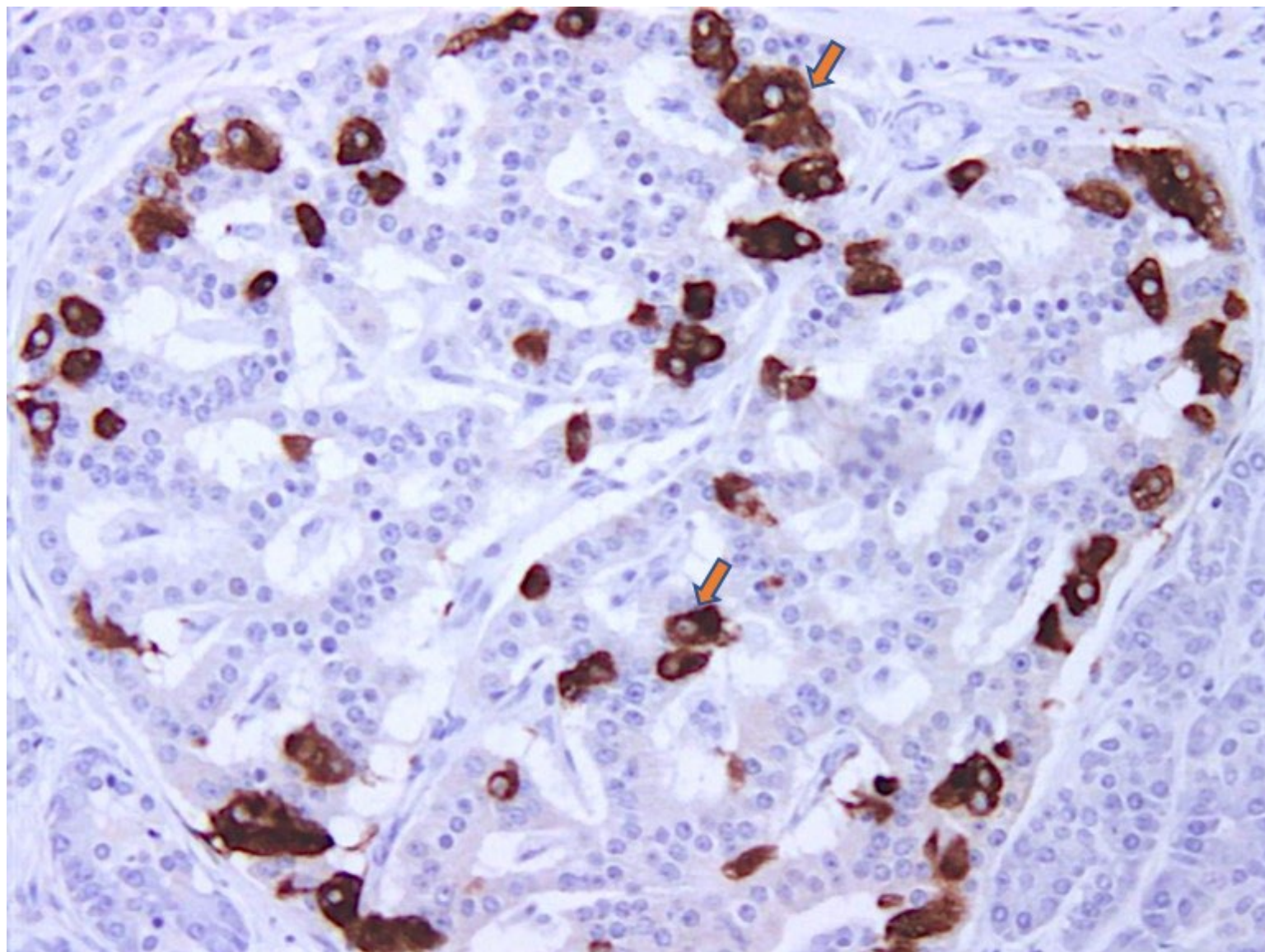


Figure 16 : Mise en évidence immunohistochimique du glucagon dans un îlot de Langerhans pancréatique (technique d'immunoperoxydase sur tissu pancréatique fixé et déparaffiné).

Les cellules exprimant le glucagon et marquées par l'anticorps sont colorées par la réaction en marron (flèches orange).

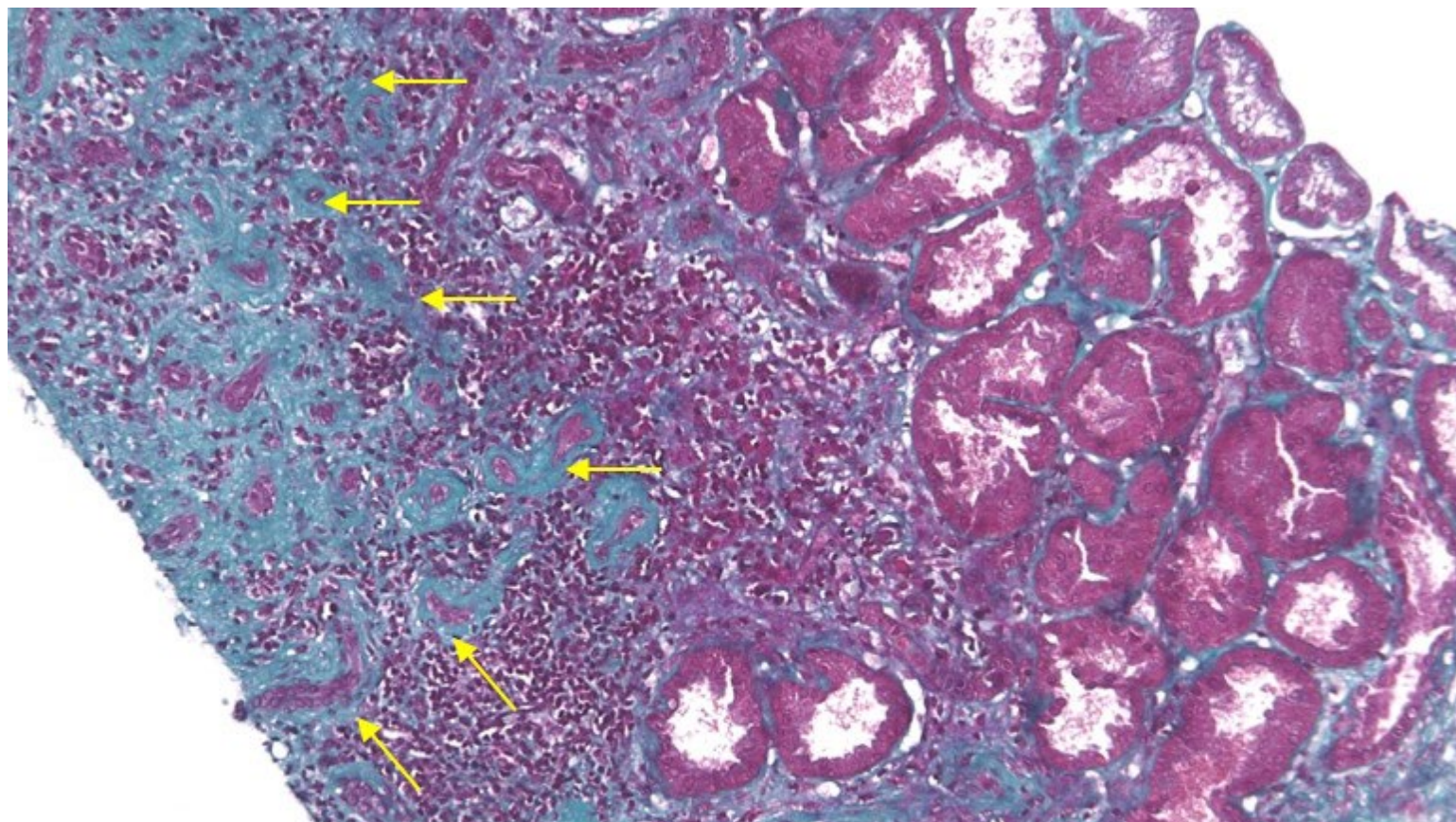


Figure 02.01. Lésions d'atrophie tubulaire (flèches jaunes) dans une zone de fibrose interstitielle rénale. Coloration du Trichrome de Masson identifiant la fibrose en vert.



Figure 02.02. Exemple d'hypoplasie survenant au cours du développement : Hypoplasie rénale (flèche jaune) dans un syndrome CHARGE.

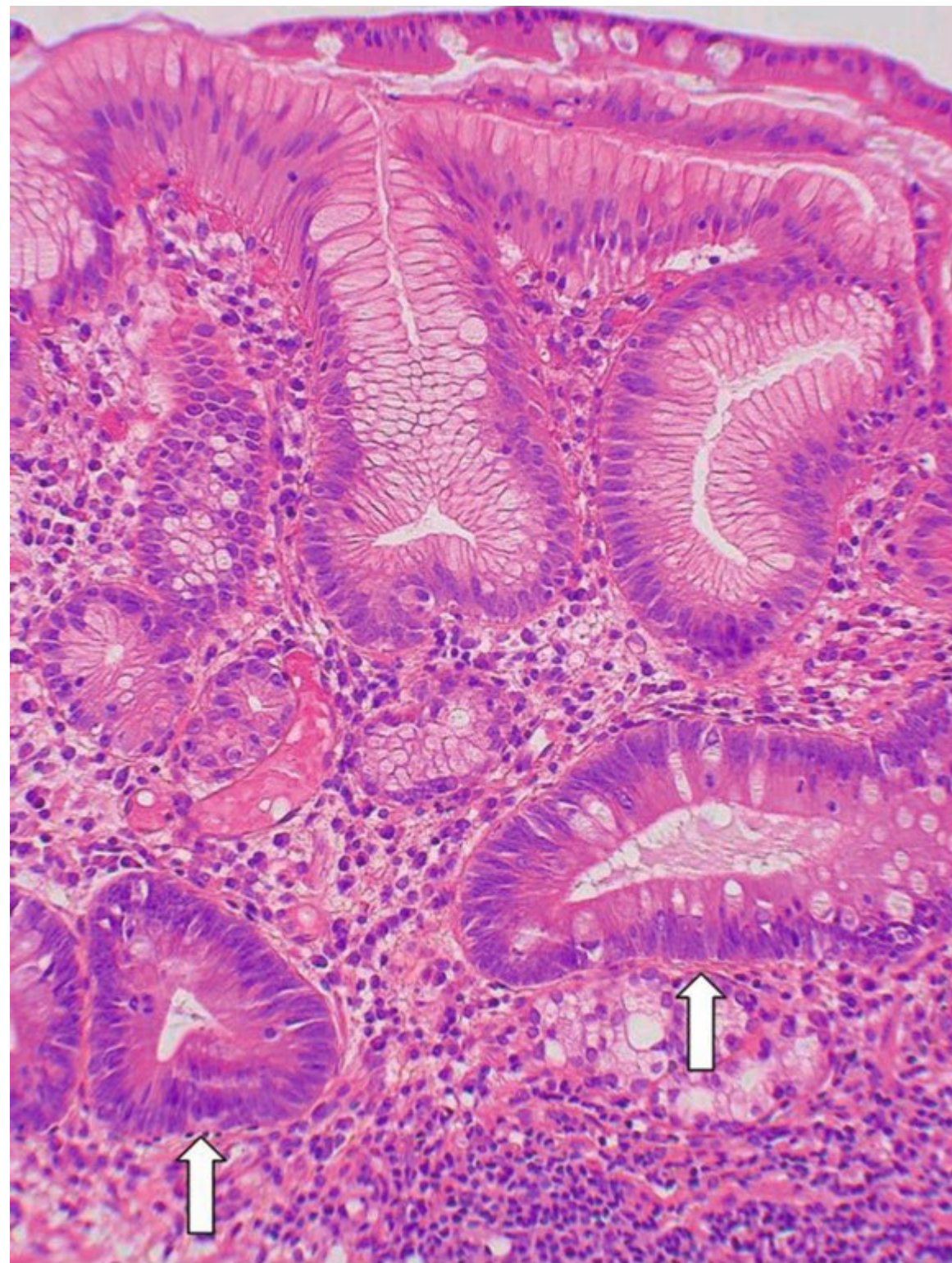


Figure 02.03. Gastrite atrophique de Biermer : métaplasie intestinale (flèches) (HES).

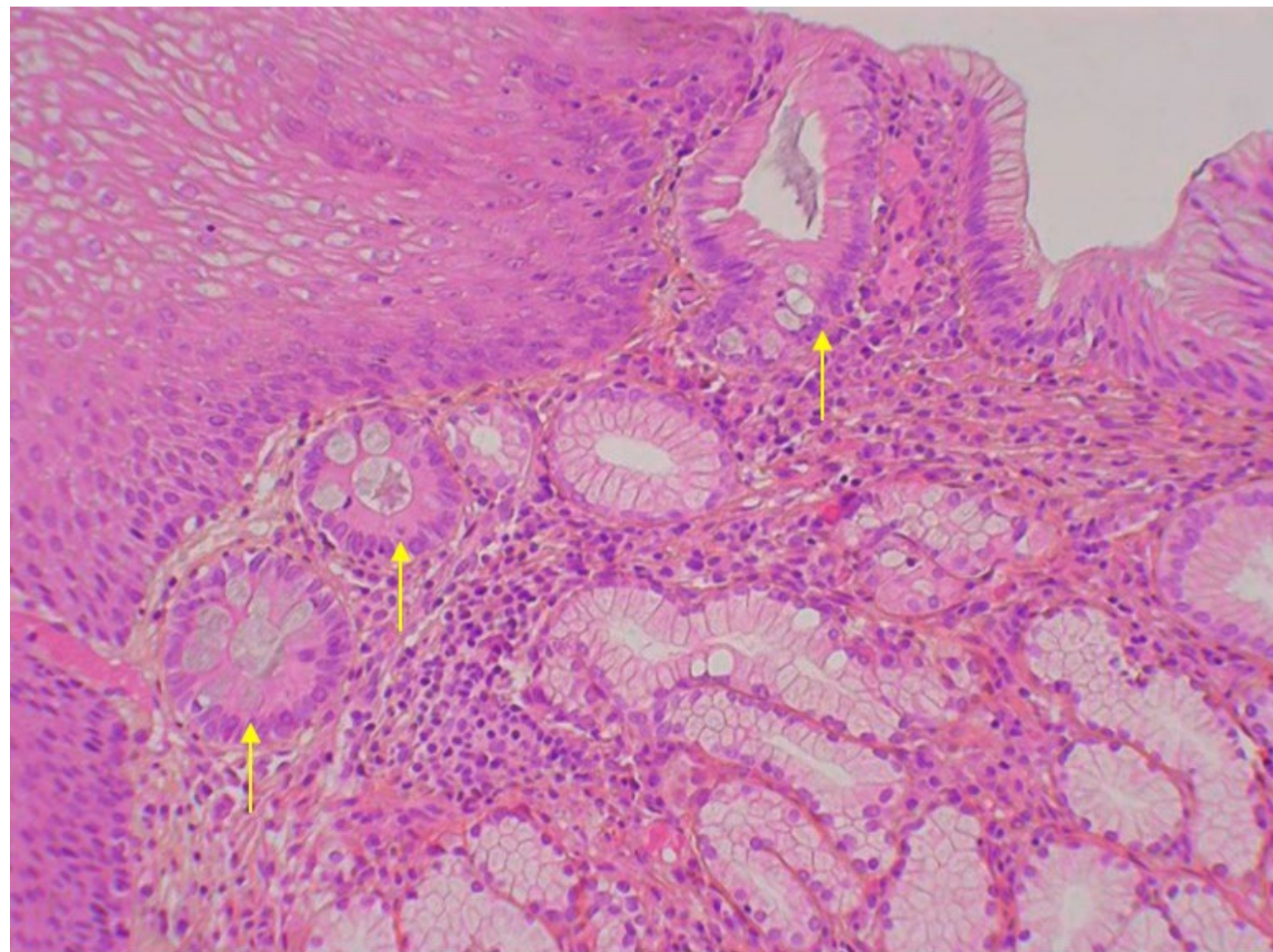


Figure 02.04. Métaplasie intestinale et gastrique au niveau de lésions d'endobrachyœsophage (flèches) (HES).

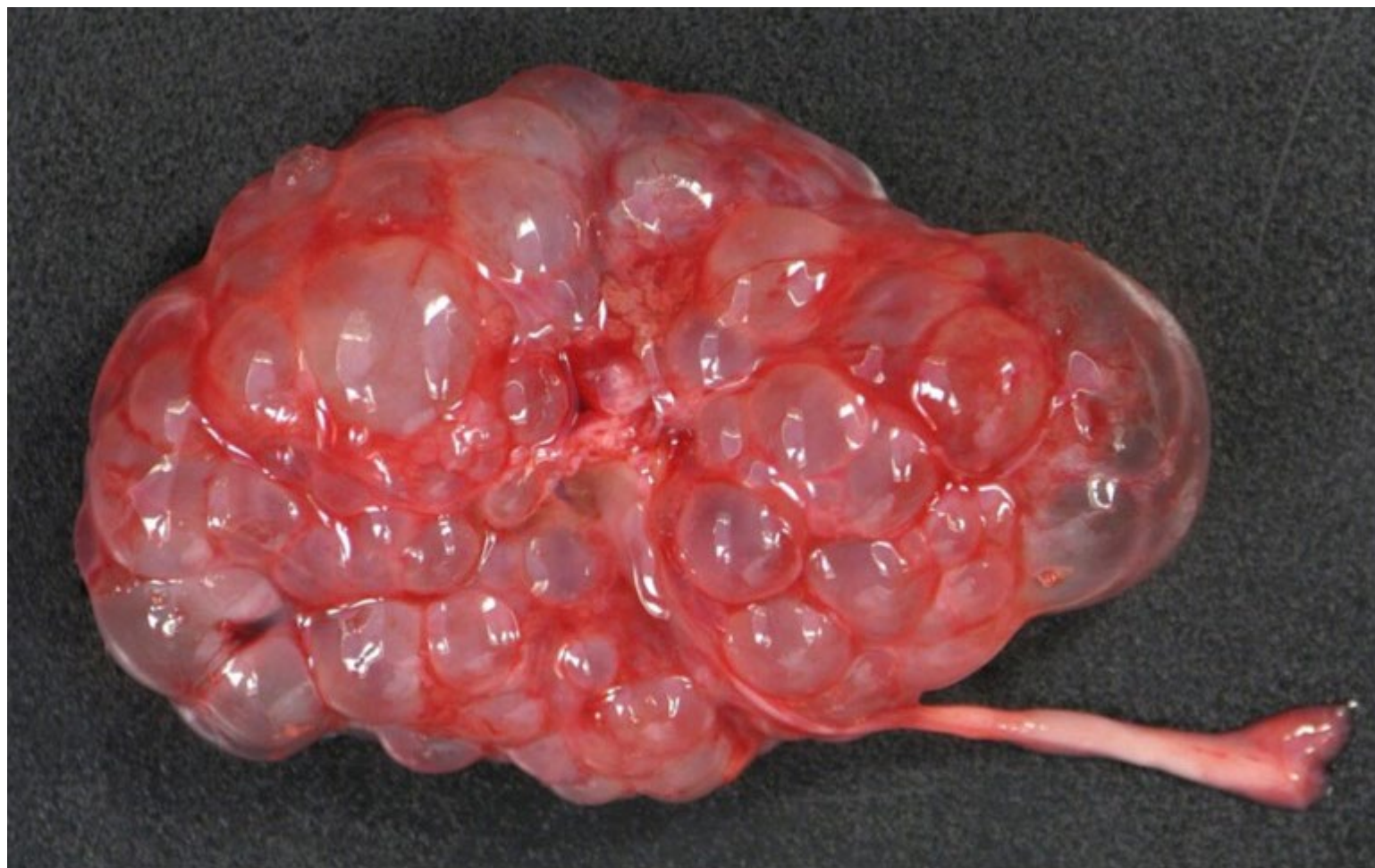


Figure 02.05. Dysplasie rénale multikystique chez un fœtus.

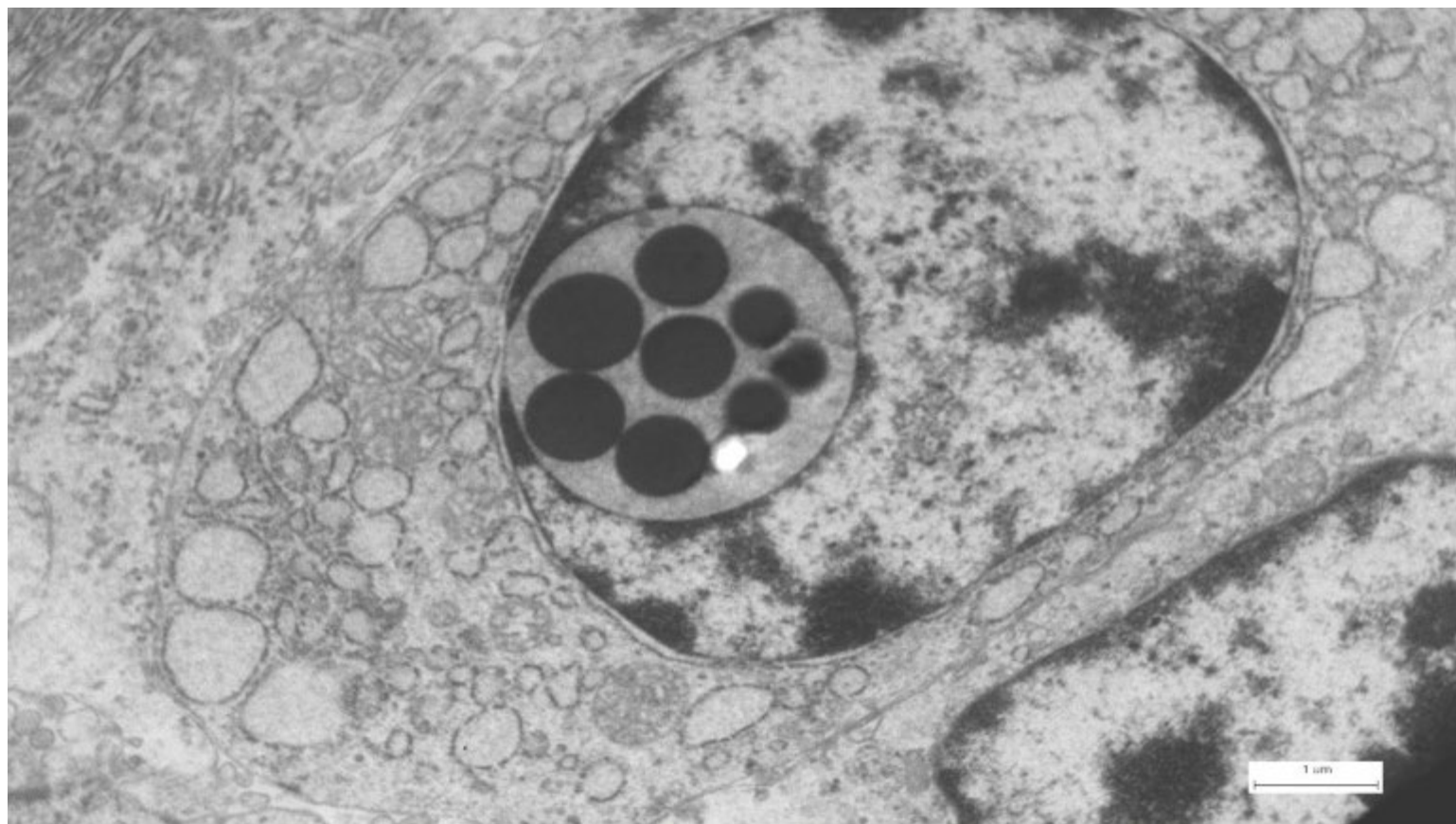


Figure 02.06. Exemple d'un corps de Dutcher dans le noyau d'un plasmocyte (inclusion nucléaire d'immunoglobulines) en microscopie électronique.

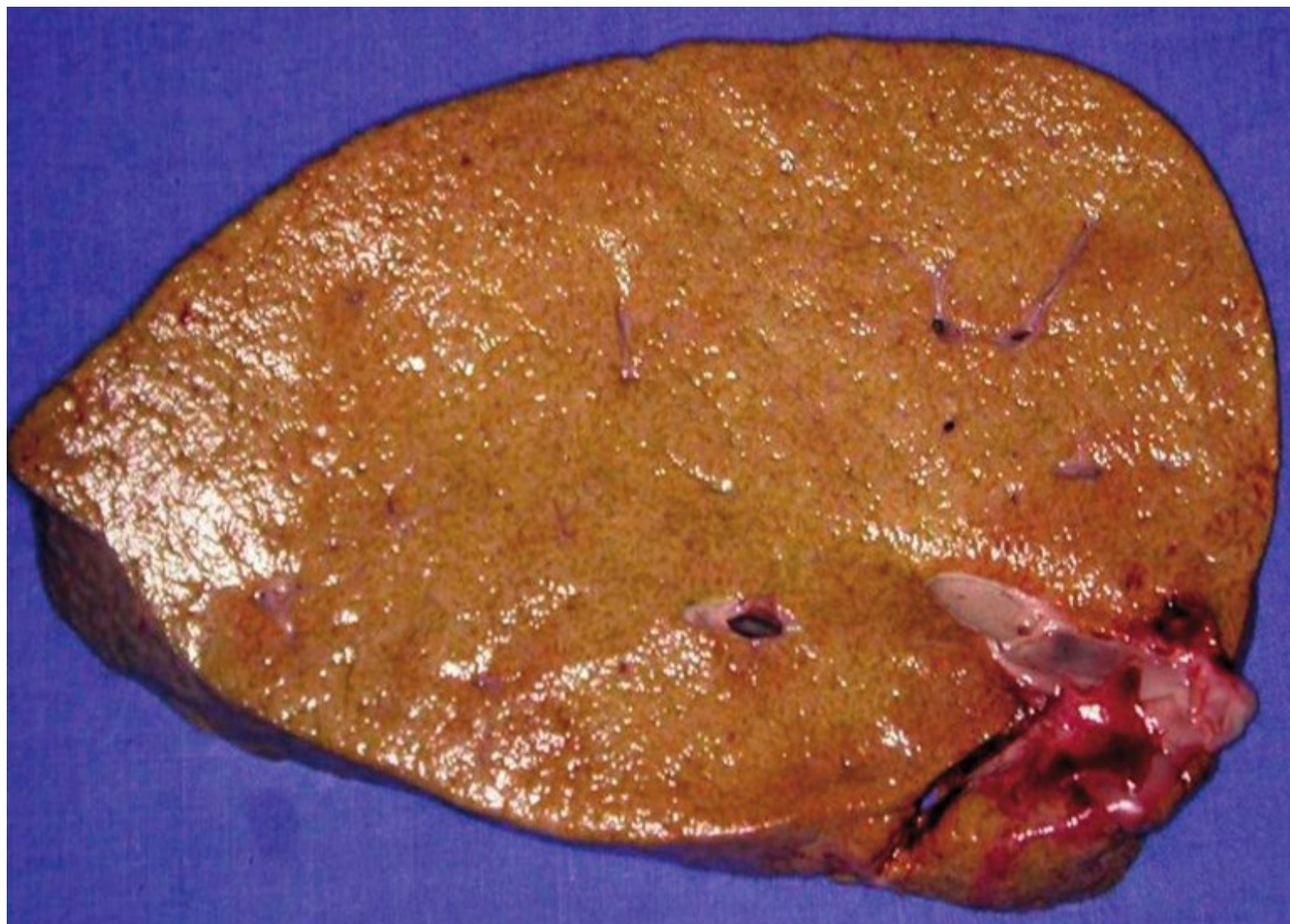


Figure 02.07. Aspect macroscopique de la stéatose hépatique : le foie est jaune, mou, de taille augmentée.

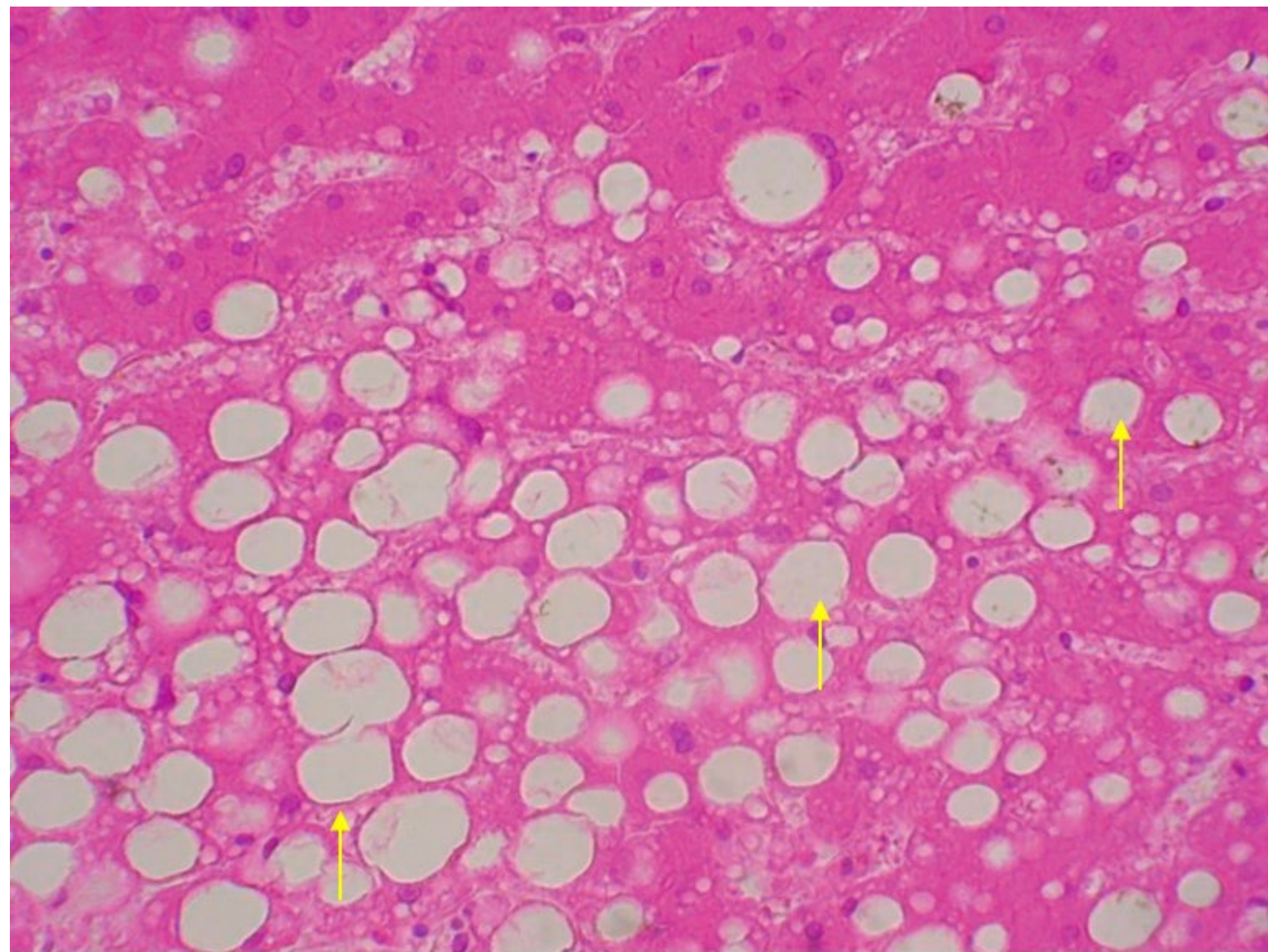


Figure 02.08. Stéatose hépatocytaire macrovacuolaire (flèches) (HES).

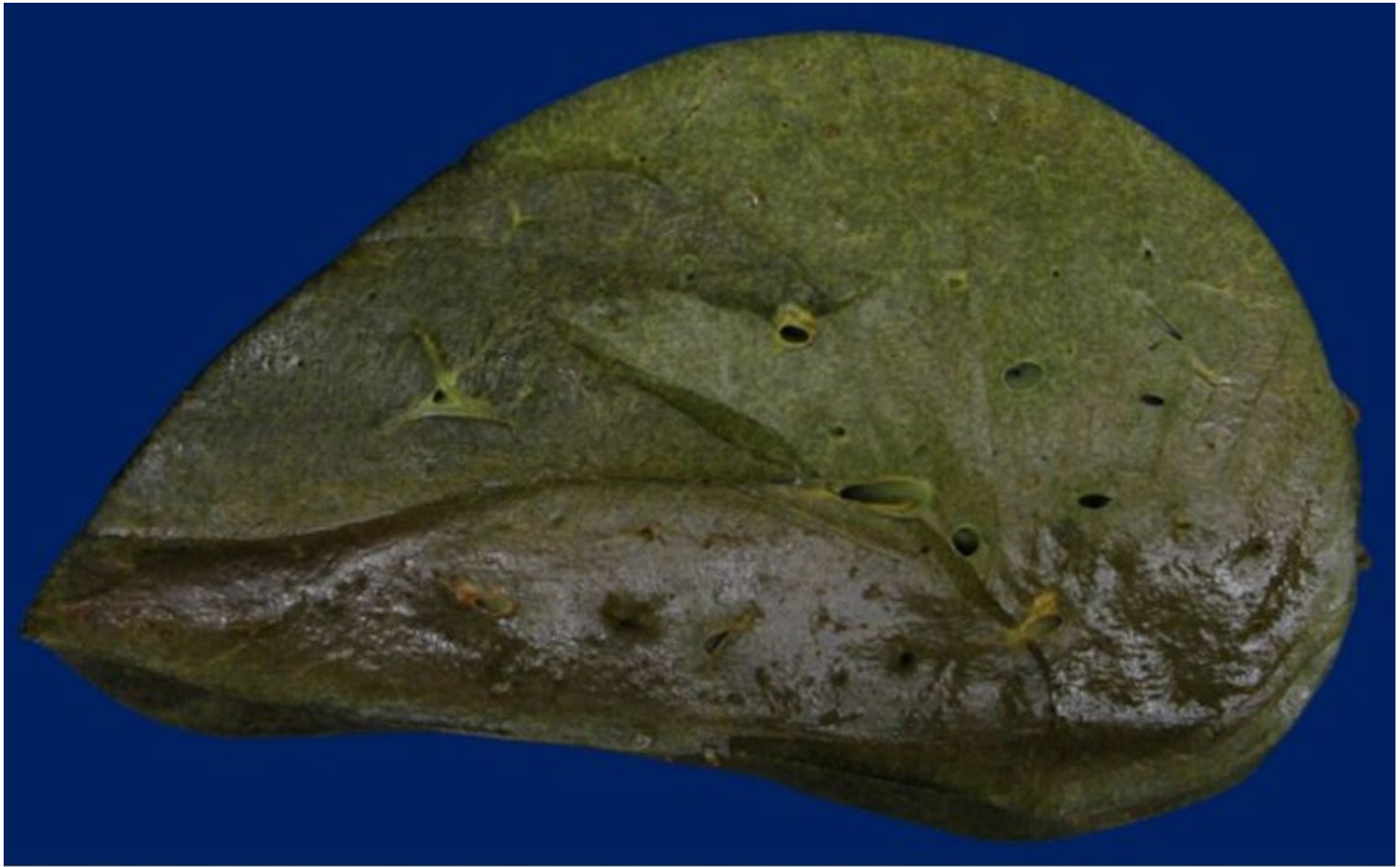


Figure 02.09. Aspect macroscopique au cours d'une cirrhose biliaire primitive : coloration verte de la tranche de section hépatique.

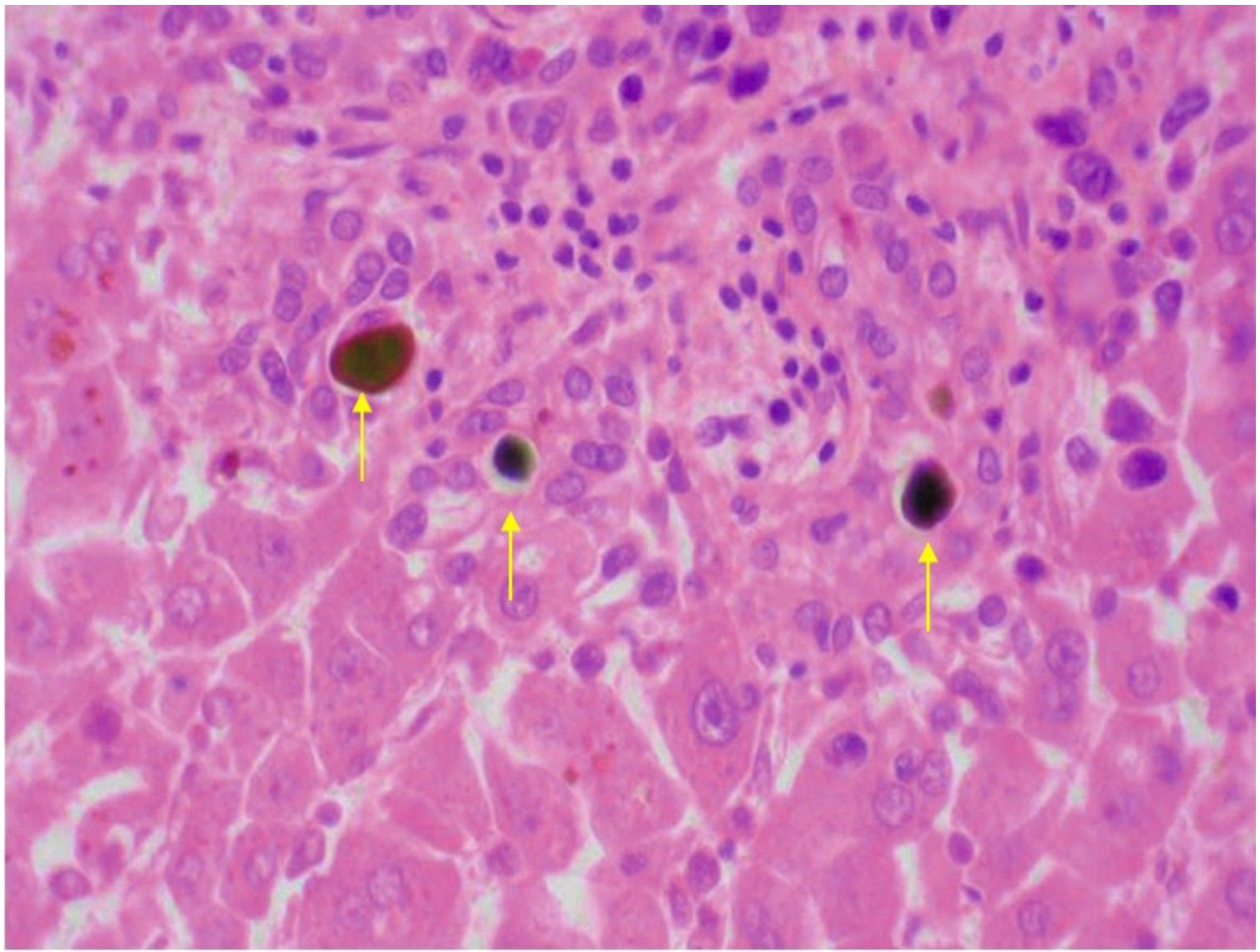


Figure 02.10. Cholestase hépatique intra-canaliculaire : pigment brun verdâtre sur l'HES (flèches).

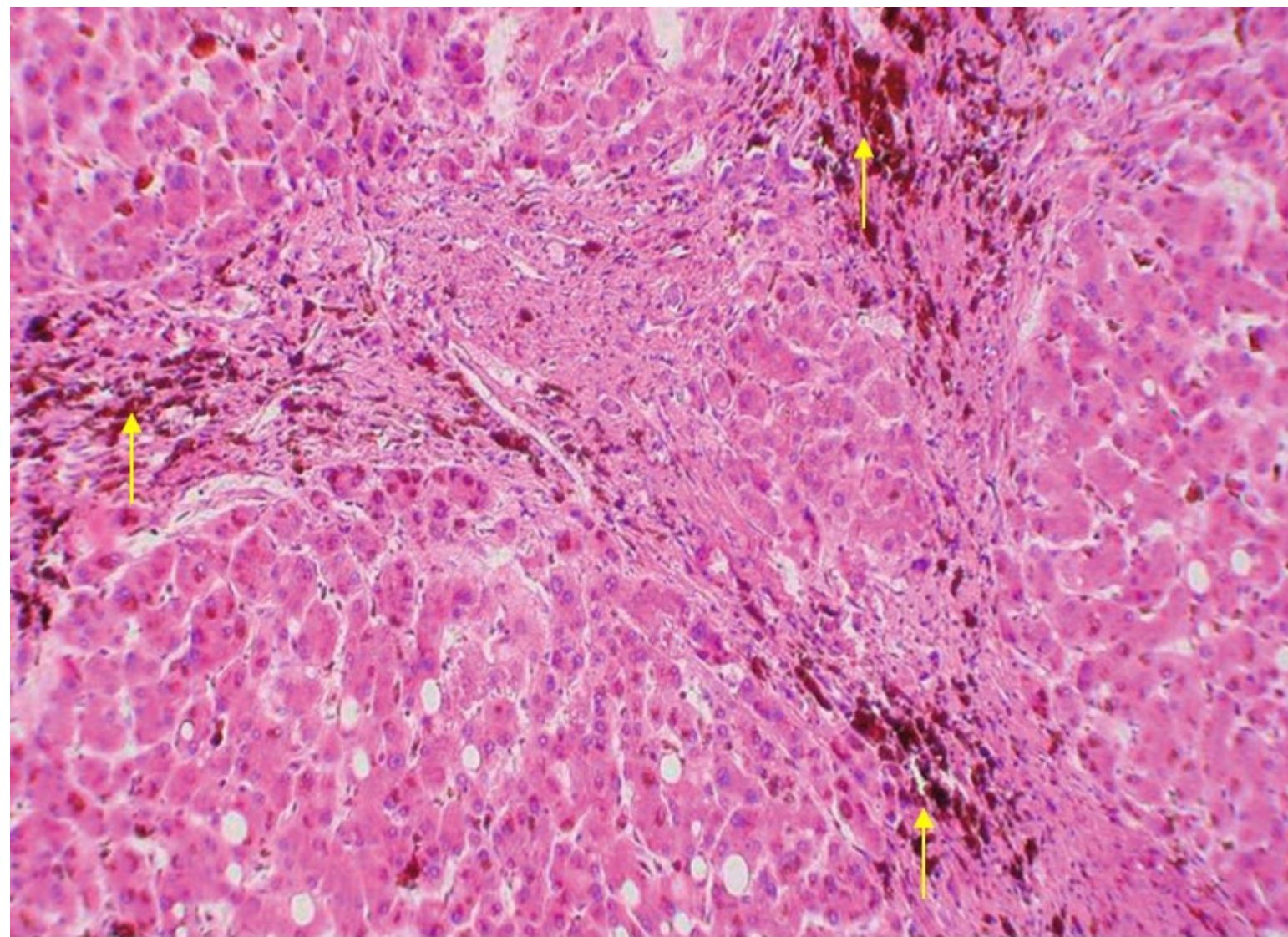


Figure 02.11. Surcharge ferrique hépatique : accumulation d'un pigment brun dans les hépatocytes et la fibrose, au cours d'une hémochromatose (flèches).

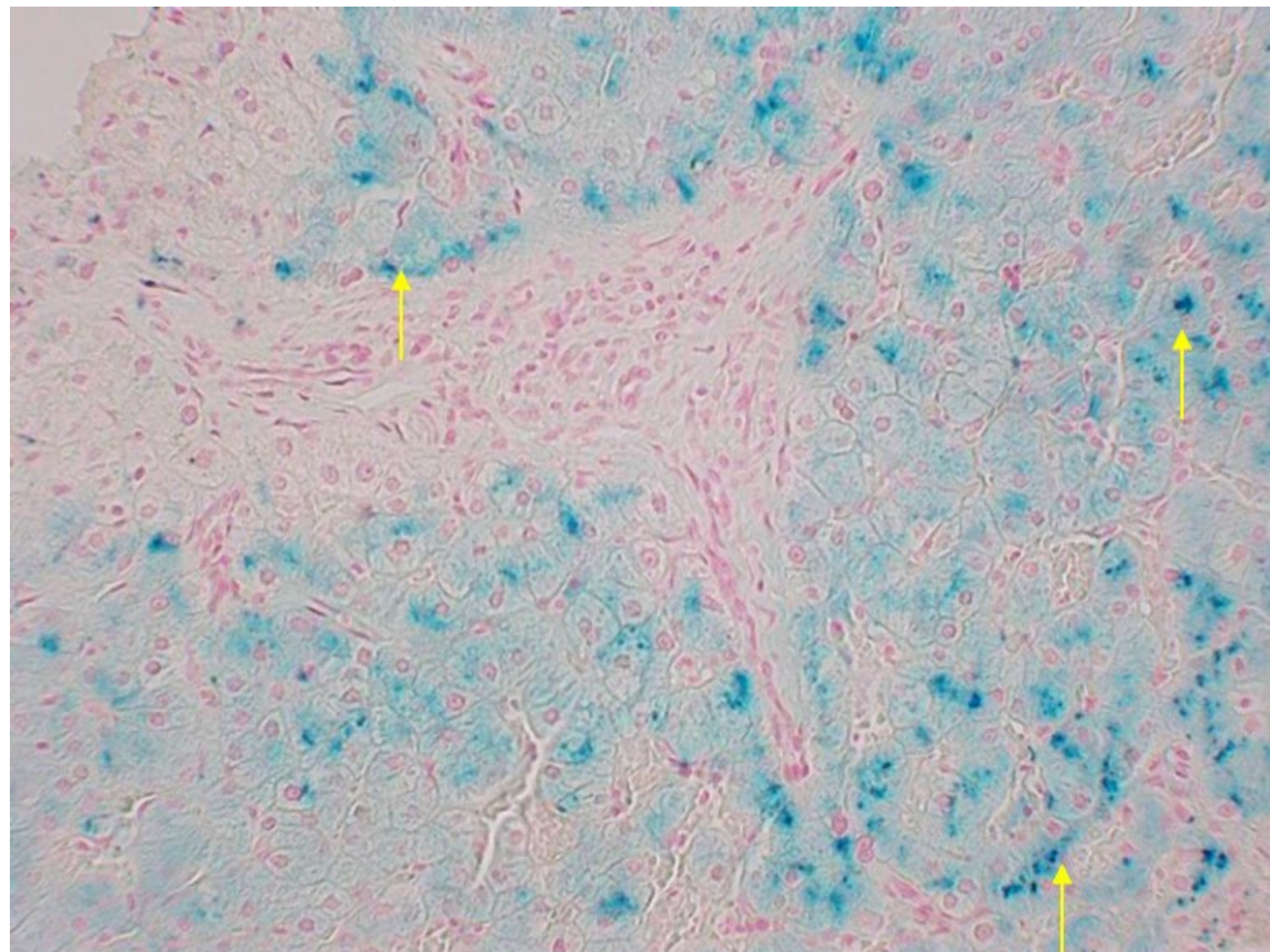


Figure 02.12. Hépatosidérose : la coloration de Perls colore en bleu le fer ionisé (flèches).

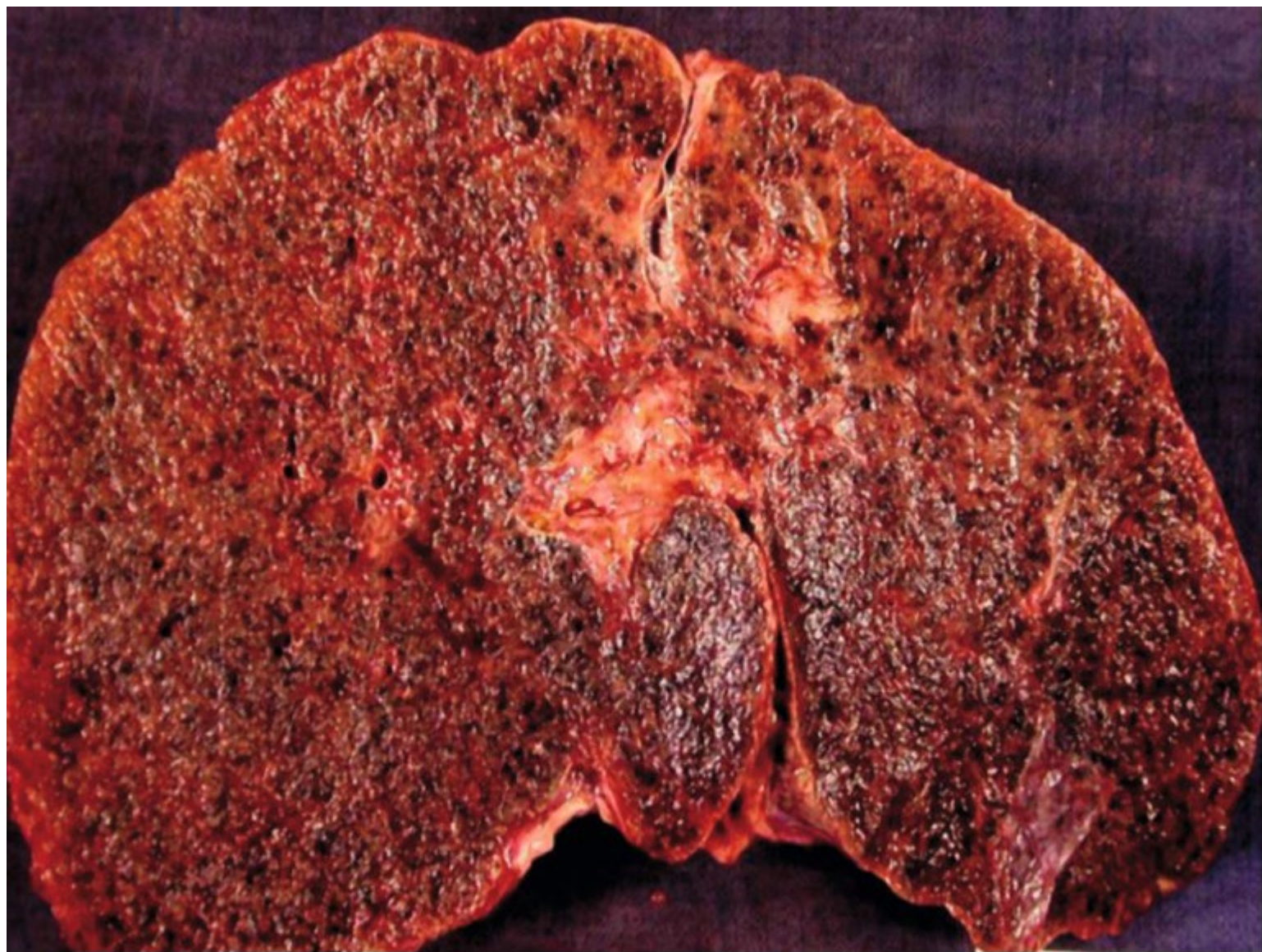


Figure 02.13. Aspect macroscopique d'un foie hémochromatosique : cirrhose et surcharge ferrique massive, avec coloration rouille du foie.

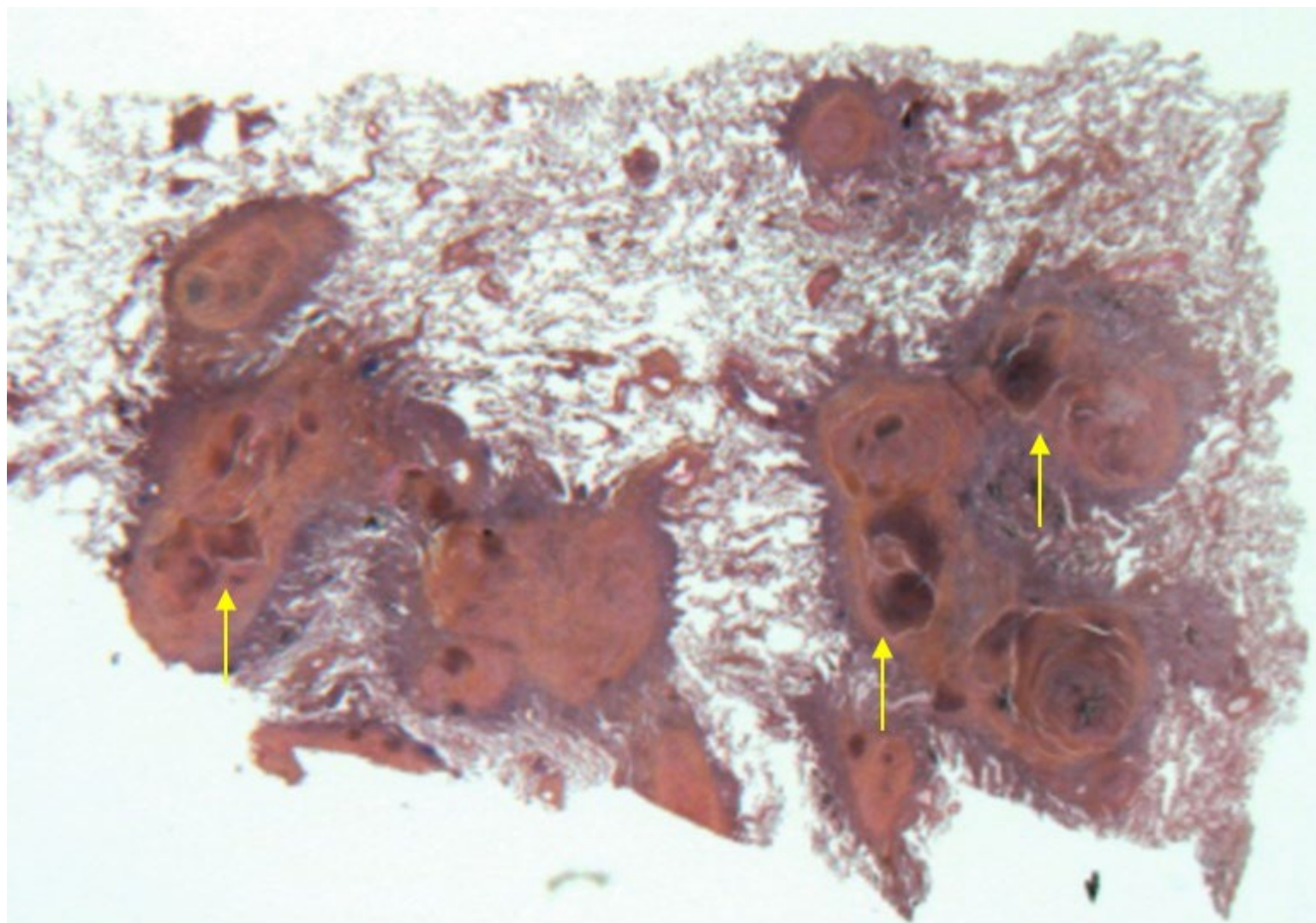


Figure 02.14. Nodules silicotiques dans le tissu pulmonaire (flèches), lame montée.

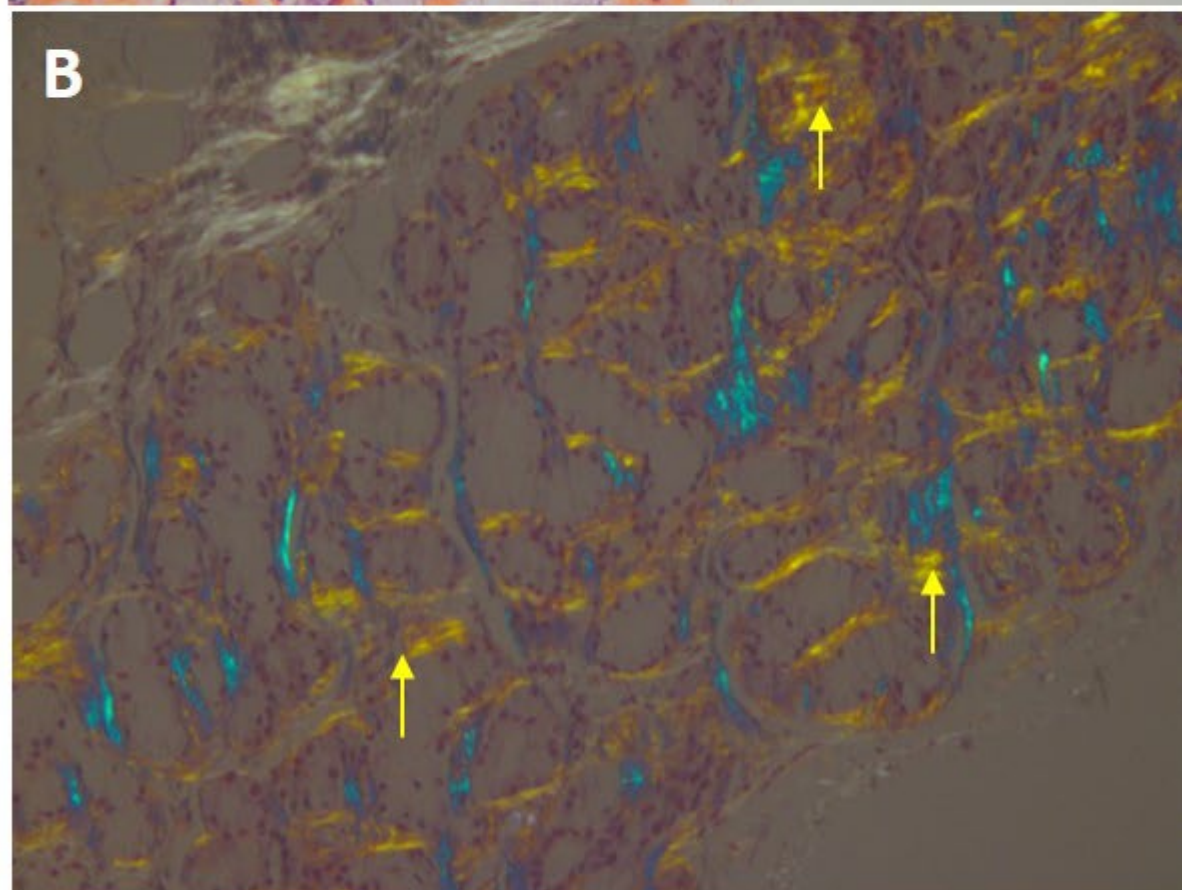
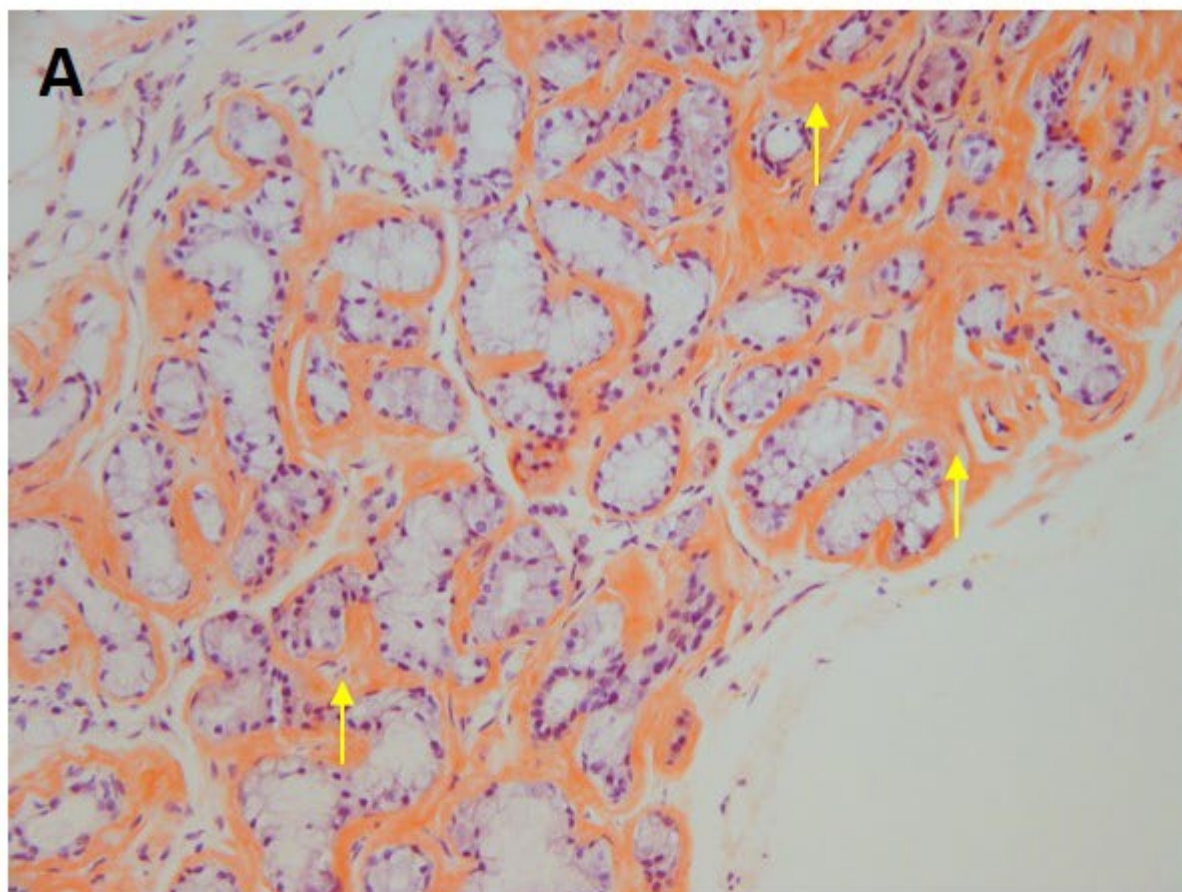


Figure 02.15. Exemple de dépôts amyloïdes dans une glande salivaire accessoire colorés en rouge sur une coloration du rouge Congo (flèches) (A) et présentant une biréfringence jaune-vert en lumière polarisée (flèches) (B).

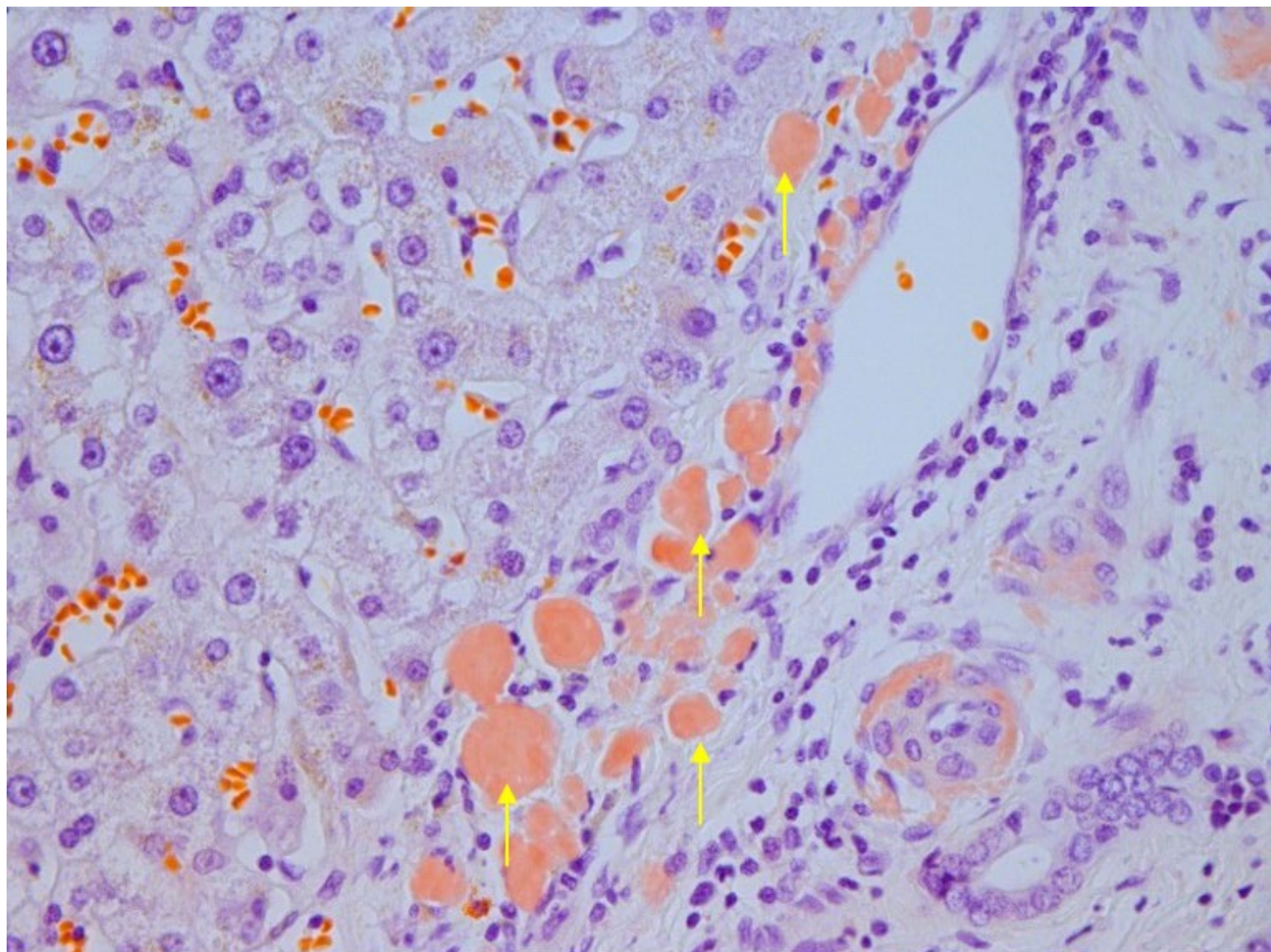


Figure 02.16. Amylose hépatique à ALECT2.

La présence de dépôts globulaires (flèches) dans le parenchyme hépatique permet d'évoquer ce type rare d'amylose.

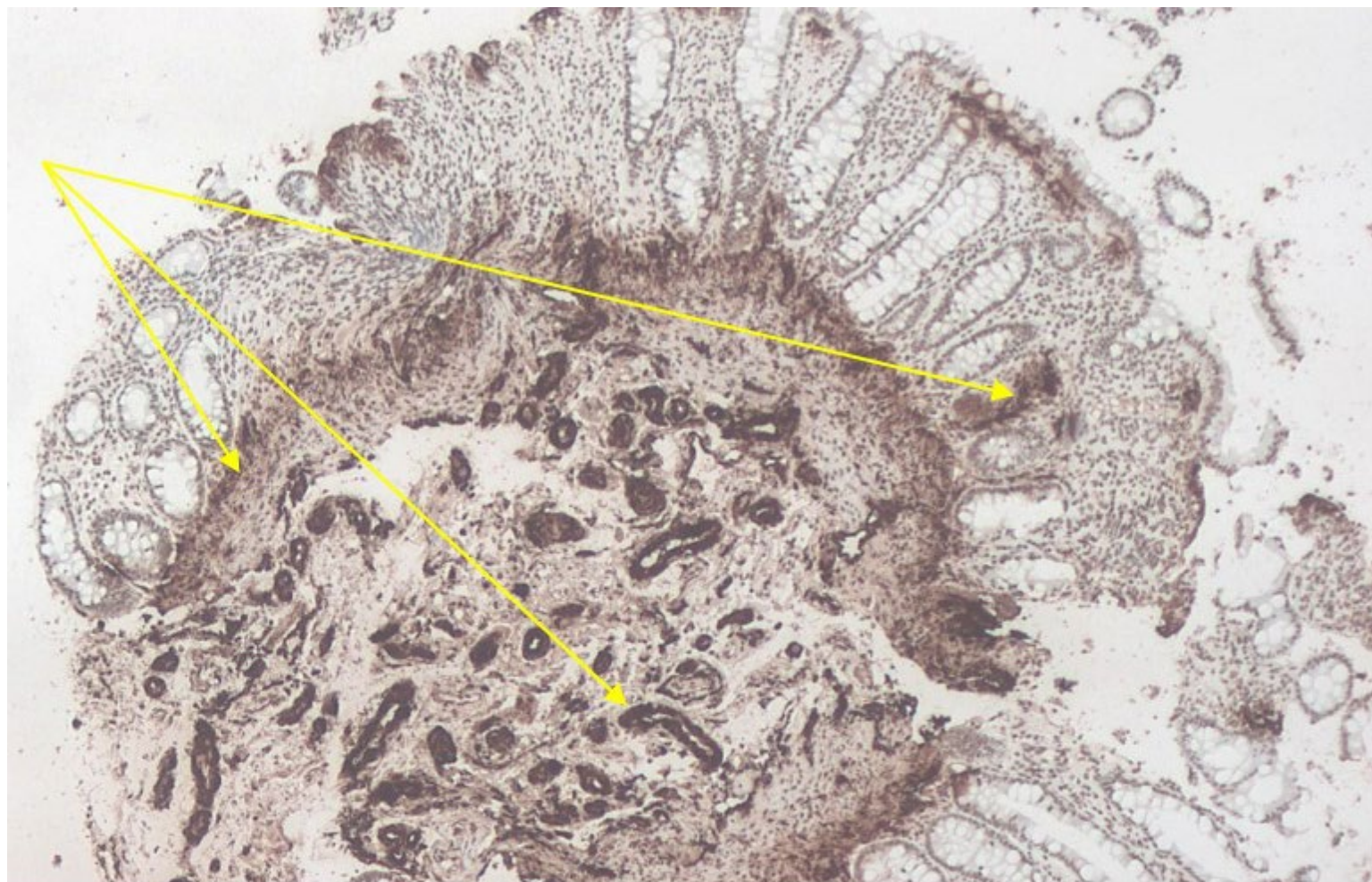


Figure 02.17. L'étude immunohistochimique avec un anticorps dirigé contre la protéine SAA permet de détecter la protéine amyloïdogène au sein des dépôts d'amylose AA (flèches). Exemple d'une atteinte gastrique d'amylose AA.

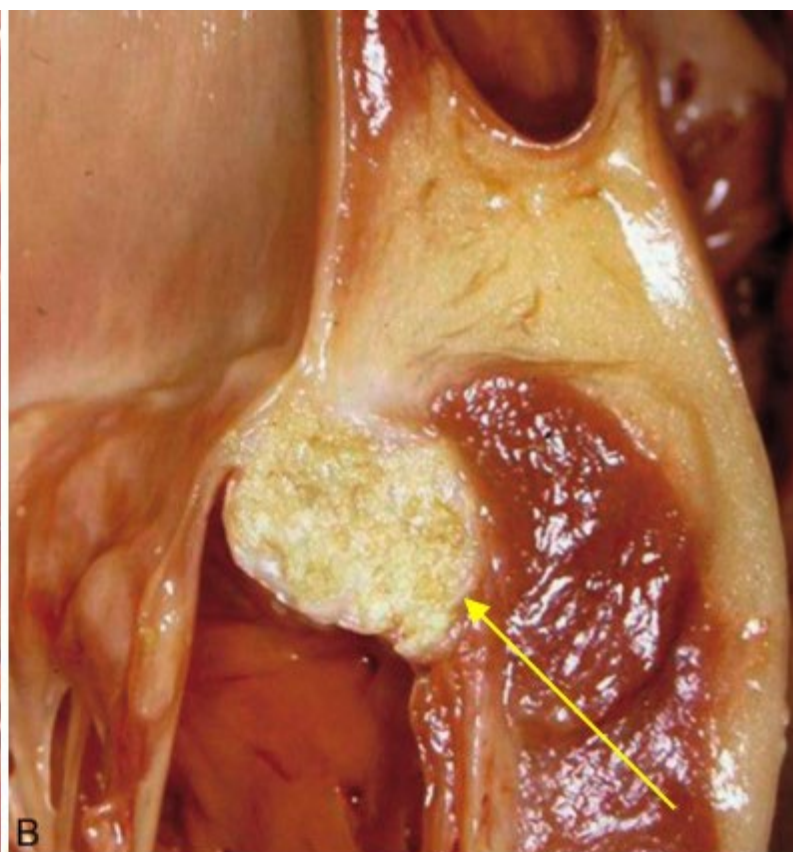
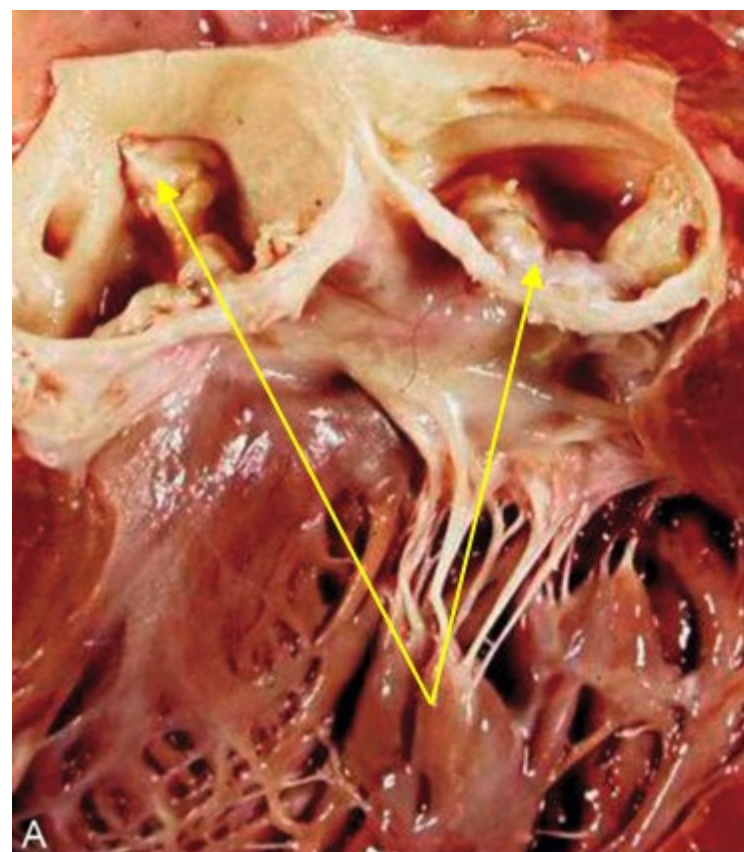


Figure 02.18. Aspect macroscopique de calcifications valvulaires, aortique (flèches) (A) et mitrale (flèche) (B).

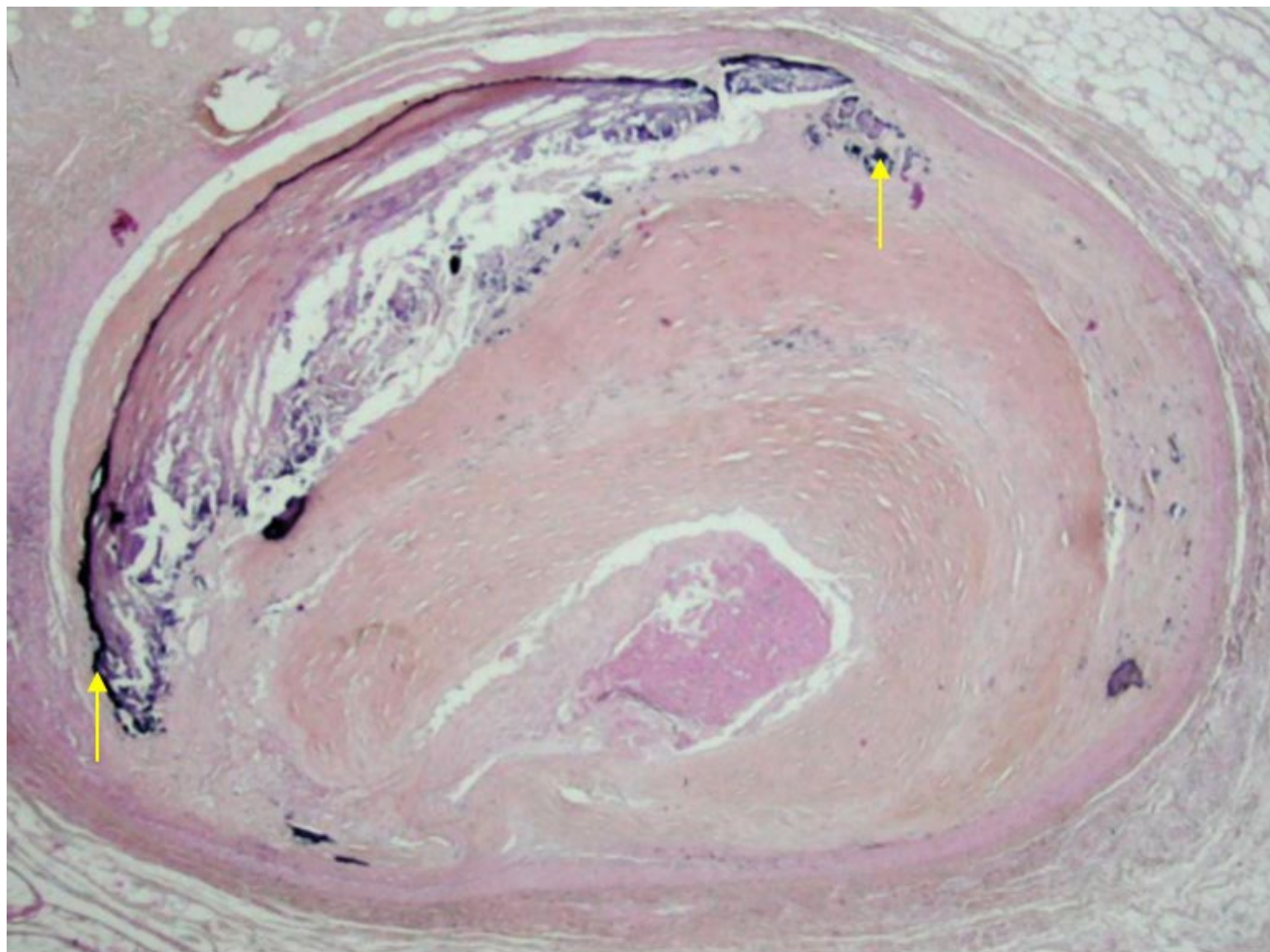


Figure 02.19. Aspect histologique d'une coupe d'artère coronaire : calcifications (coloration bleutée, flèches) dans la plaque d'athérosclérose.

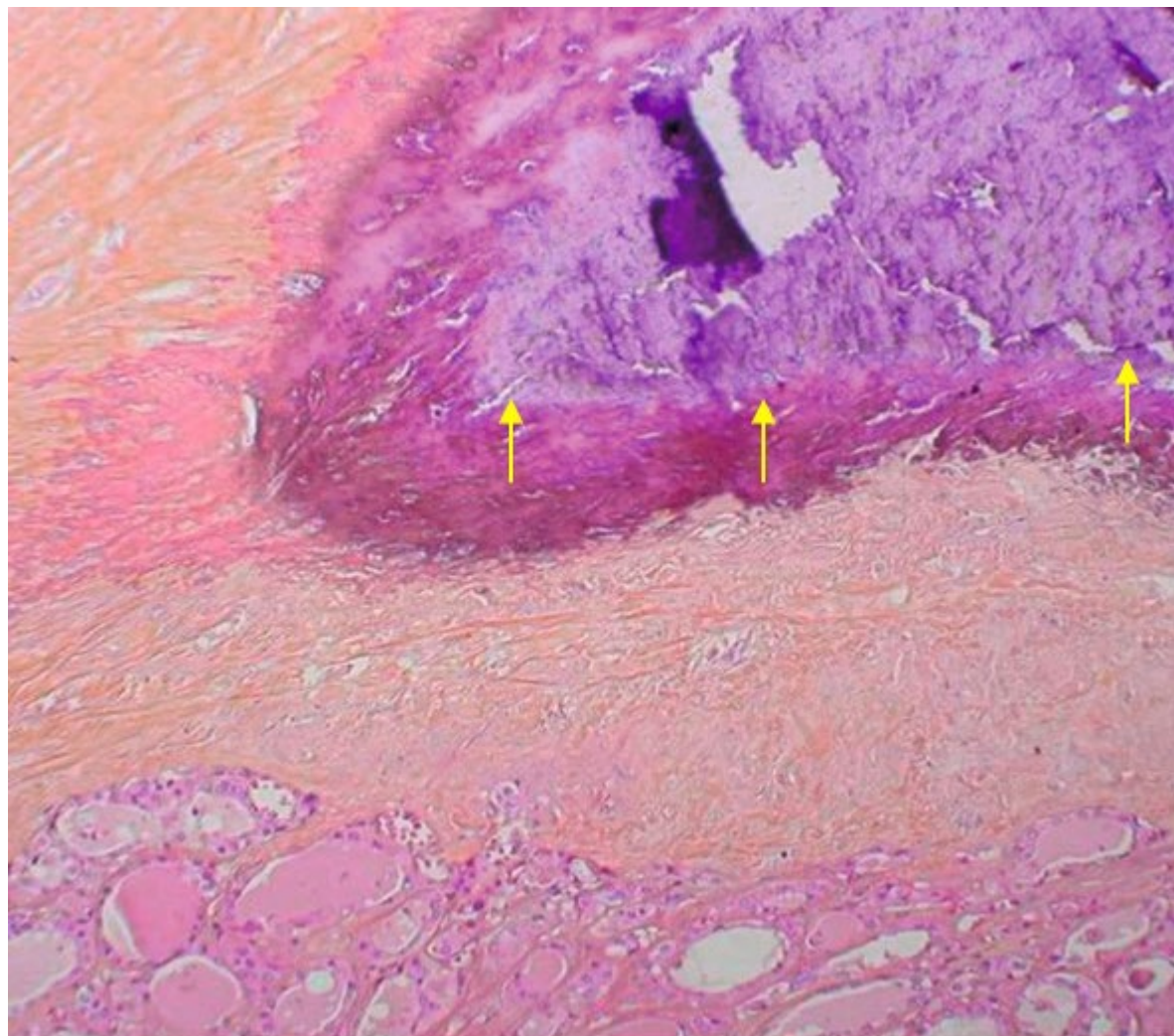


Figure 02.20. Aspect histologique de calcifications (flèches) dans un adénome thyroïdien.

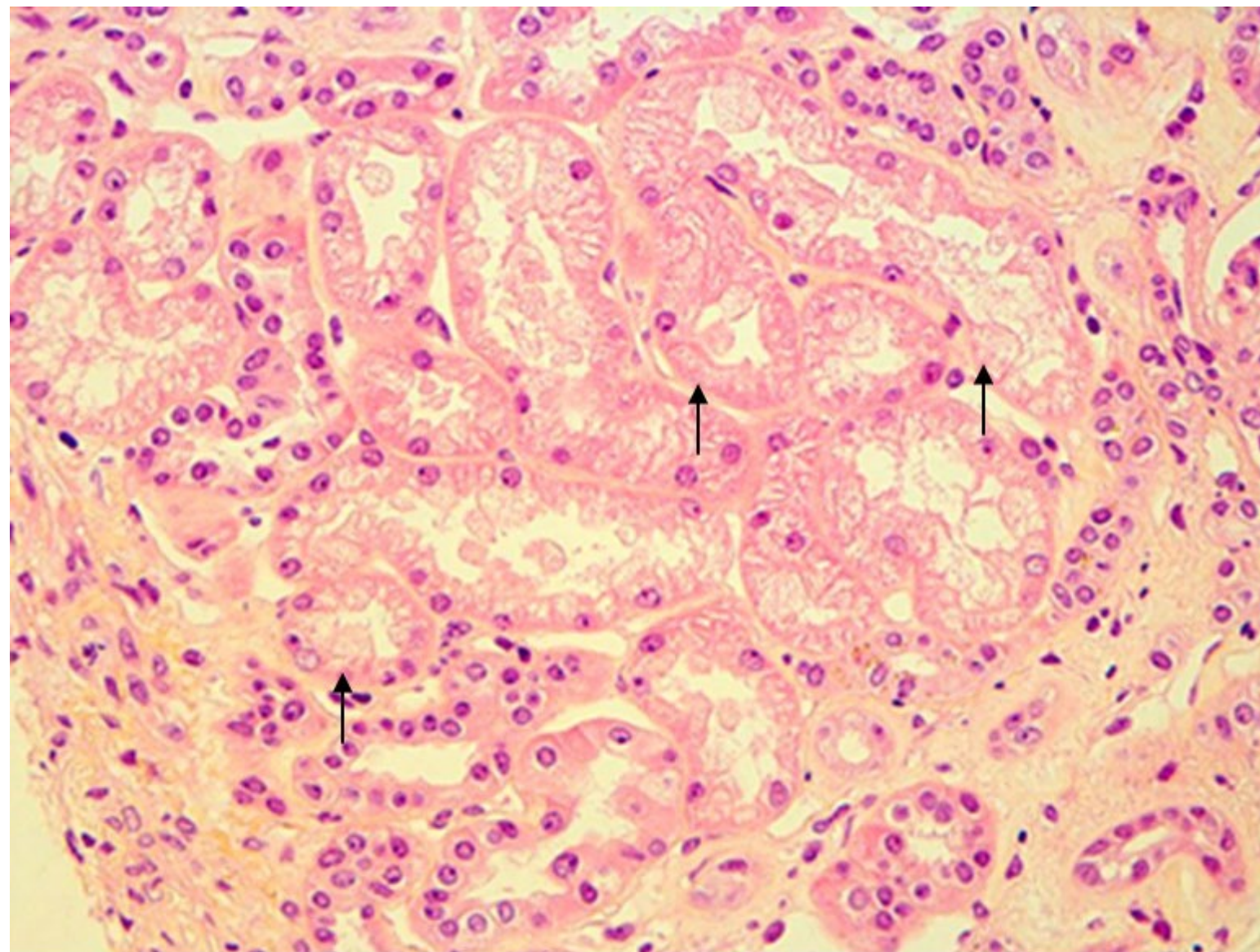


Figure 02.21. Exemples de dégénérescence hydropique des cellules épithéliales tubulaires rénales (flèches) sur une coloration de l'HES.

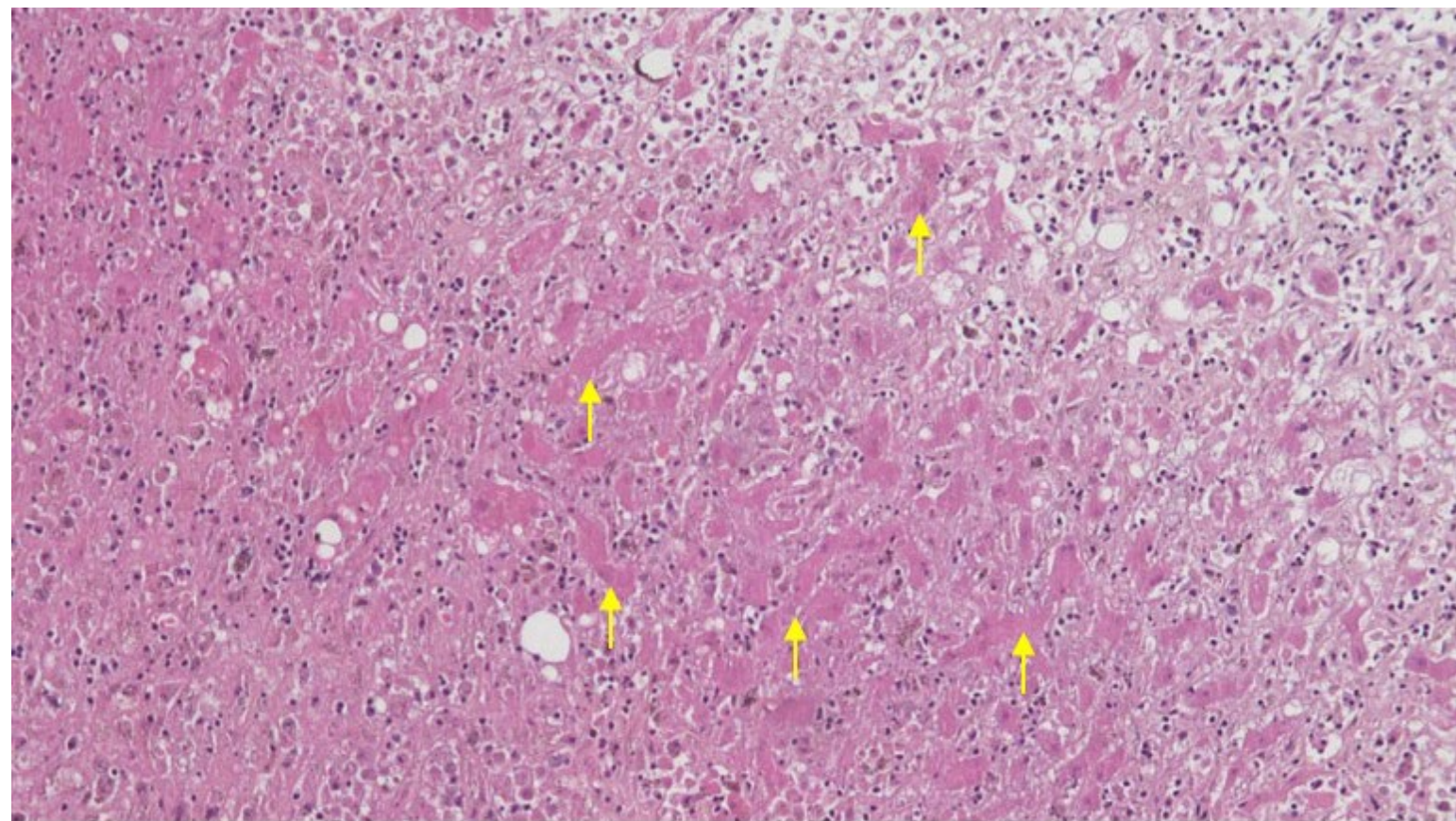


Figure 02.22. Nécrose hépatocytaire massive (flèches), au cours d'une hépatite fulminante virale. (HES).

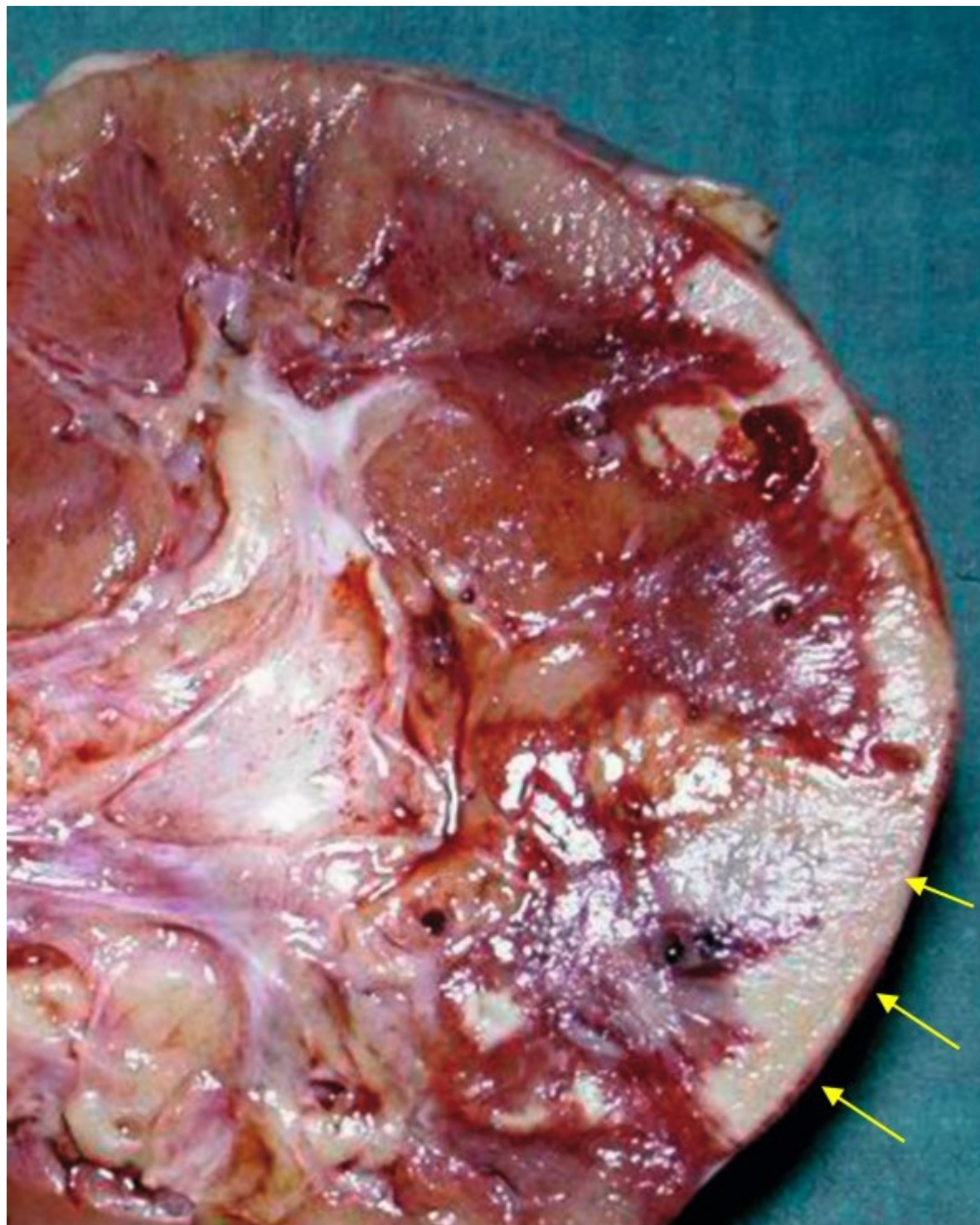


Figure 02.23. Aspect macroscopique d'une nécrose ischémique : infarctus rénal récent (flèches).

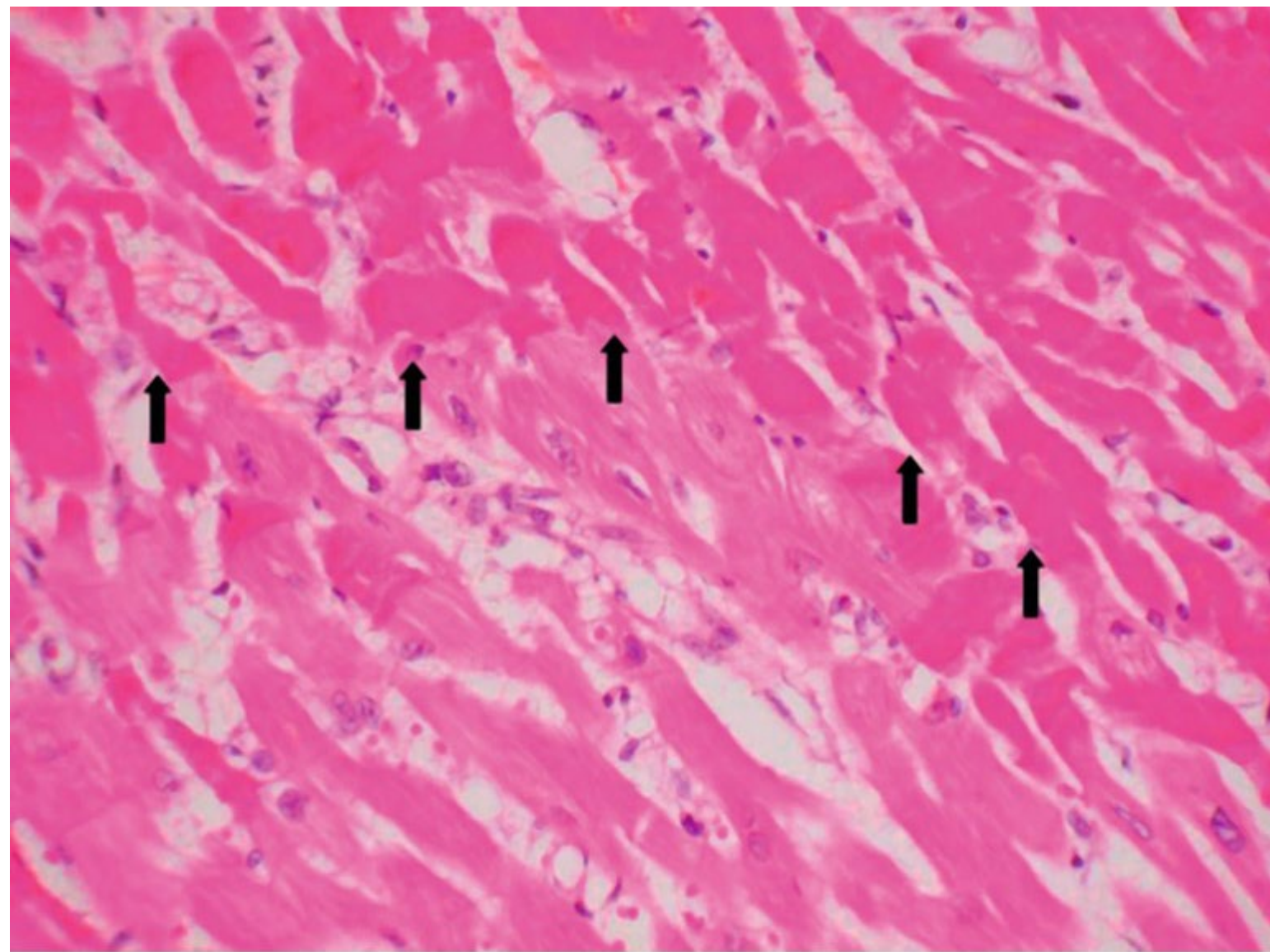


Figure 02.24. Nécrose myocardique ischémique récente : noter l'aspect homogène éosinophile des cytoplasmes et la disparition des noyaux dans la zone nécrosée (flèches).

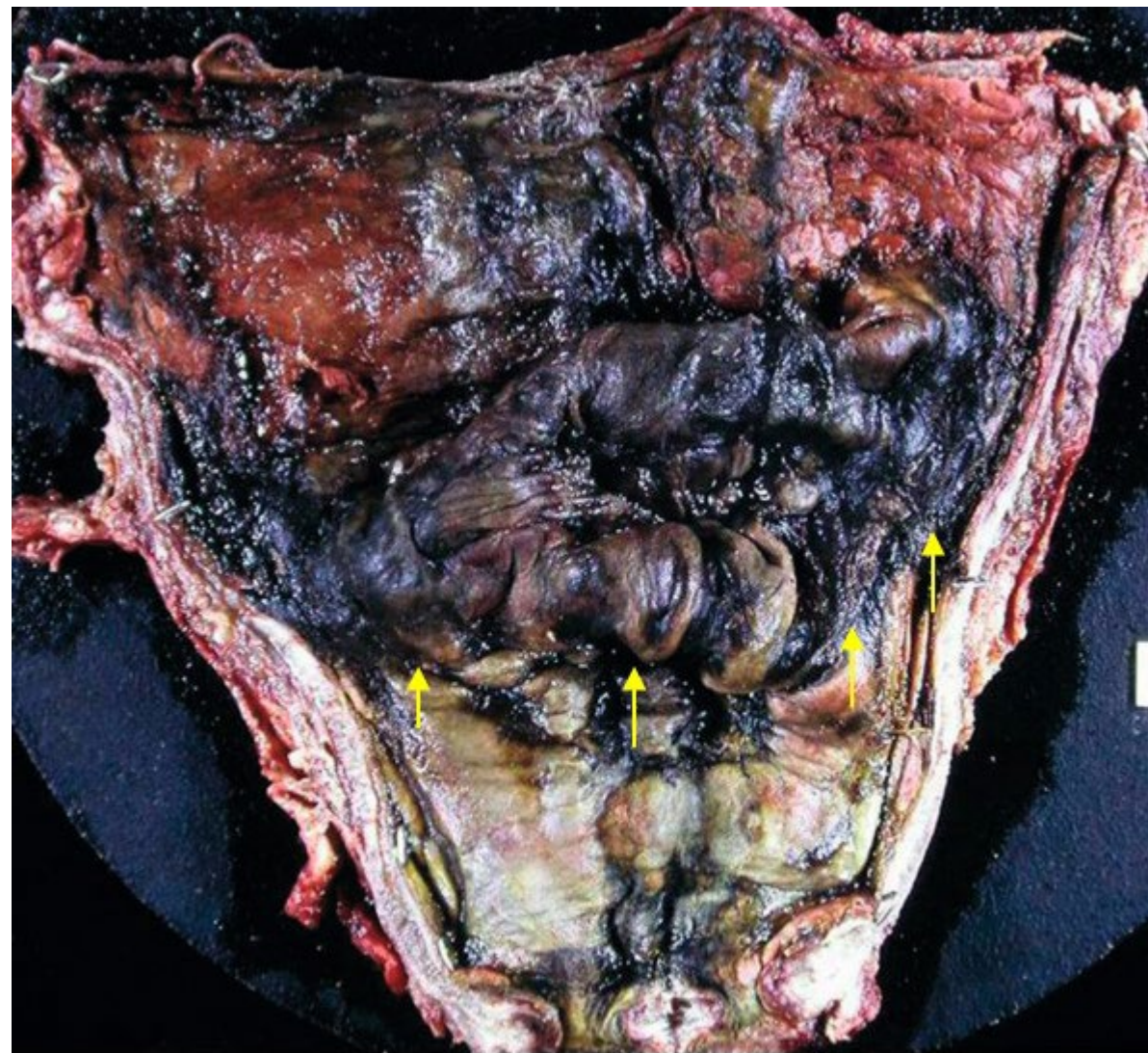


Figure 02.25. Aspect macroscopique d'une nécrose (flèches) gastrique d'origine caustique (ingestion d'acide chlorhydrique).

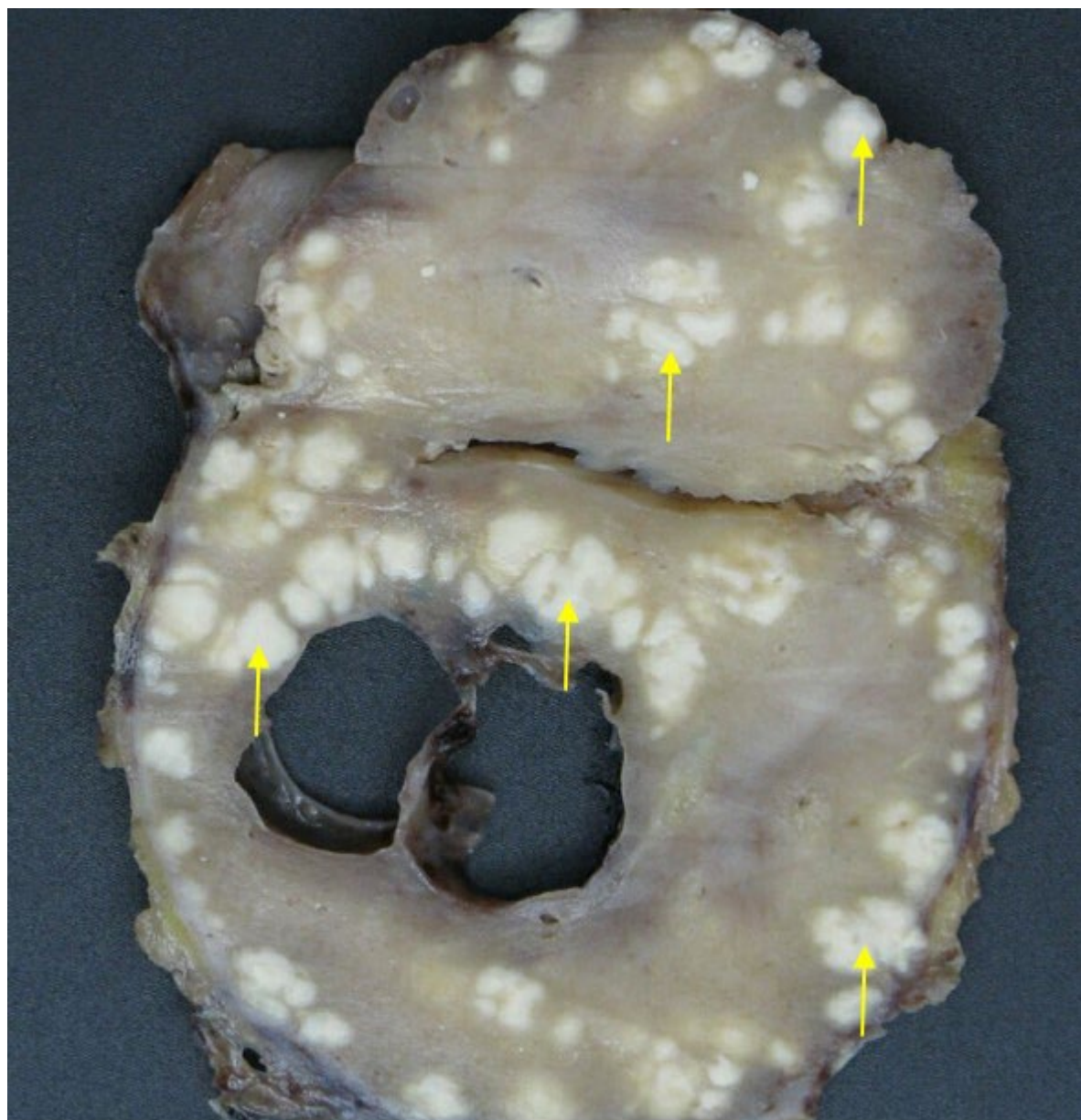


Figure 02.26. Aspect macroscopique de foyers de nécrose caséuse (flèches) dans le rein.

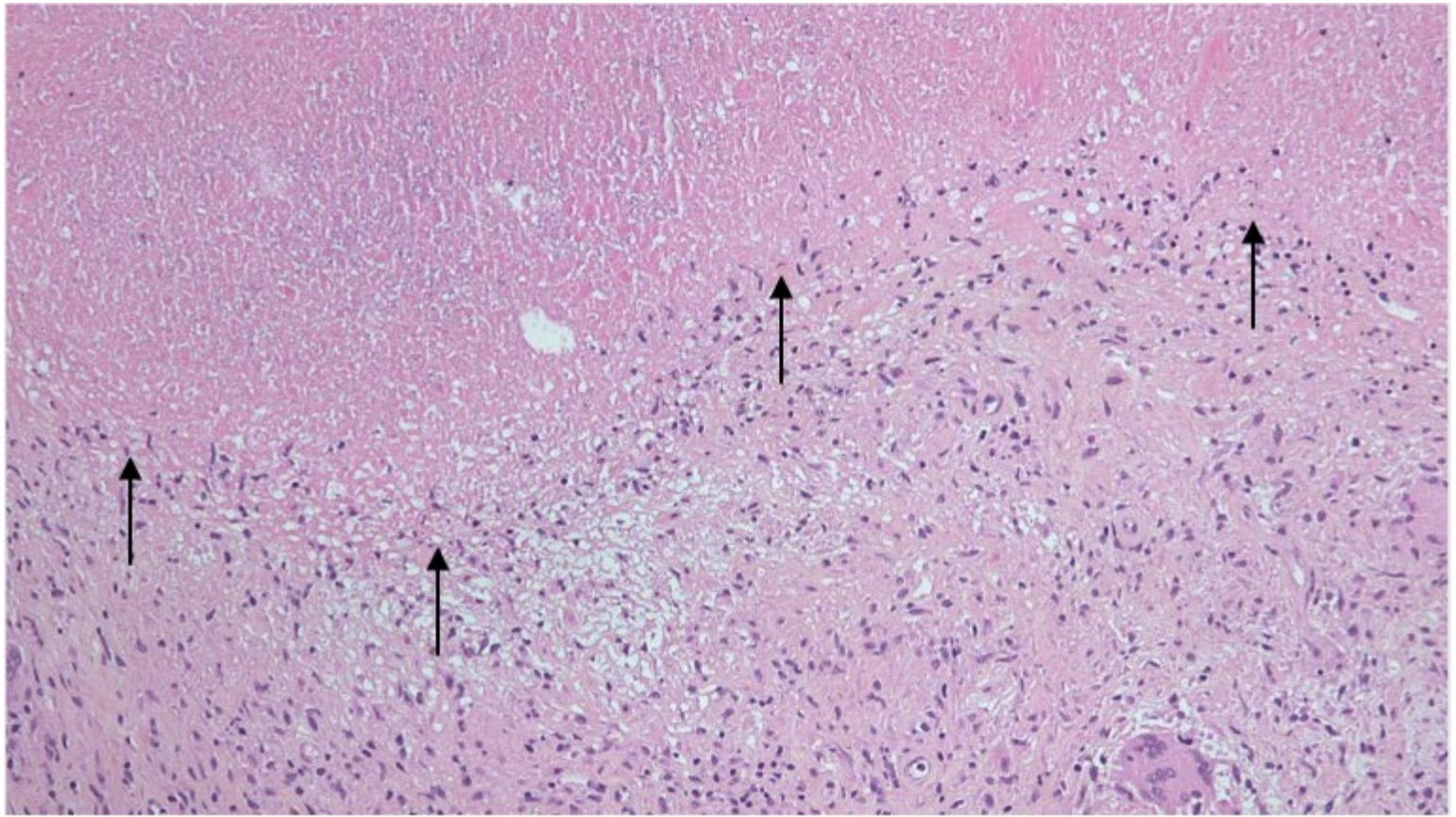


Figure 02.27. Aspect histologique de la nécrose caséuse, éosinophile, acellulaire, grumeleuse (flèches) (HES).

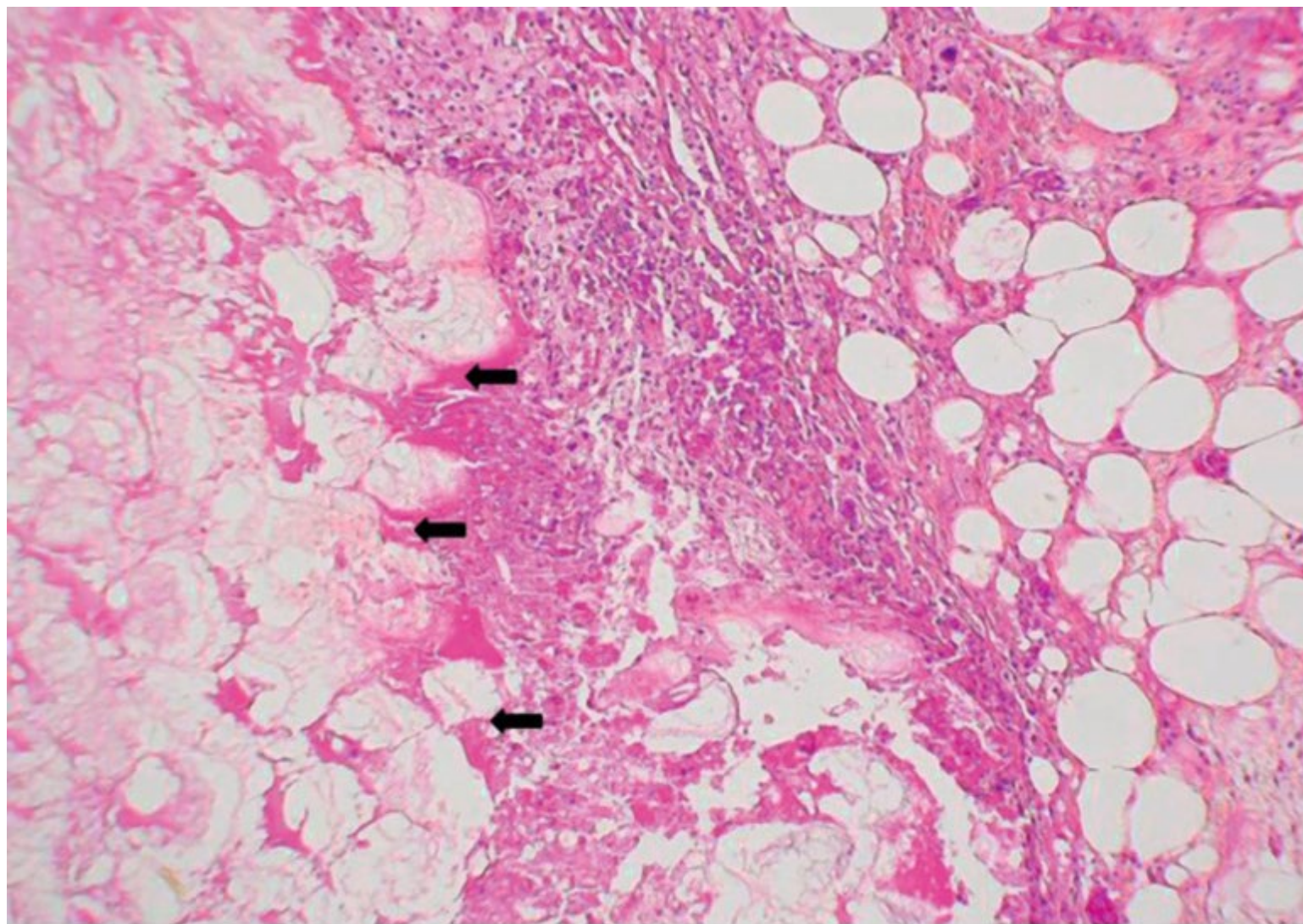


Figure 02.28. Aspect histologique caractéristique d'une cytotypic necrose pancréatique au cours d'une pancréatite aiguë (flèches) (HES).



Figure 02.29. Syndactylie membraneuse bilatérale des IIe et IIIe orteils et polydactylie.

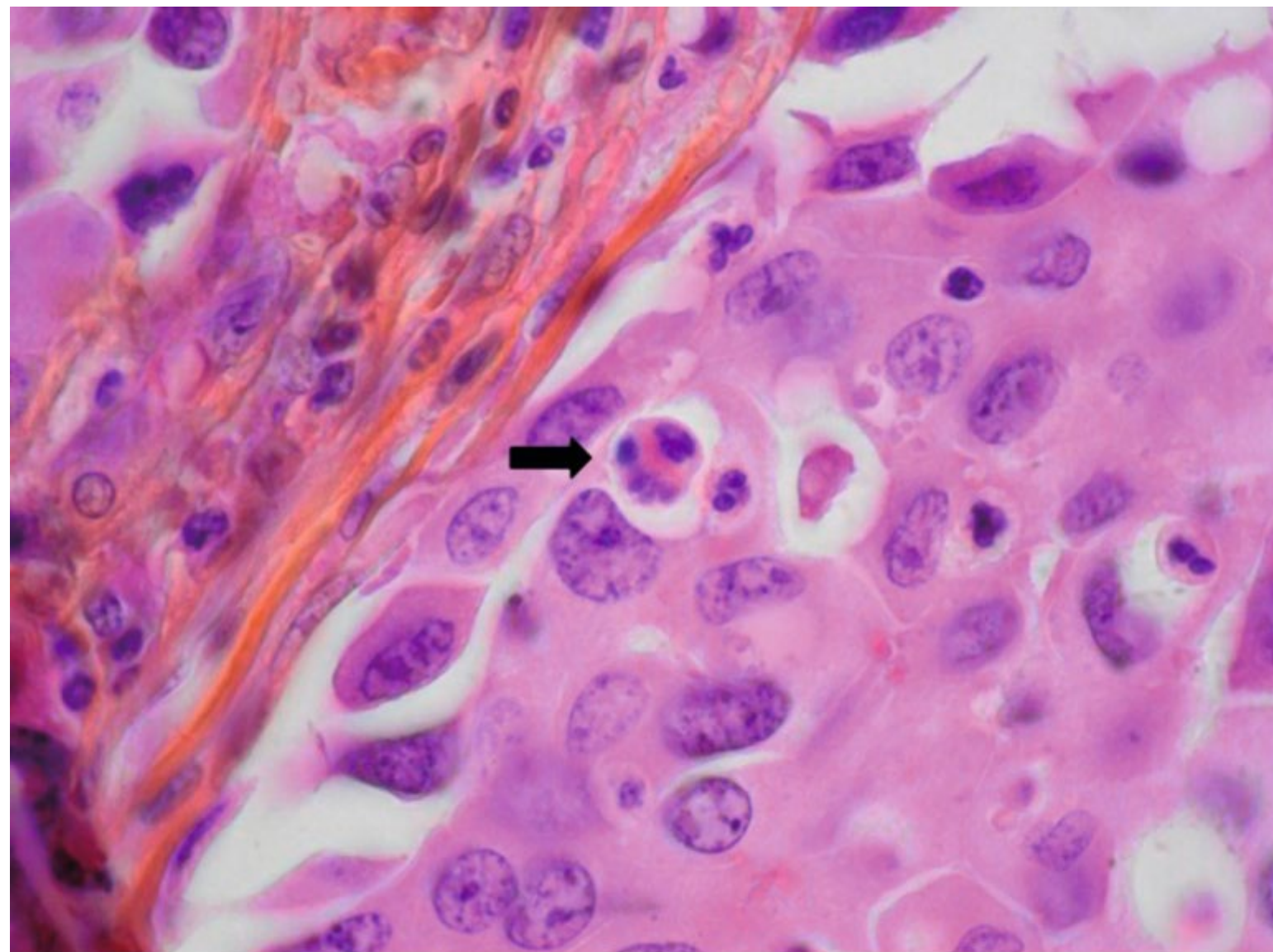


Figure 02. 30. Apoptose au sein d'une prolifération tumorale carcinomateuse (flèche) (HES).

Nécrose	Apoptose
Pathologique	Physiologique ou pathologique
« Assassinat »	« Suicide »
Processus passif	Processus actif
Affecte un groupe de cellules	Affecte les cellules isolément
Noyau longtemps intact	Atteinte nucléaire +++
Altération des organelles	Organelles intactes
Rupture de la membrane cellulaire	Membrane cellulaire intacte
Inflammation +++	Pas d'inflammation

Tableau 02.01. Principaux caractères différentiels de la nécrose et de l'apoptose.

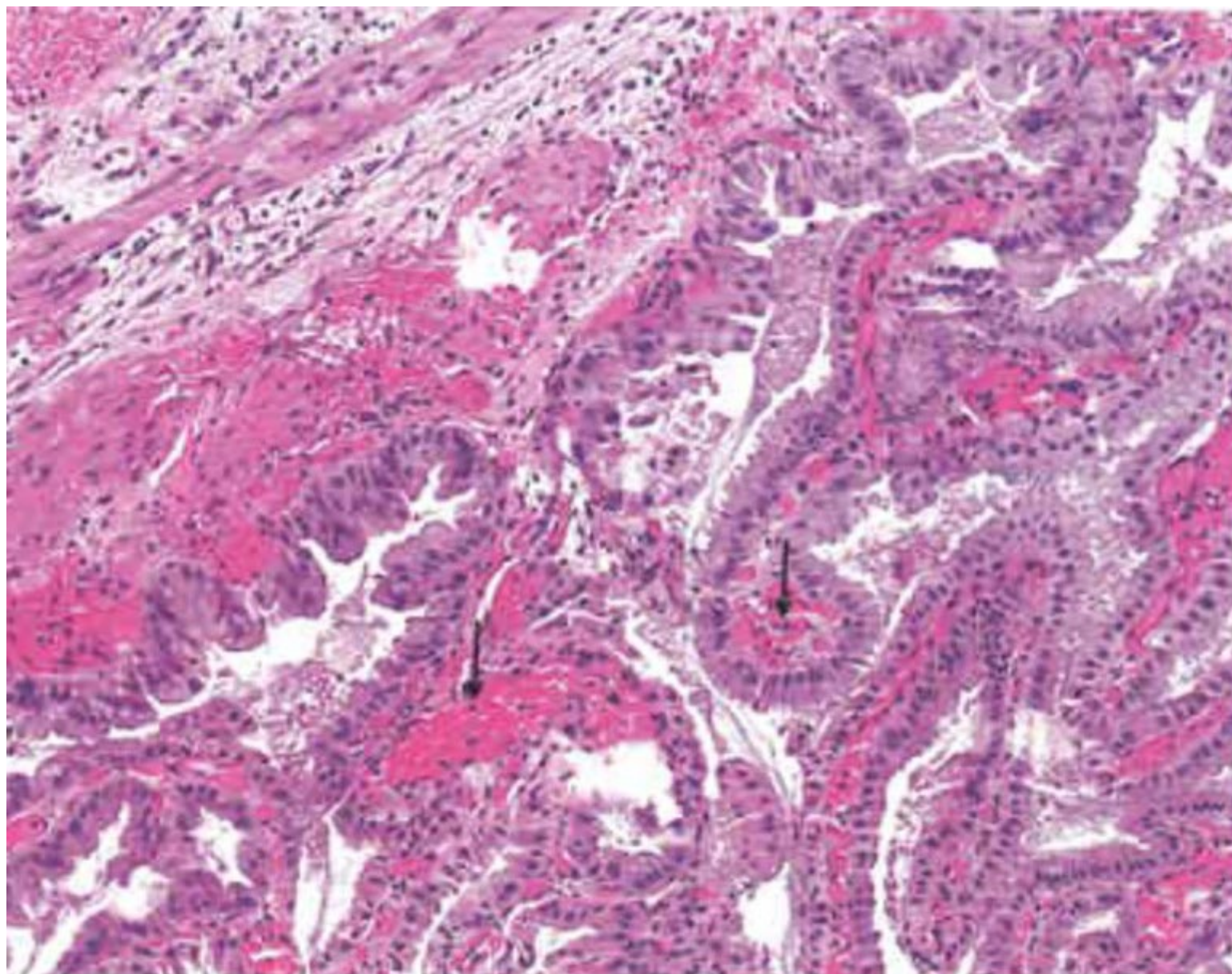


Figure 03.01. Cholécystite congestive. Les capillaires du chorion de la muqueuse sont dilatés et gorgés d'hématies (flèches).

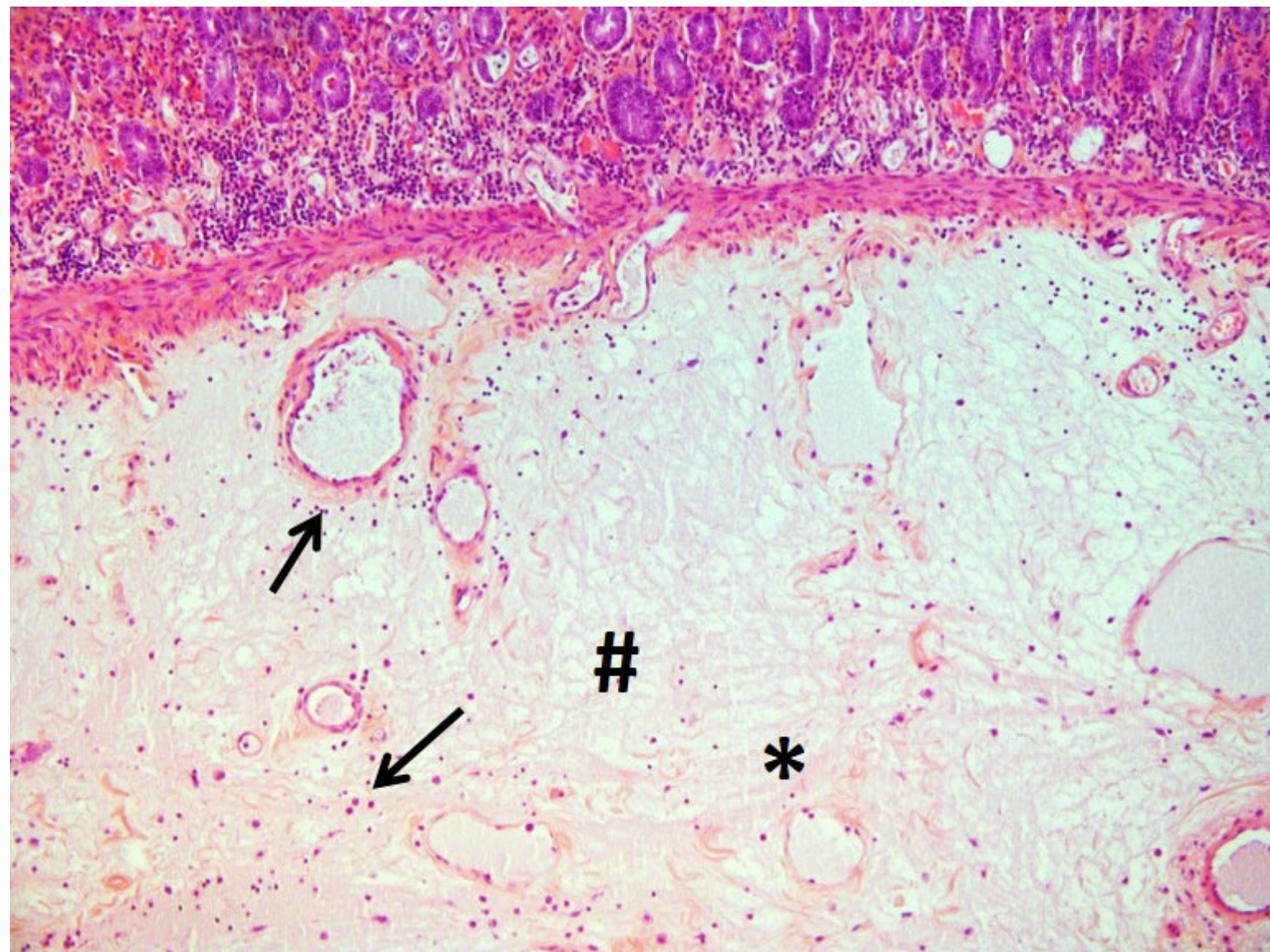


Figure 03.02. Exsudat : matrice lâche et très claire (#) dissociant les fibres de collagène (*) et quelques leucocytes (flèches).

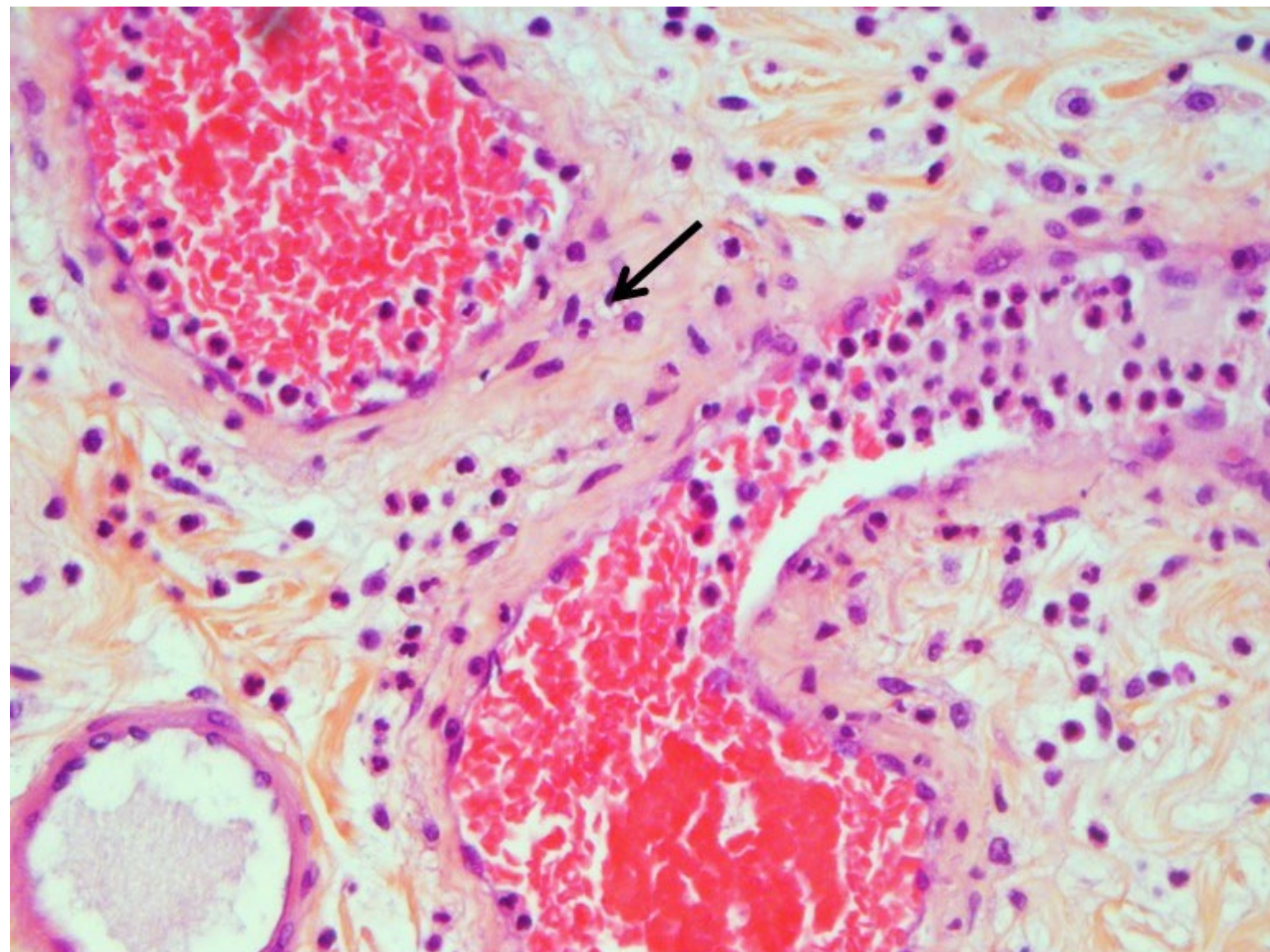
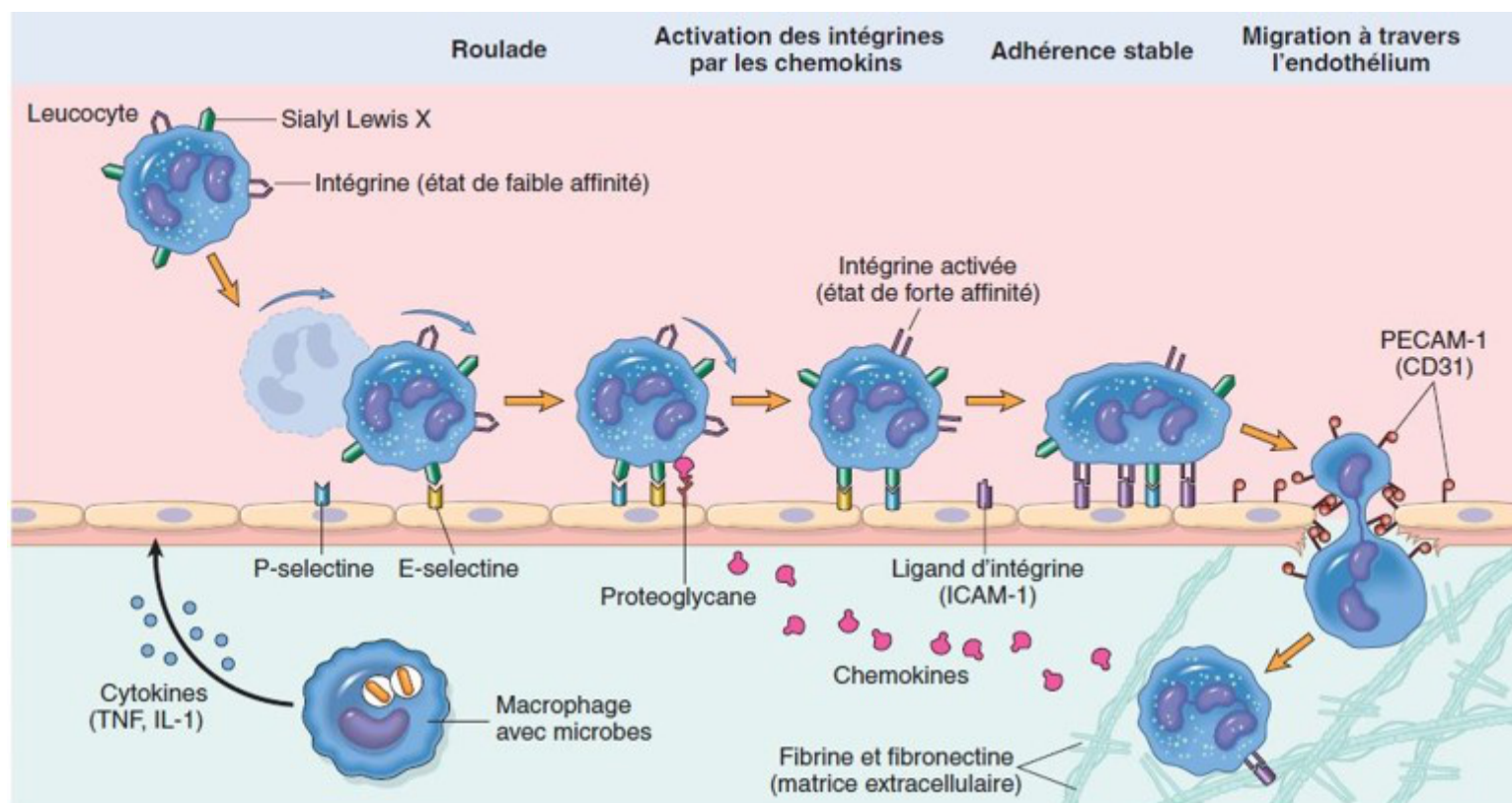


Figure 03.03. Diapédèse leucocytaire : passage de leucocytes au travers de la paroi d'un capillaire dilaté (flèche).



Schéma 03.01. Diapédèse leucocytaire illustrée ici pour les polynucléaires neutrophiles. Les leucocytes subissent une roulade, puis sont activés et adh rent à l'endothélium, enfin traversent cet endothélium et se dirigent vers le site de la réaction inflammatoire selon un gradient chimio attractant. Plusieurs molécules jouent un rôle important au cours de ce processus multi tapes : les sélectines pour la roulade, les chémokines pour l'activation des leucocytes et des intégrines (passage vers un état de forte affinité), les intégrines pour l'adhérence stable à l'endothélium, et le CD-31 (PECAM1) pour la migration à travers la paroi vasculaire.

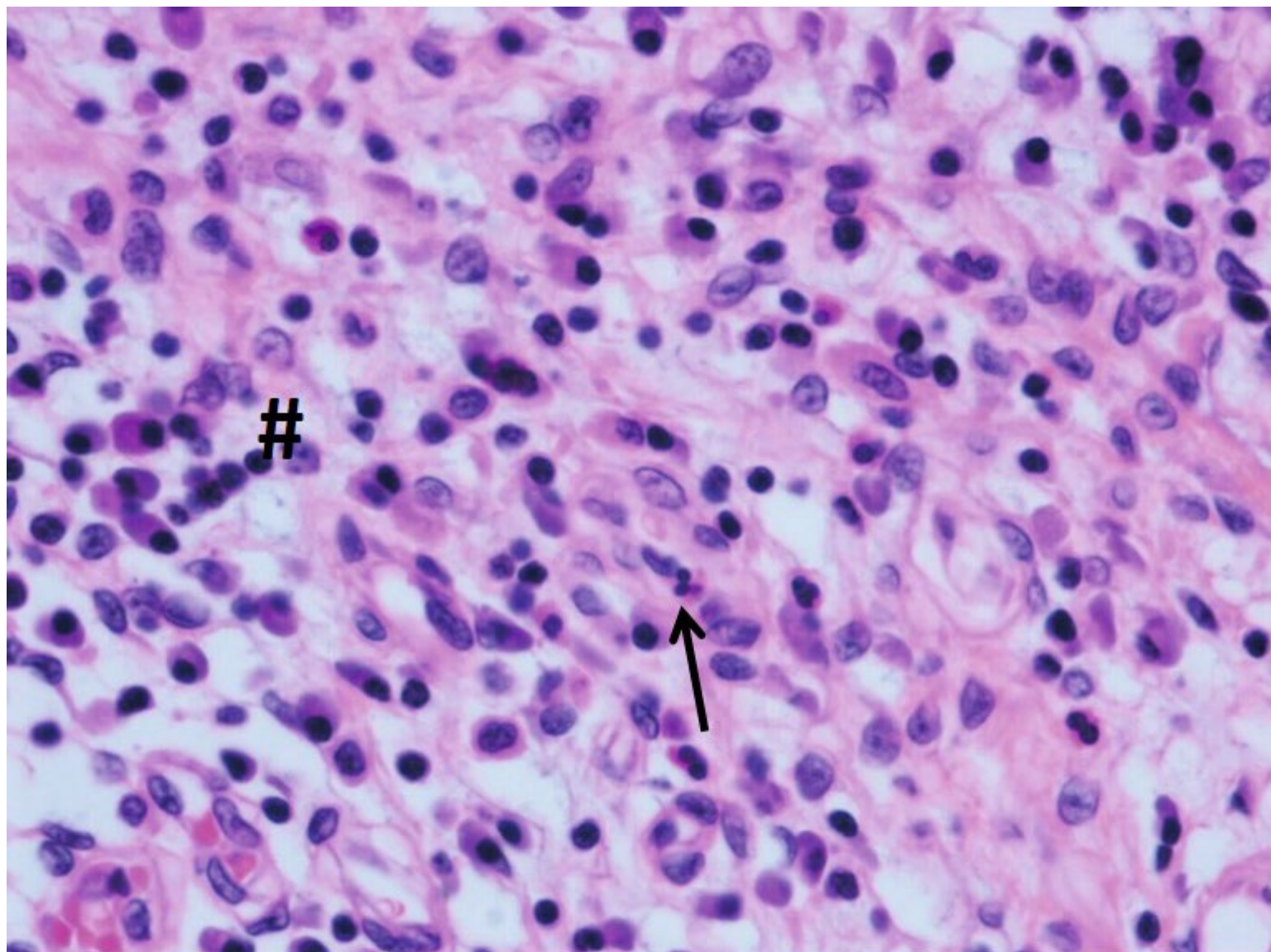


Figure 03.04. Tissu de granulation inflammatoire après quelques jours d'évolution. Les leucocytes mononucléés (#) sont plus nombreux que les polynucléaires (flèches), au sein d'une matrice extracellulaire œdémateuse.

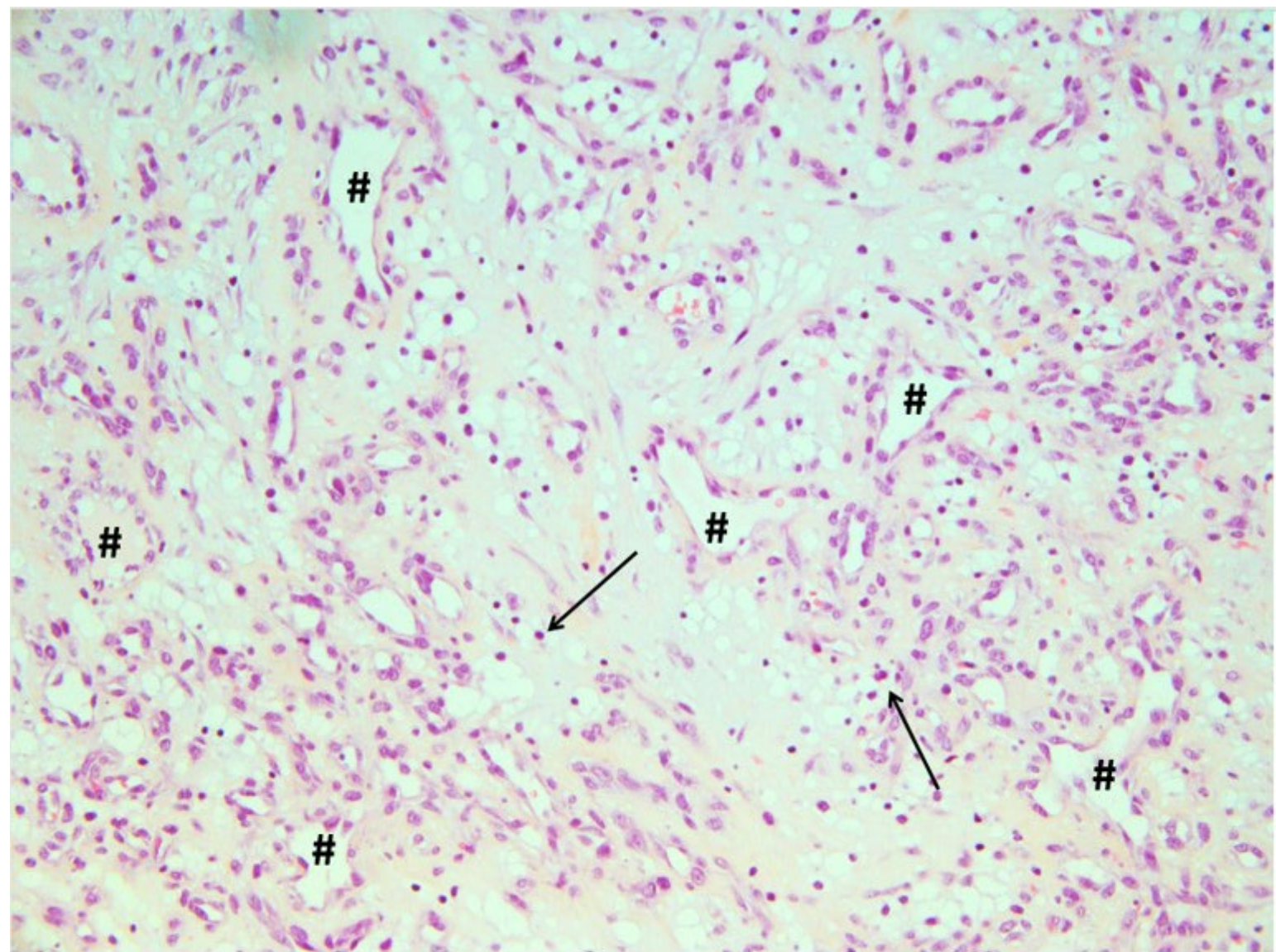


Figure 03.05. Bourgeon charnu constitué de capillaires (#) et d'une matrice extracellulaire lâche avec quelques leucocytes (flèches).

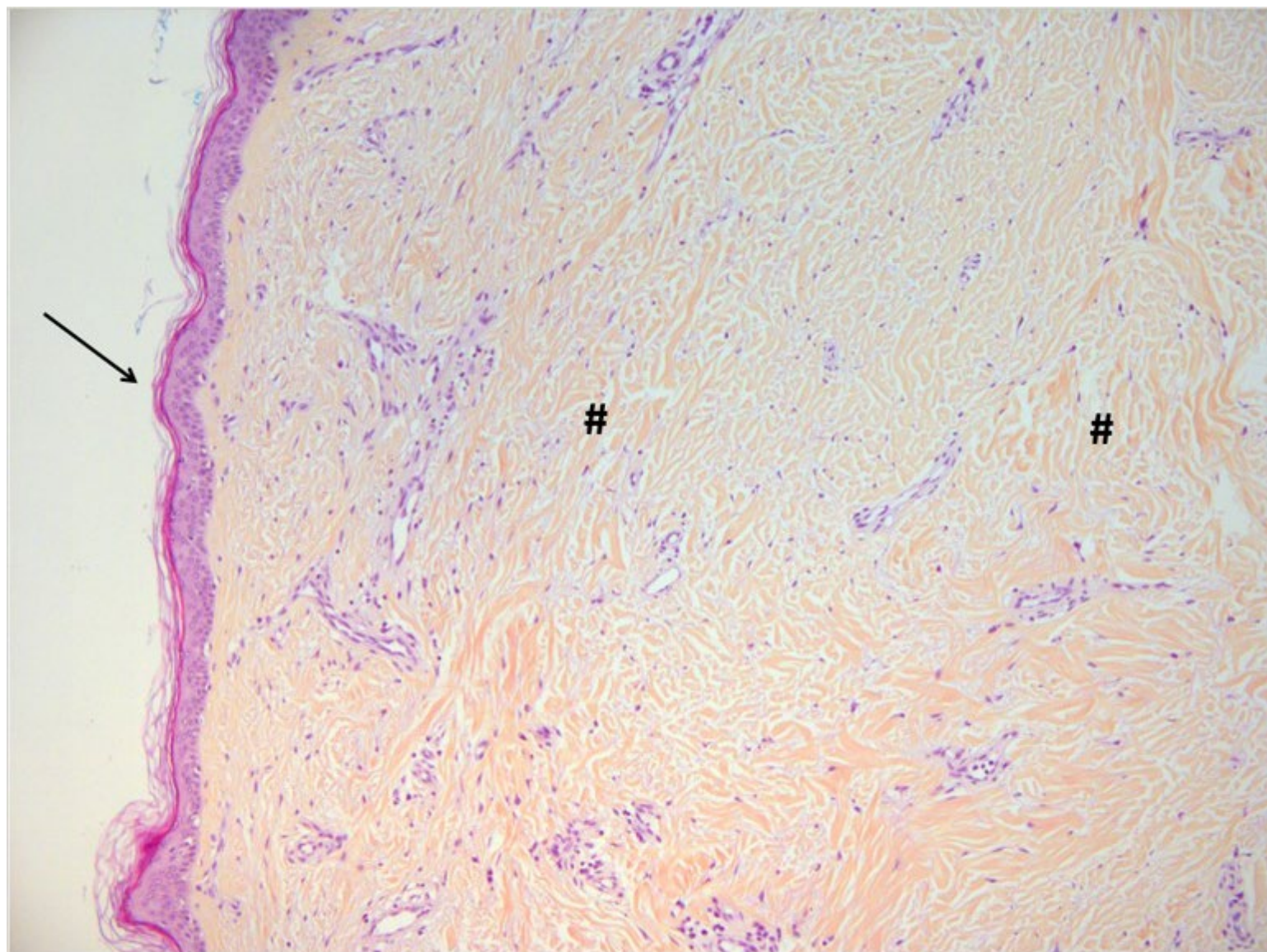


Figure 03.06. Cicatrice cutanée : sous l'épiderme aminci (flèche), le derme est dense en collagène (#) et les annexes pilosébacées et sudorales ont disparu.

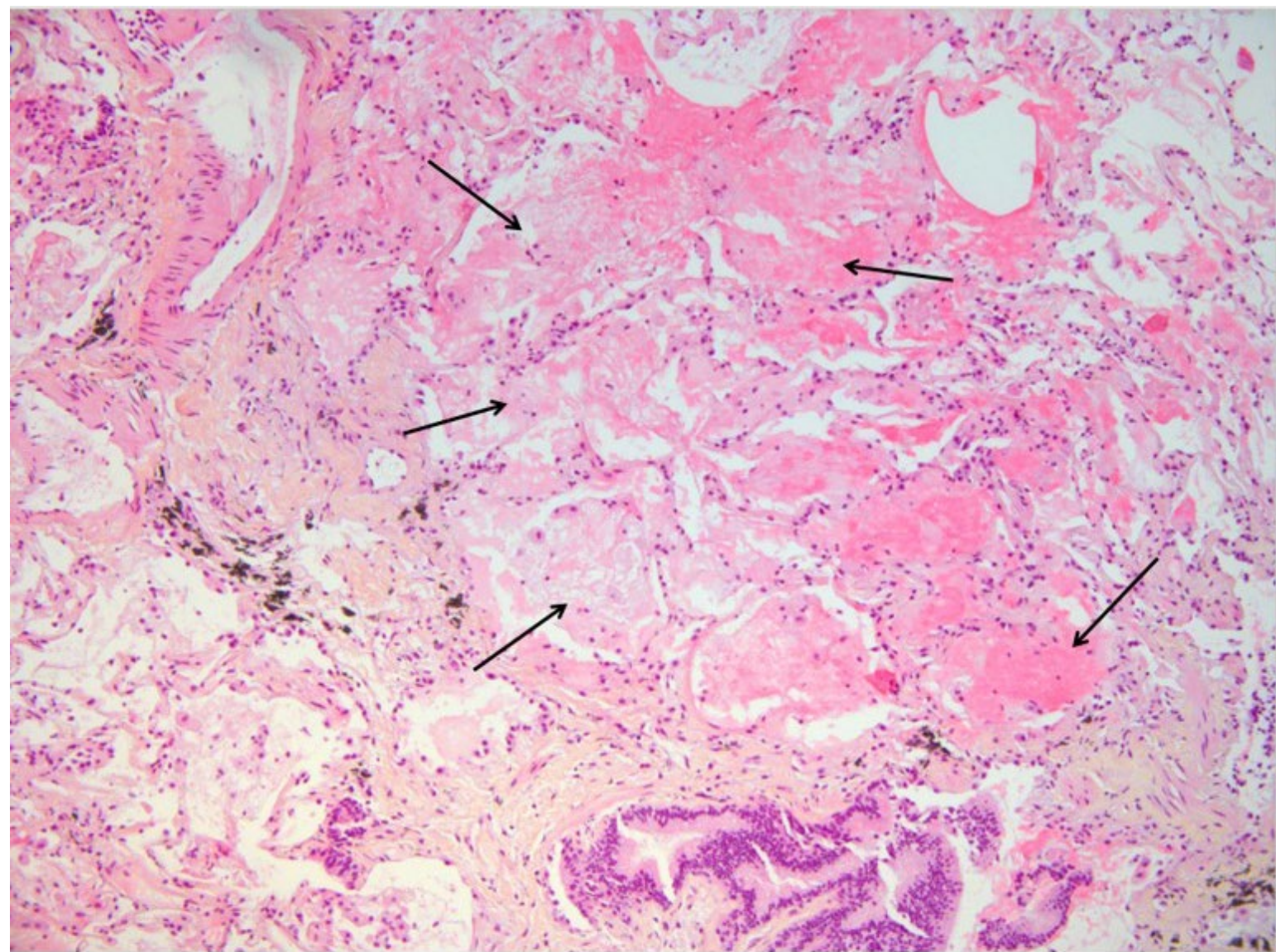


Figure 03.07. Alvéolite œdémateuse : la lumière des alvéoles pulmonaires est comblée par un exsudat (flèches).

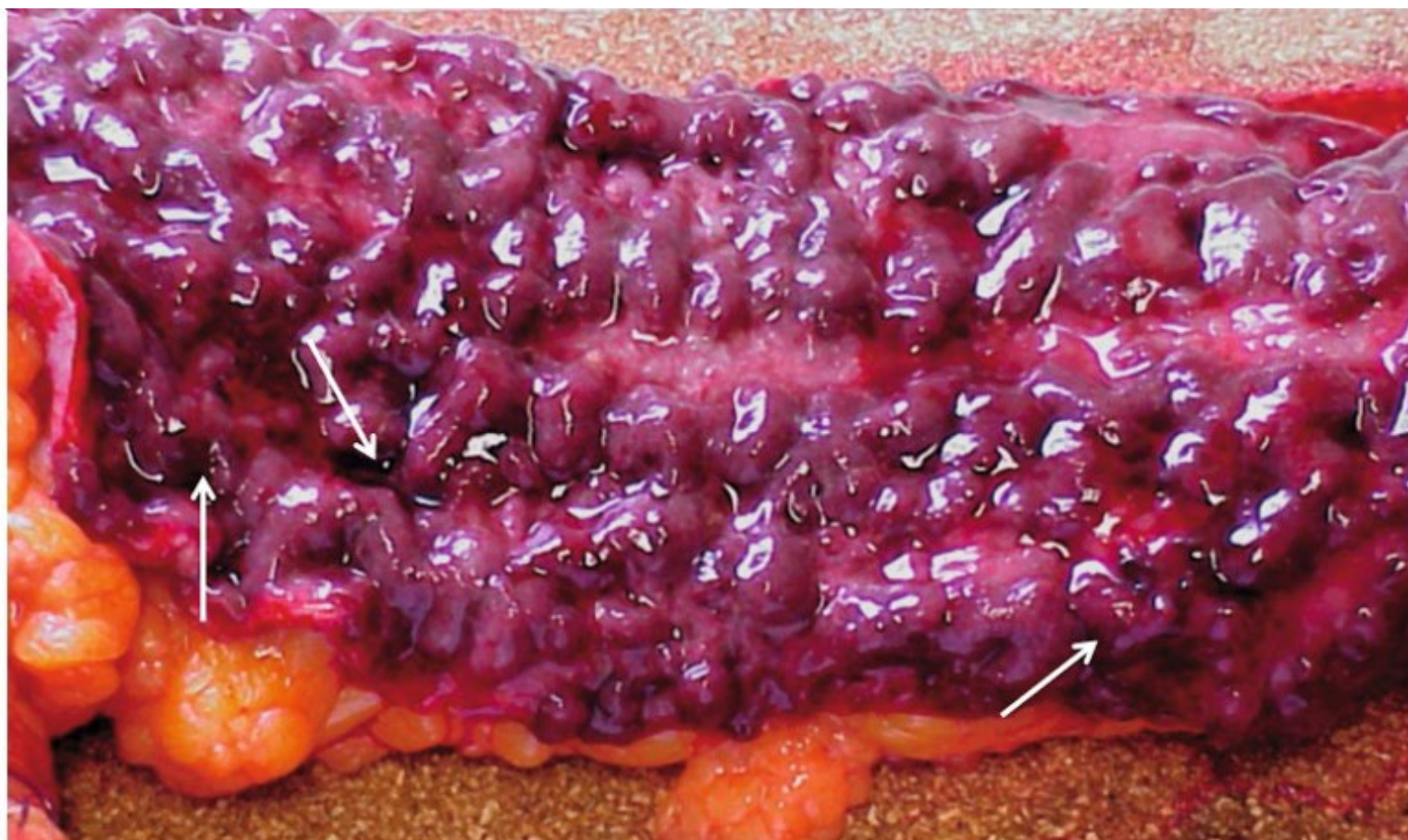


Figure 03.08. Rectocolite ulcéro-hémorragique en poussée aiguë (pièce de colectomie). La muqueuse colique est ulcérée, œdématisée, très congestive et « pleurant le sang » (flèches).

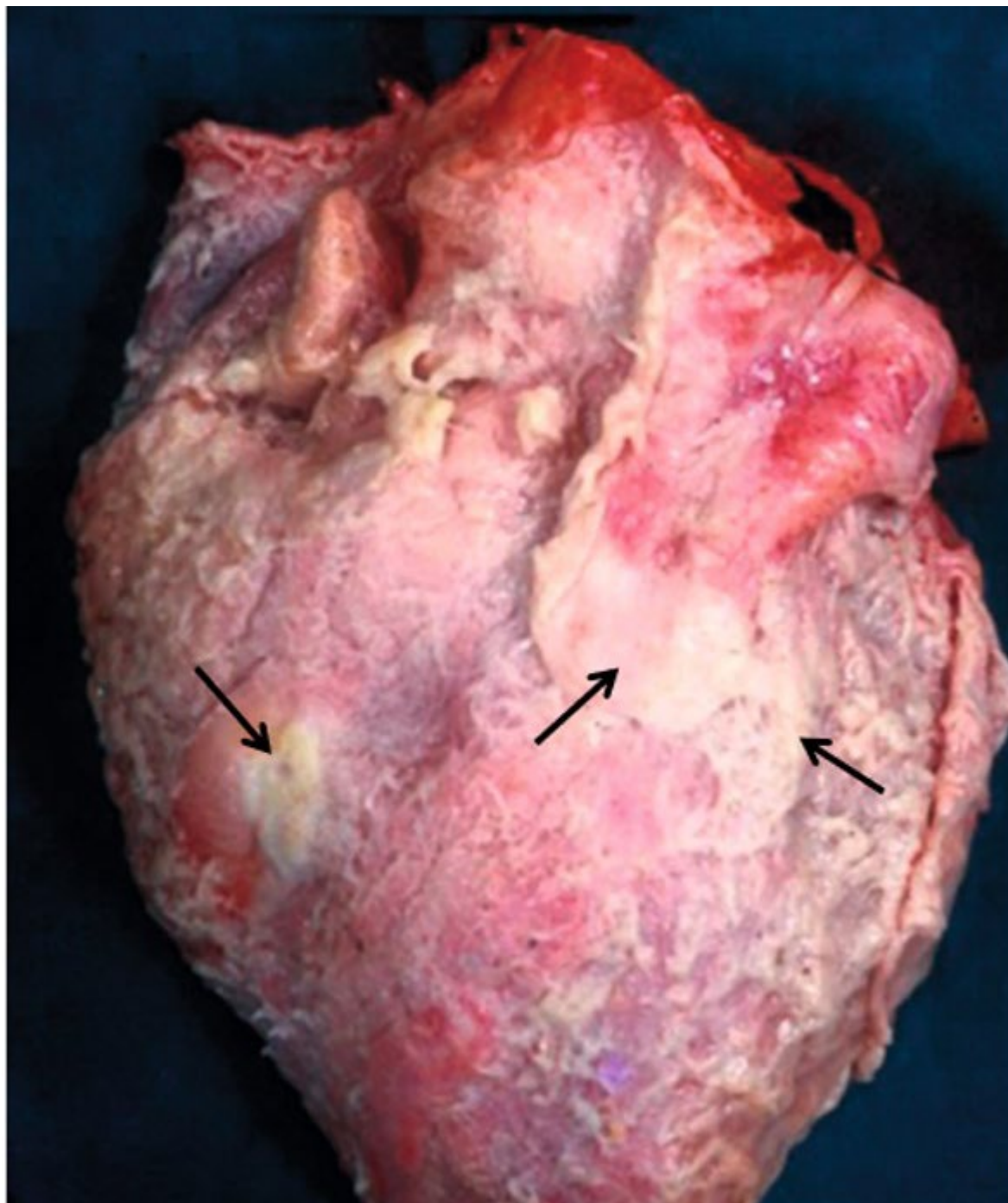


Figure 03.09. Péricardite aiguë fibrineuse ; dépôts de fibrine (flèches) filamenteux blancs à la surface du péricarde.

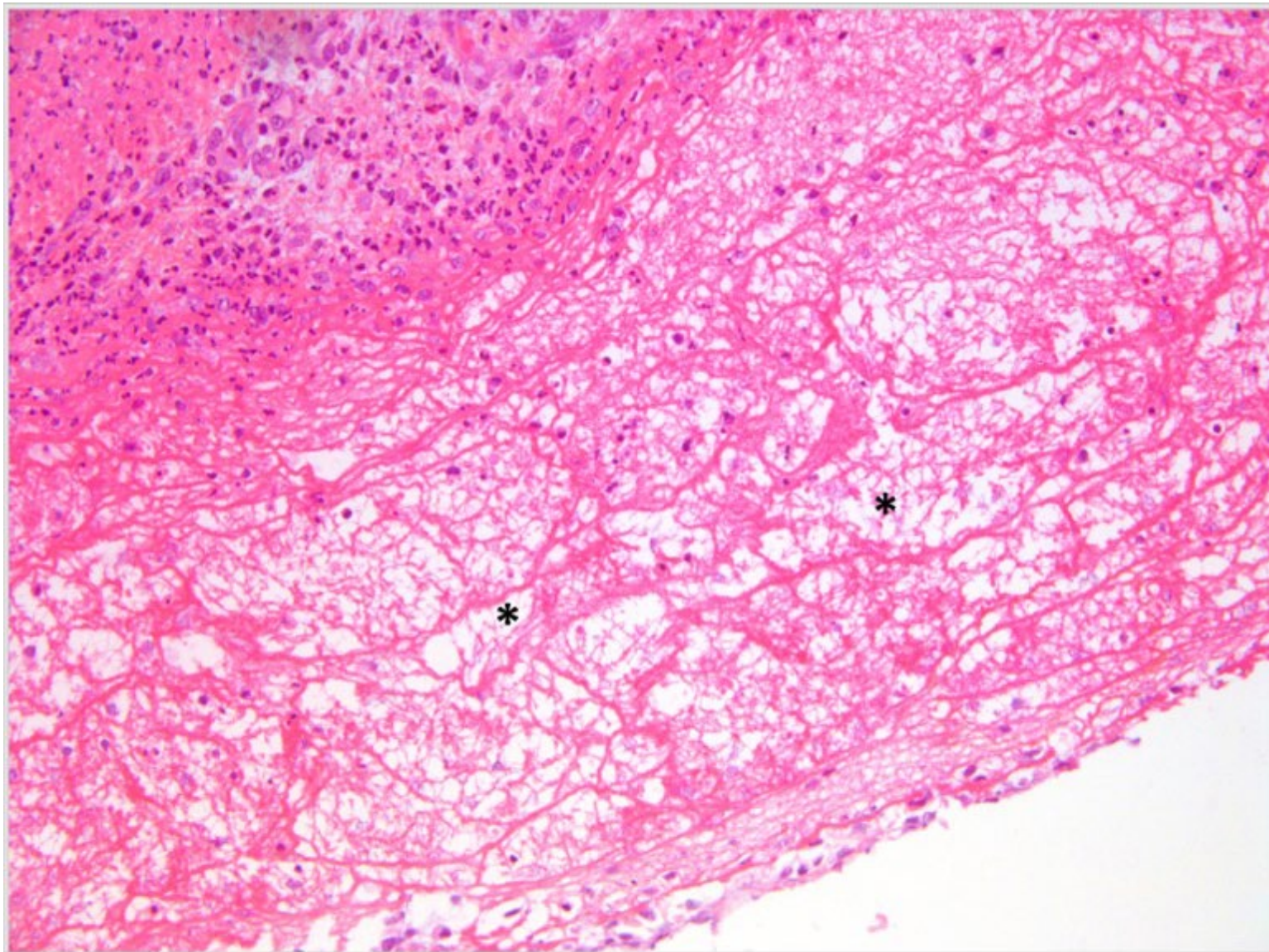


Figure 03.10. Péritonite aiguë fibrineuse. Des dépôts de fibrine éosinophiles (*) tapissent la surface de la séreuse, épaissie par de l'œdème et un infiltrat leucocytaire.

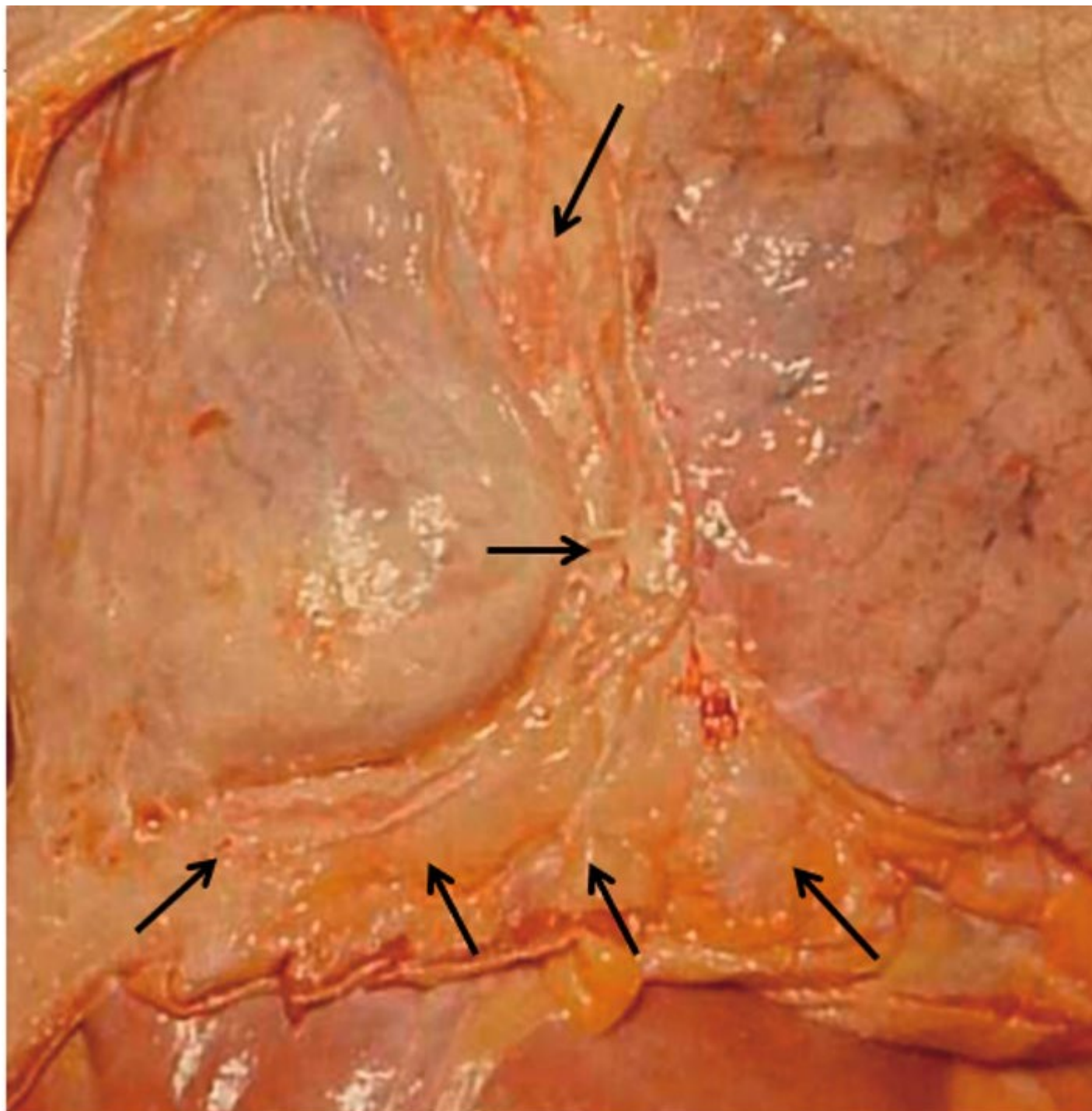


Figure 03.11. Symphyse pleurale : sac fibreux (flèches) enserrant le poumon droit, collé au médiastin et au diaphragme.

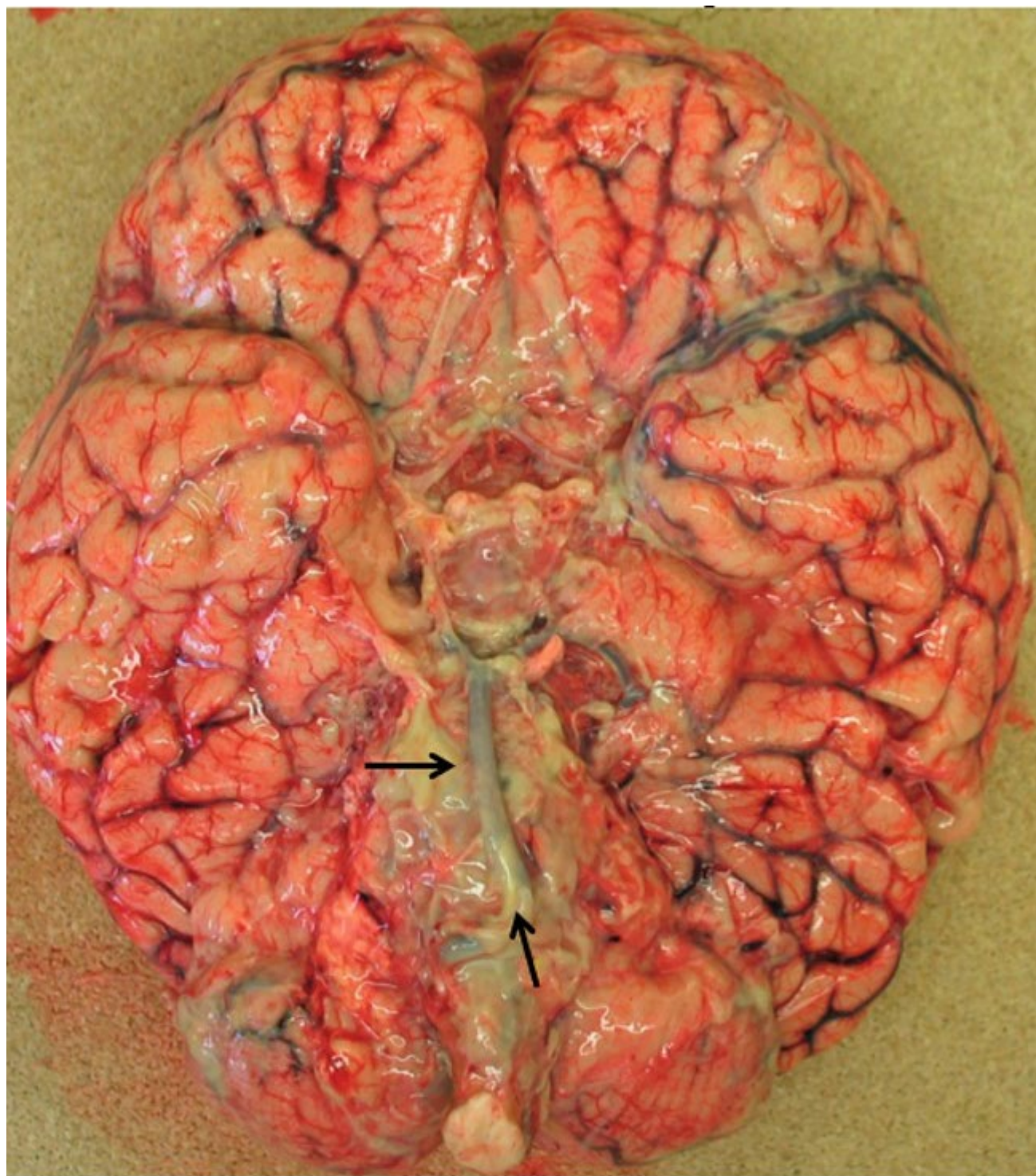


Figure 03.12. Méningite suppurée à pneumocoque ; dépôt d'un liquide verdâtre prédominant sur le tronc cérébral (flèches).

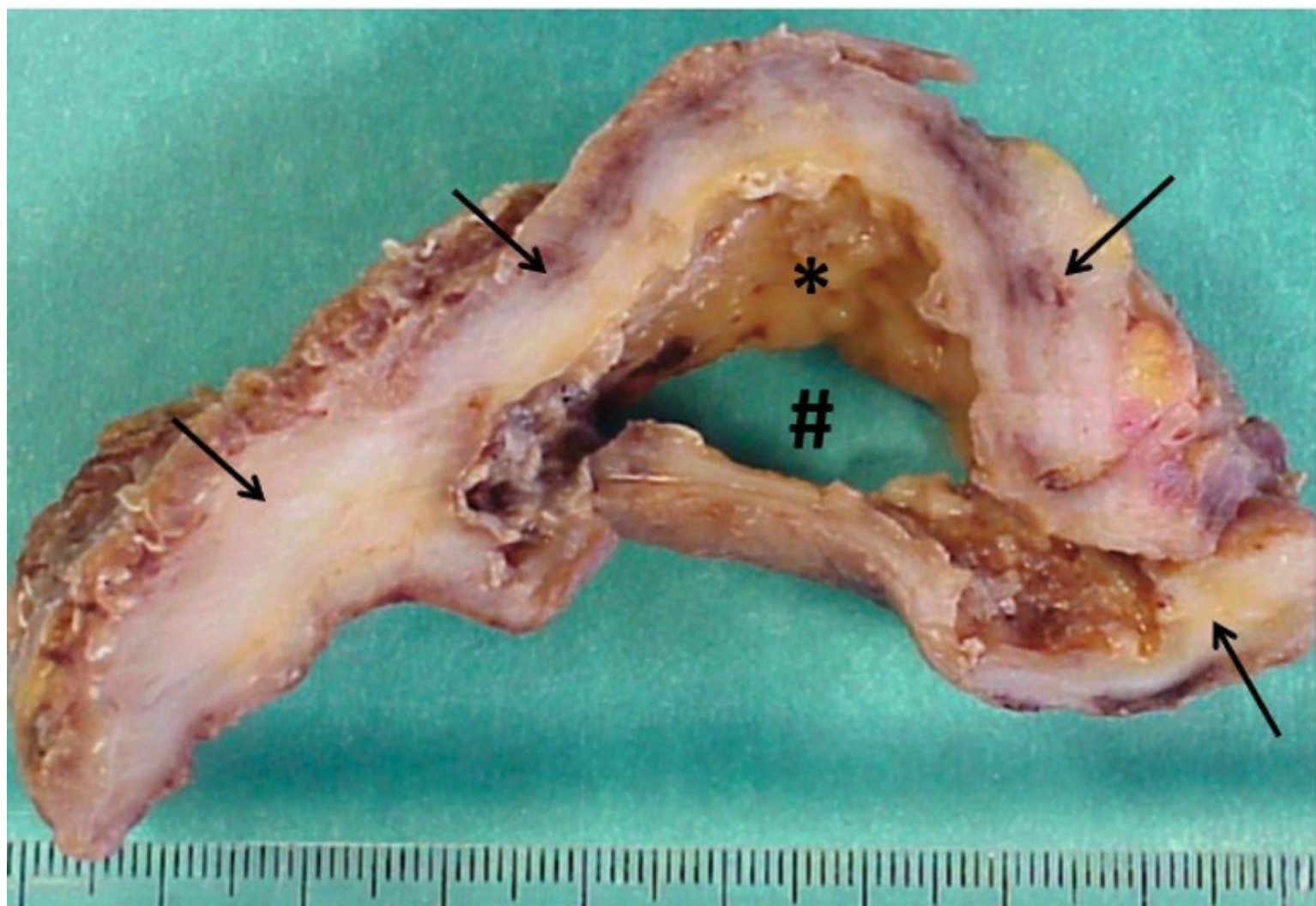


Figure 03.13. Empyème pleural enkysté (pièce de pleurectomie fixée au formol). Les feuillets pleuraux sont épaissis par de la fibrose (flèches) et limitent une cavité (#) tapissée d'un enduit purulent jaunâtre(*).

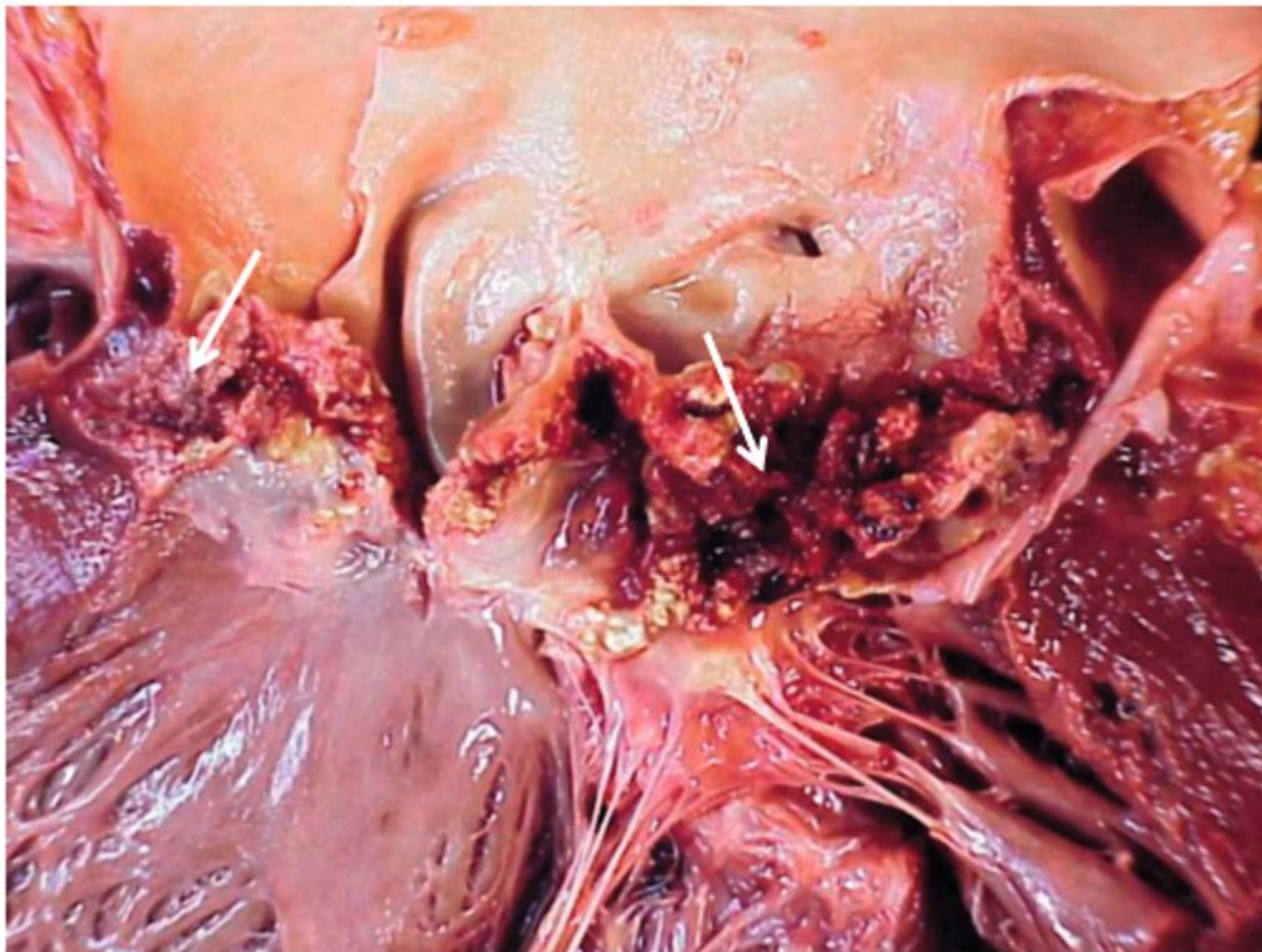


Figure 03.14. Endocardite ulcérée de la valve aortique. Des végétations thrombotiques rougeâtres (flèches) recouvrent les valvules sigmoïdes aortiques en partie détruites.

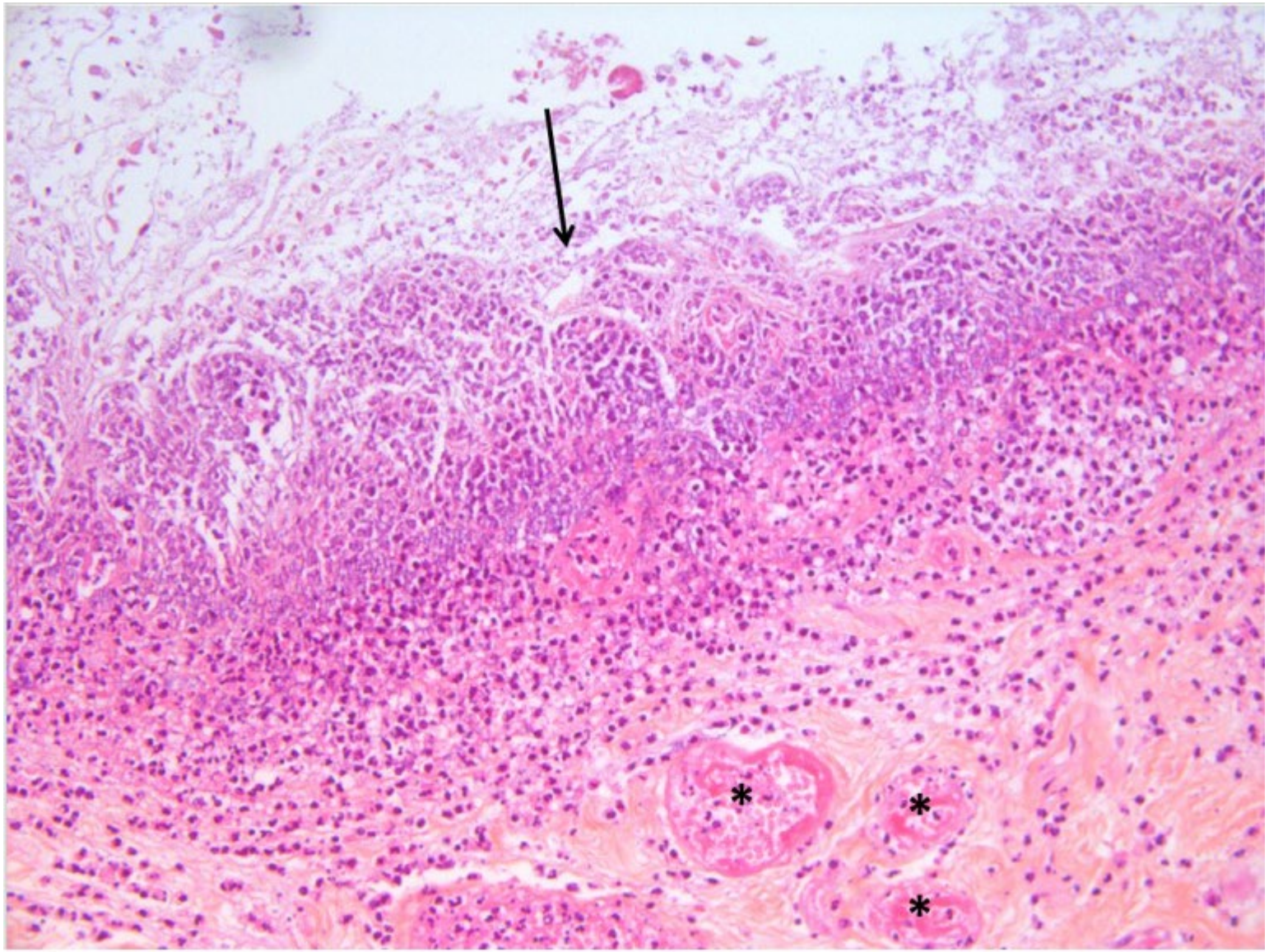


Figure 03.15. Cholecystite gangréneuse. Vue microscopique de la muqueuse nécrosée (flèche) associée à des thromboses (*).

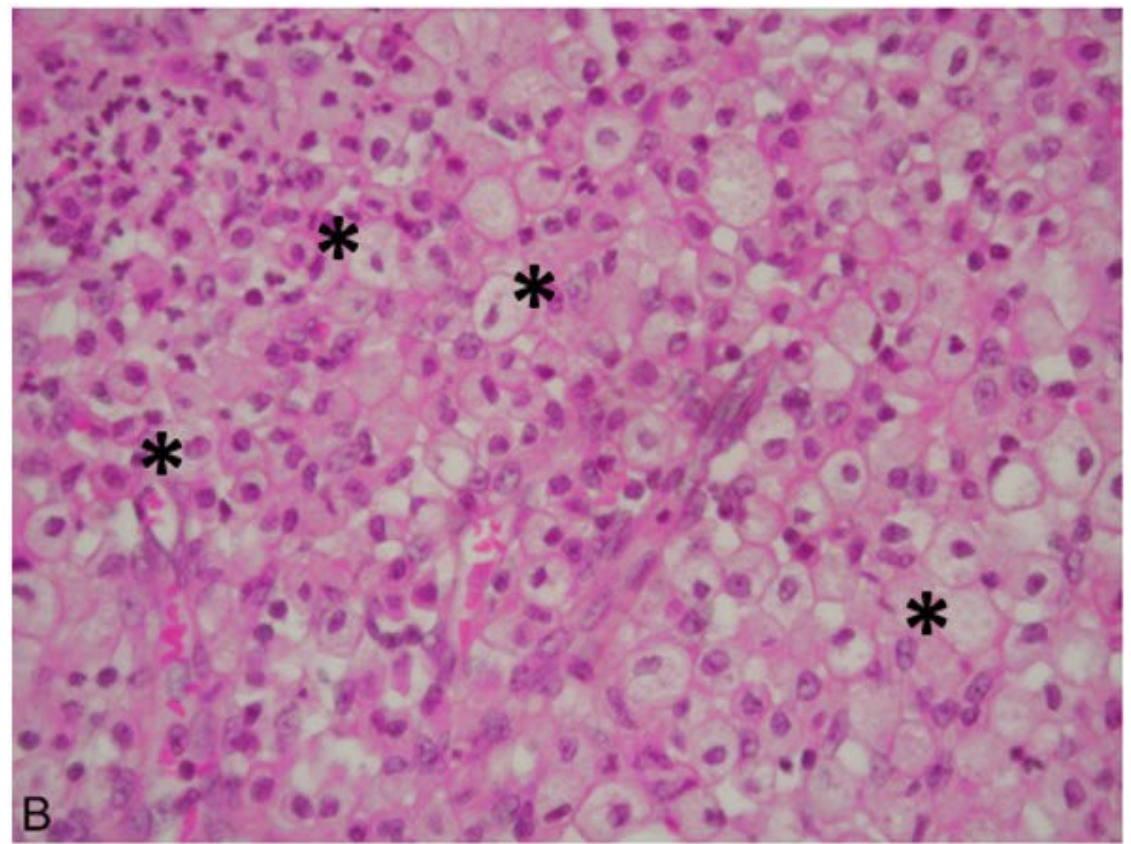
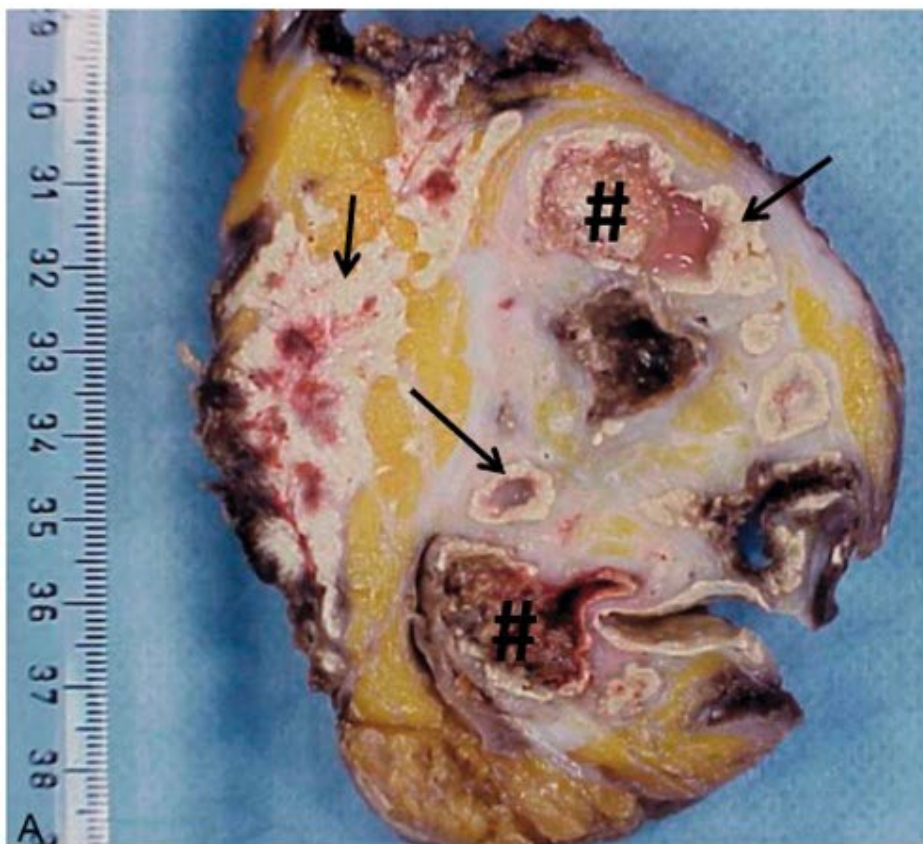


Figure 03.16. Pyélonéphrite xanthogranulomateuse. A. Rein coupé par son milieu : le tissu rénal est détruit et remplacé par du tissu fibreux blanc. Les calices dilatés (#) sont entourés d'un tissu inflammatoire riche en lipophages de couleur « beurre frais » (flèches) s'étendant dans la graisse périrénale. B. Nombreux lipophages dans le tissu de granulation inflammatoire (*).

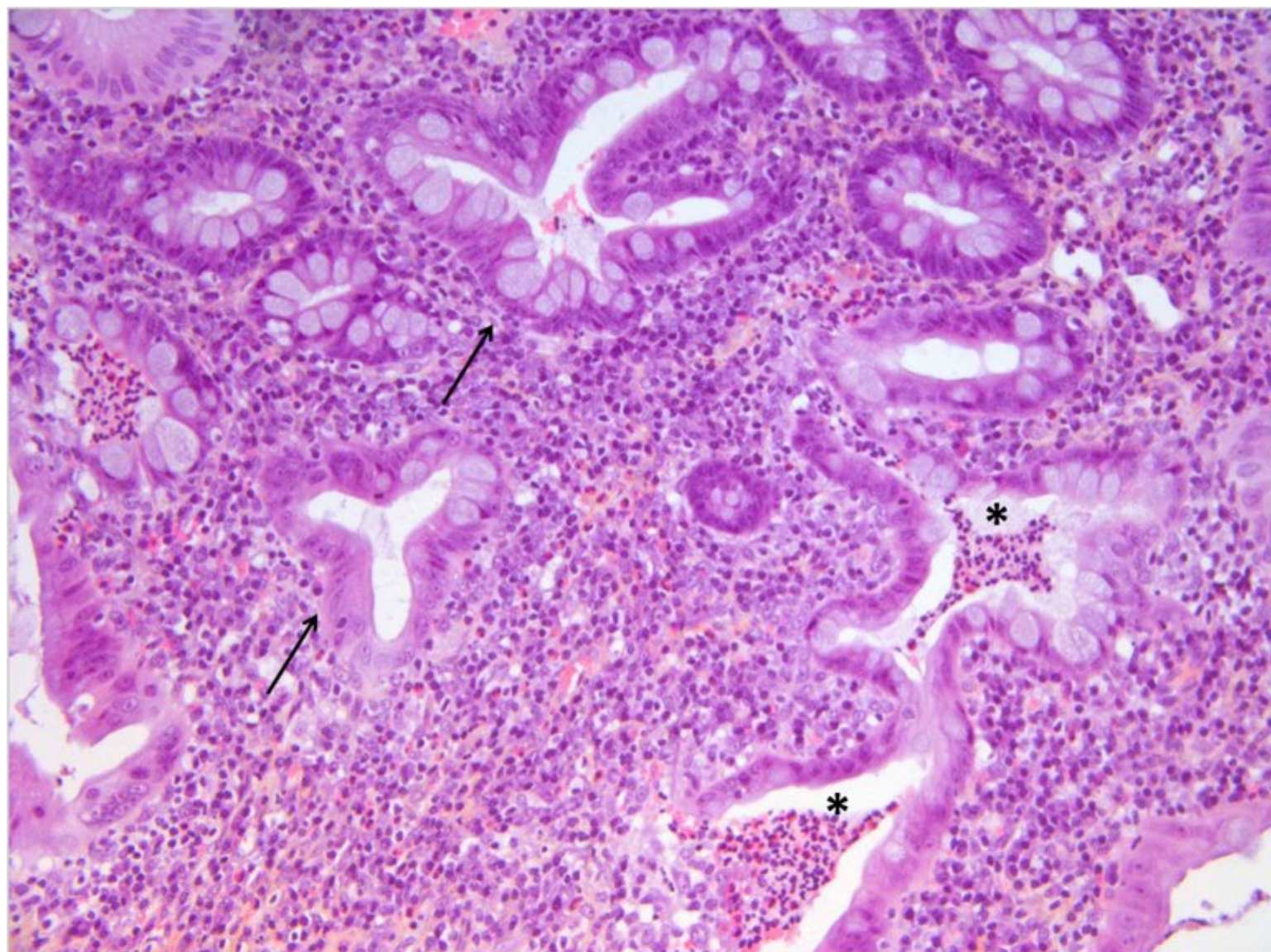


Figure 03.17. Rectocolite ulcéro-hémorragique. L'inflammation chronique du chorion de la muqueuse colique est caractérisée par un excès de lymphocytes et de plasmocytes et s'accompagne d'une désorganisation des cryptes (flèches). Les microabcès cryptiques (*) riches en polynucléaires neutrophiles signent la présence d'une poussée inflammatoire aiguë.



Figure 03.18. Chéloïde thoracique (flèches).

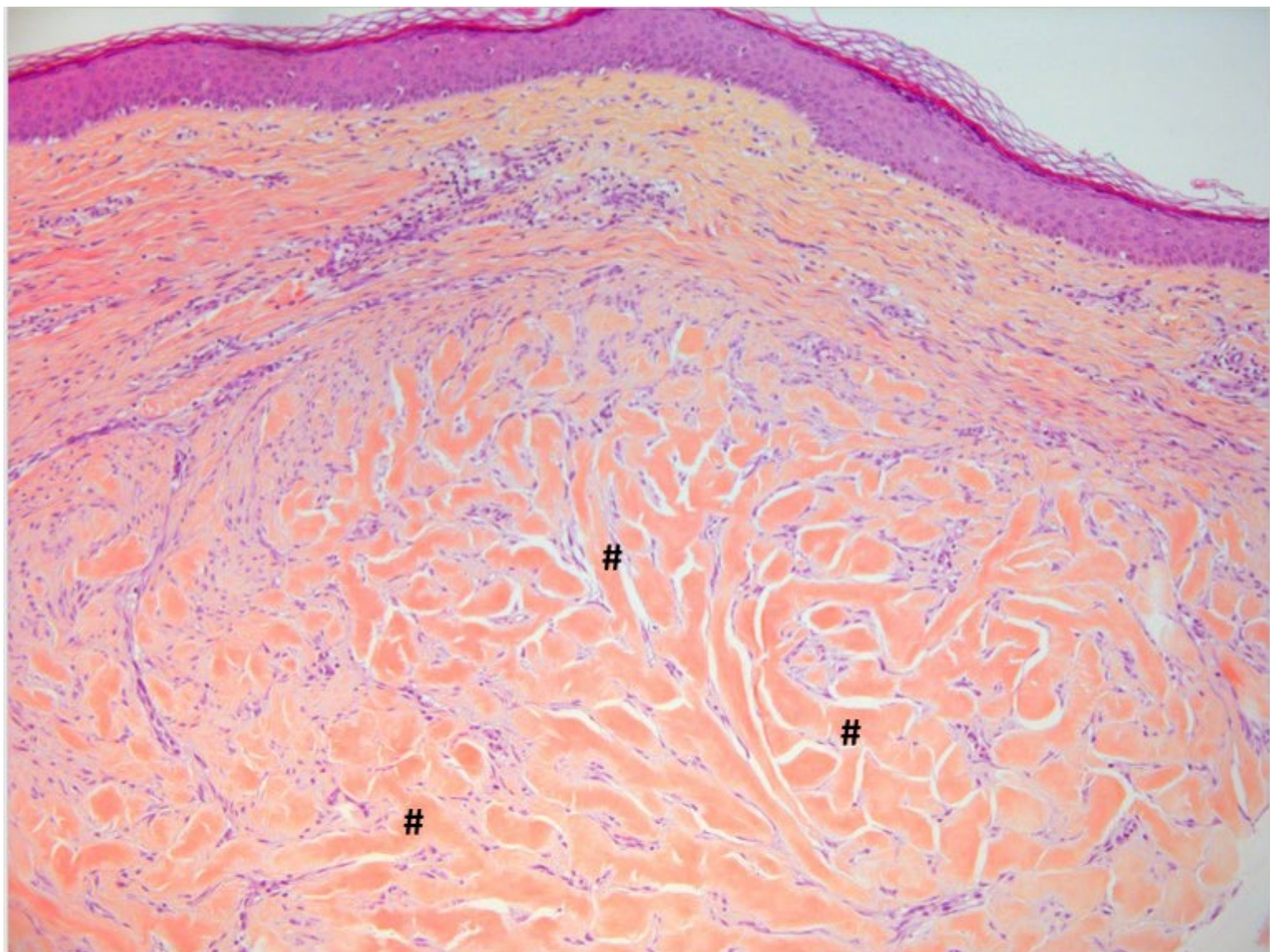


Figure 03.19. Chéloïde. L'épiderme et le derme superficiel sont soulevés par de gros trousseaux de collagène hyalin (#).

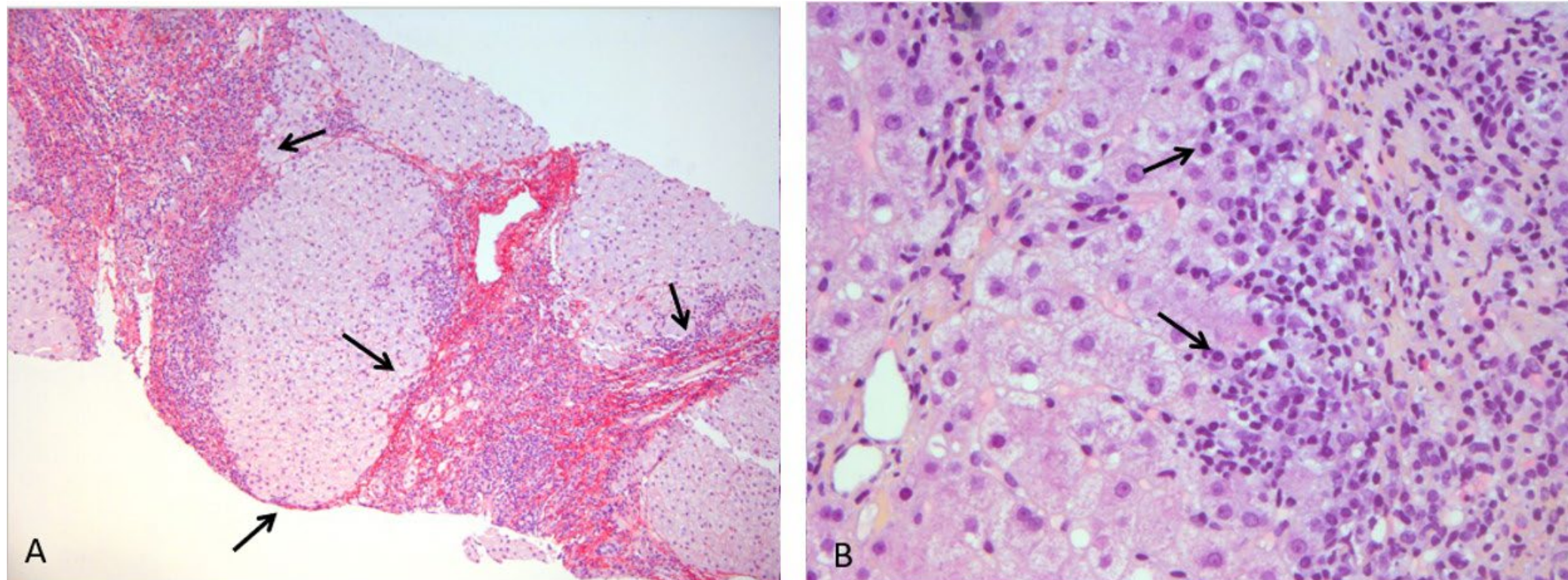


Figure 03.20. Hépatite chronique active d'origine auto-immune. A : présence d'une fibrose reliant les espaces portes formant des ponts (septa) arciformes fibro-inflammatoires (flèches) (coloration du rouge sirius). B : l'inflammation chronique est caractérisée par un excès de lymphocytes et de plasmocytes (flèches) au contact des hépatocytes de la lame bordante (coloration HES).

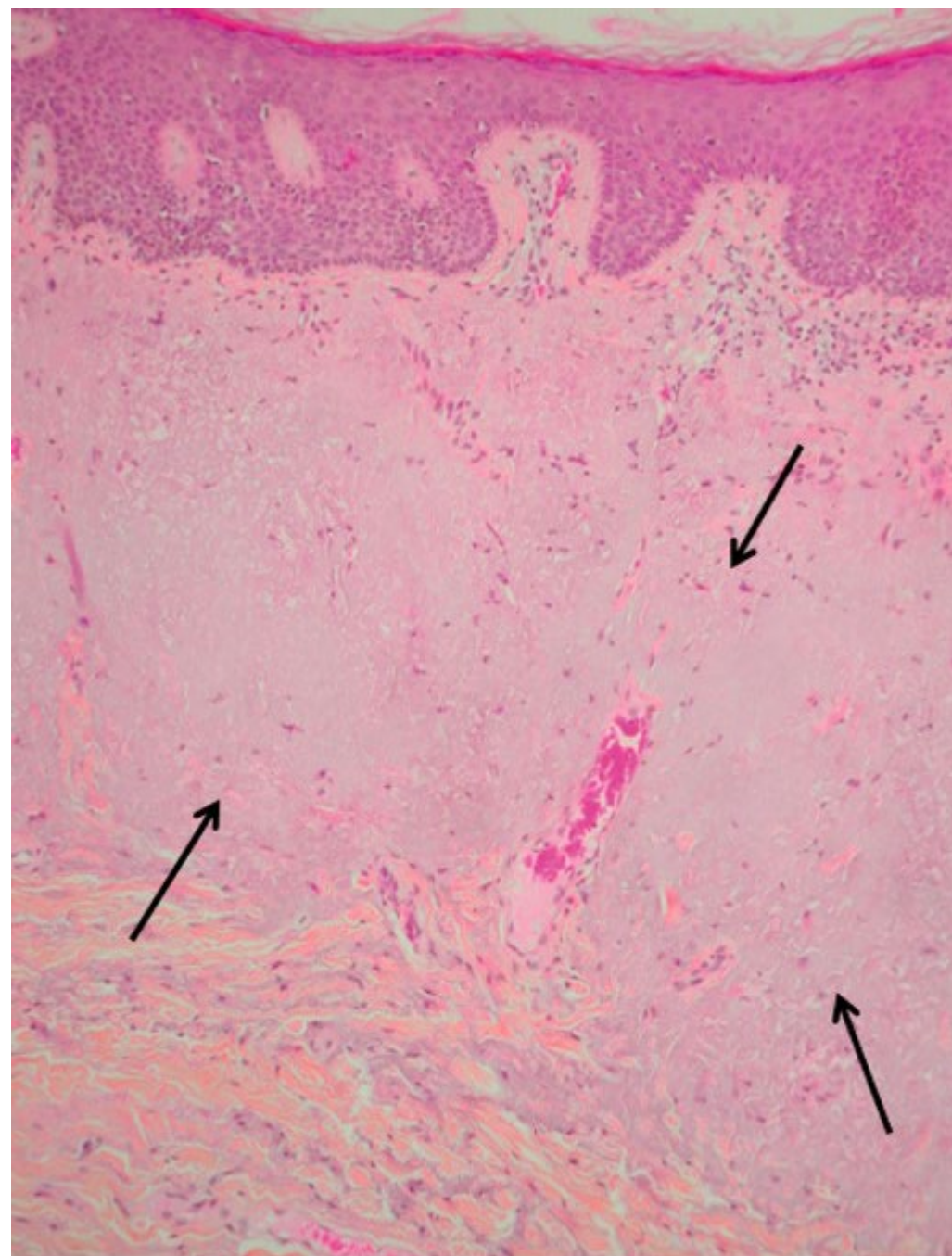


Figure 03.21. Élastose dermique. Une substance extracellulaire éosinophile remplace le collagène normal du derme superficiel (flèches).

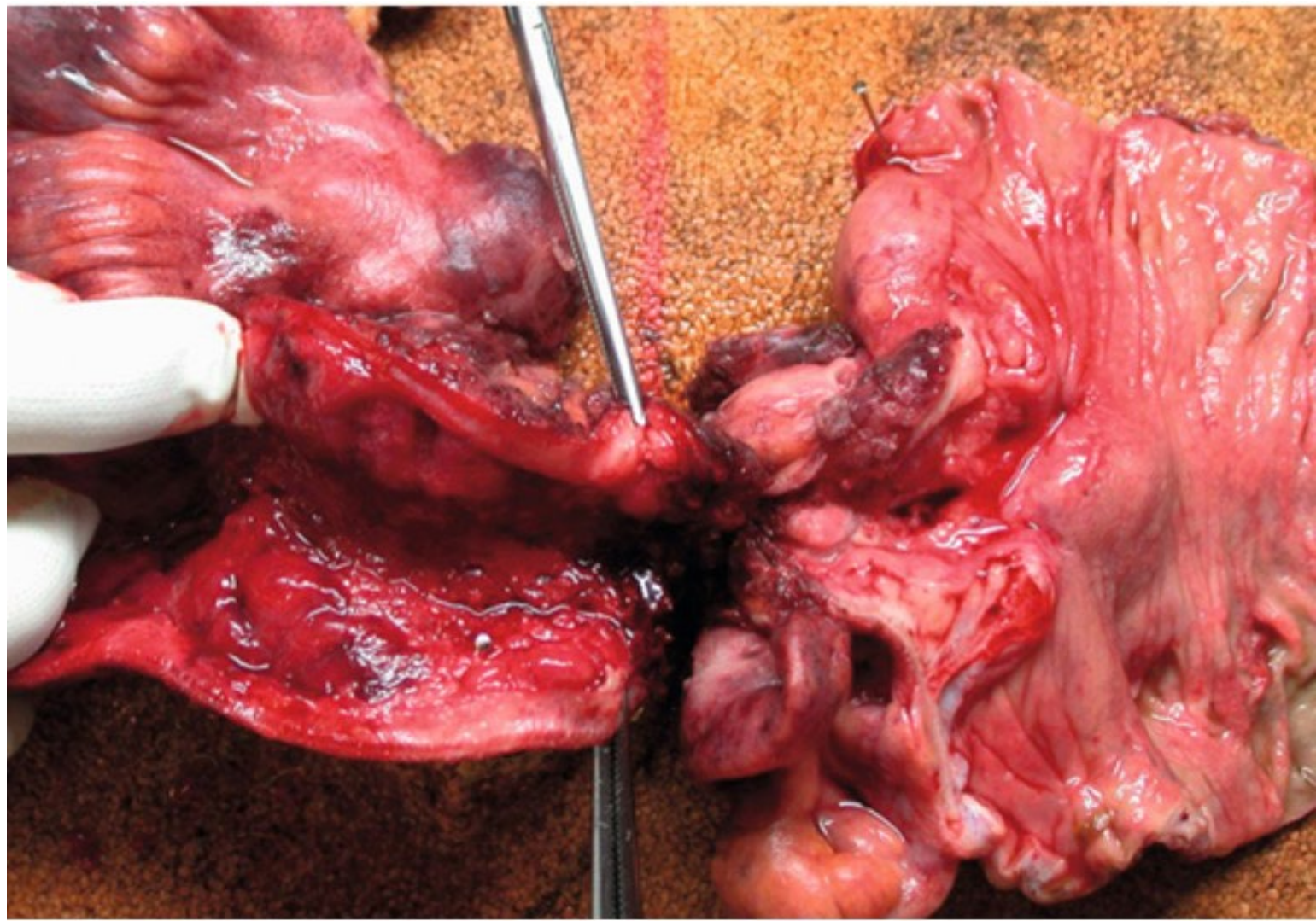


Figure 03.22. Maladie de Crohn atteignant l'iléon terminal. La paroi iléale est épaissie et sténosée (ouverte par les pinces).

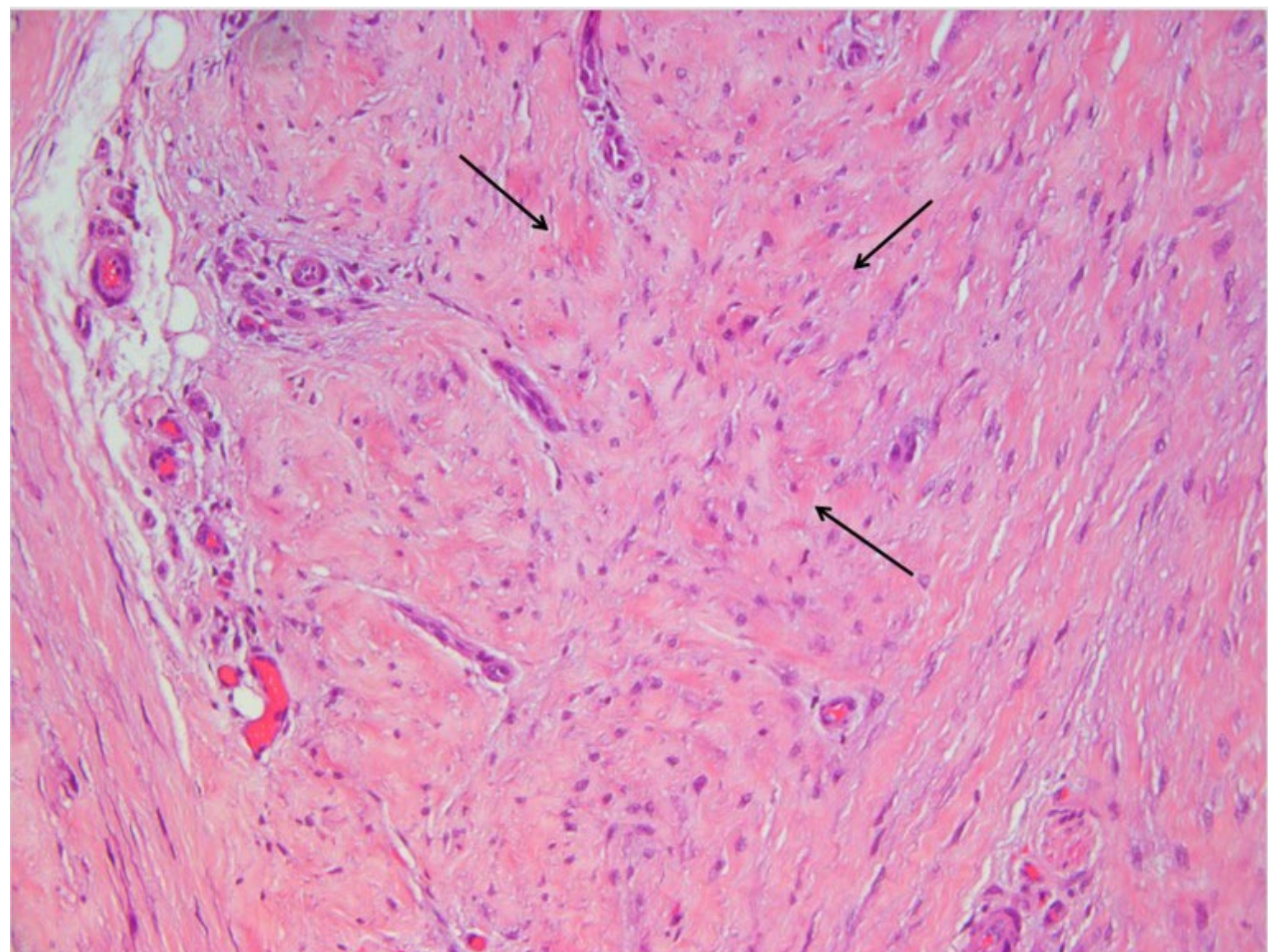


Figure 03.23. Fibrose récente, lâche et cellulaire (flèches).

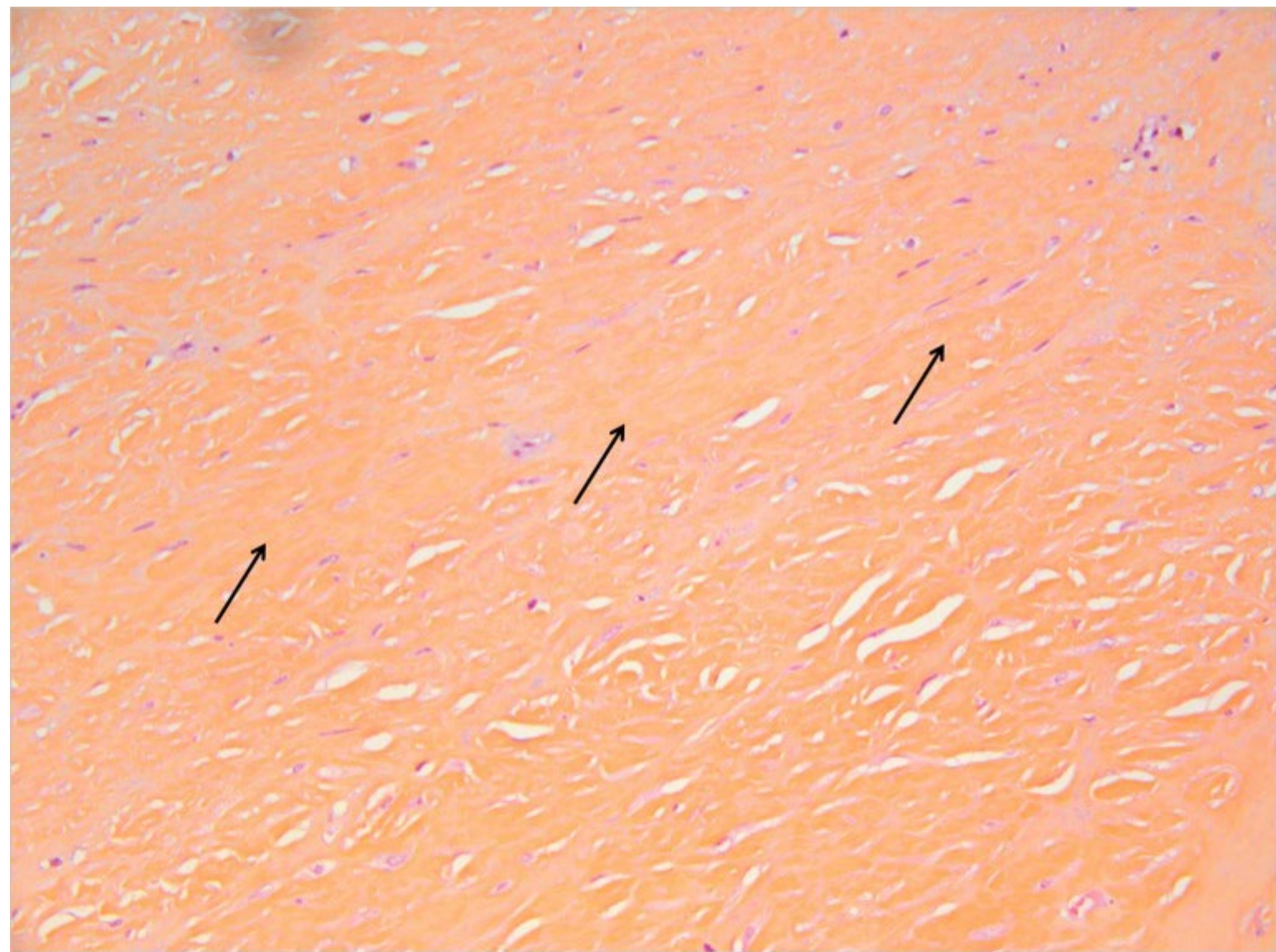


Figure 03.24. Fibrose ancienne, dense en collagène et pauvre en cellules (flèches).

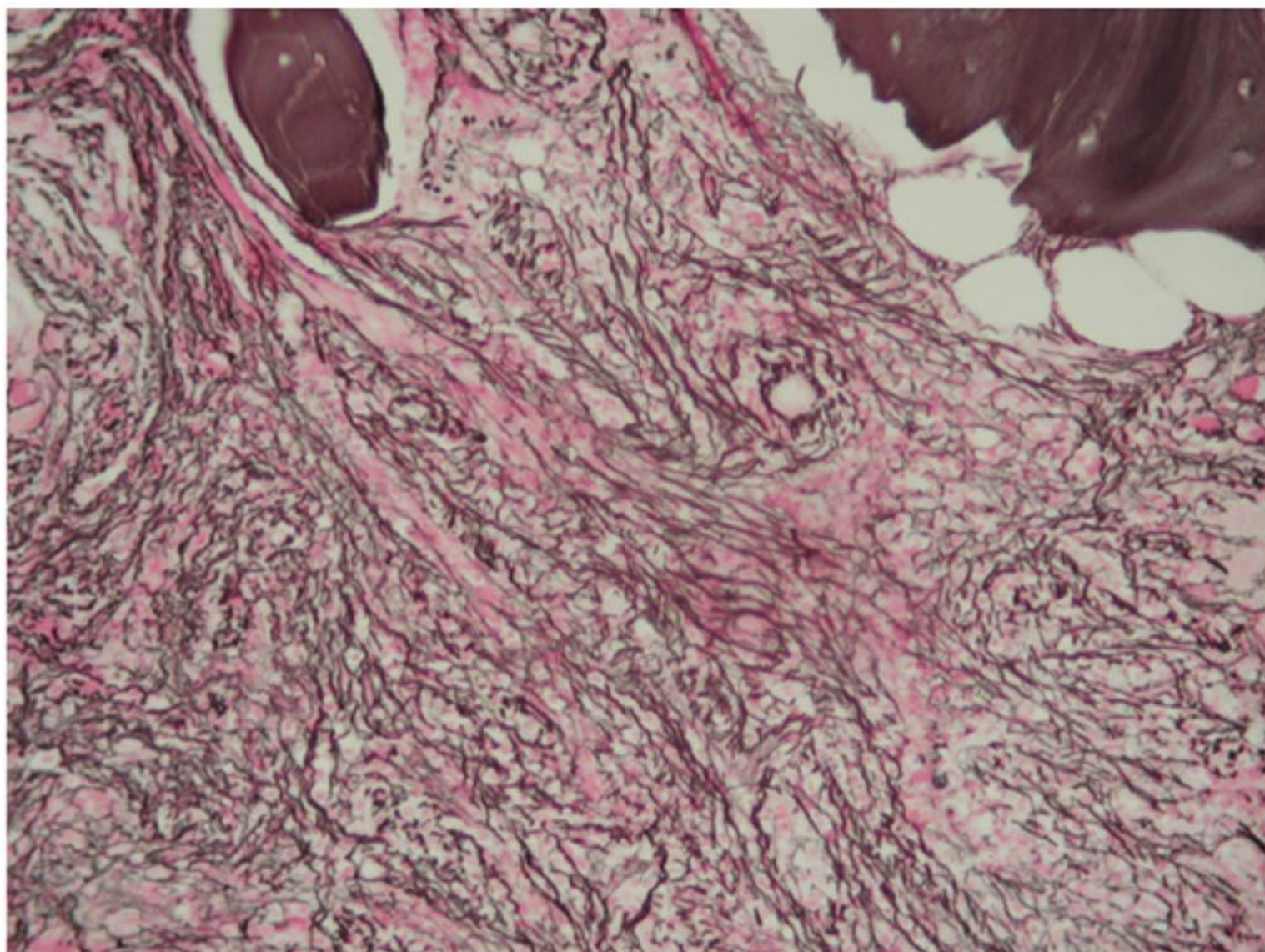


Figure 03.25. Fibrose réticulinique au cours d'une myélofibrose primitive. Imprégnation argentique de Gordon-Sweet sur une biopsie ostéo-médullaire.

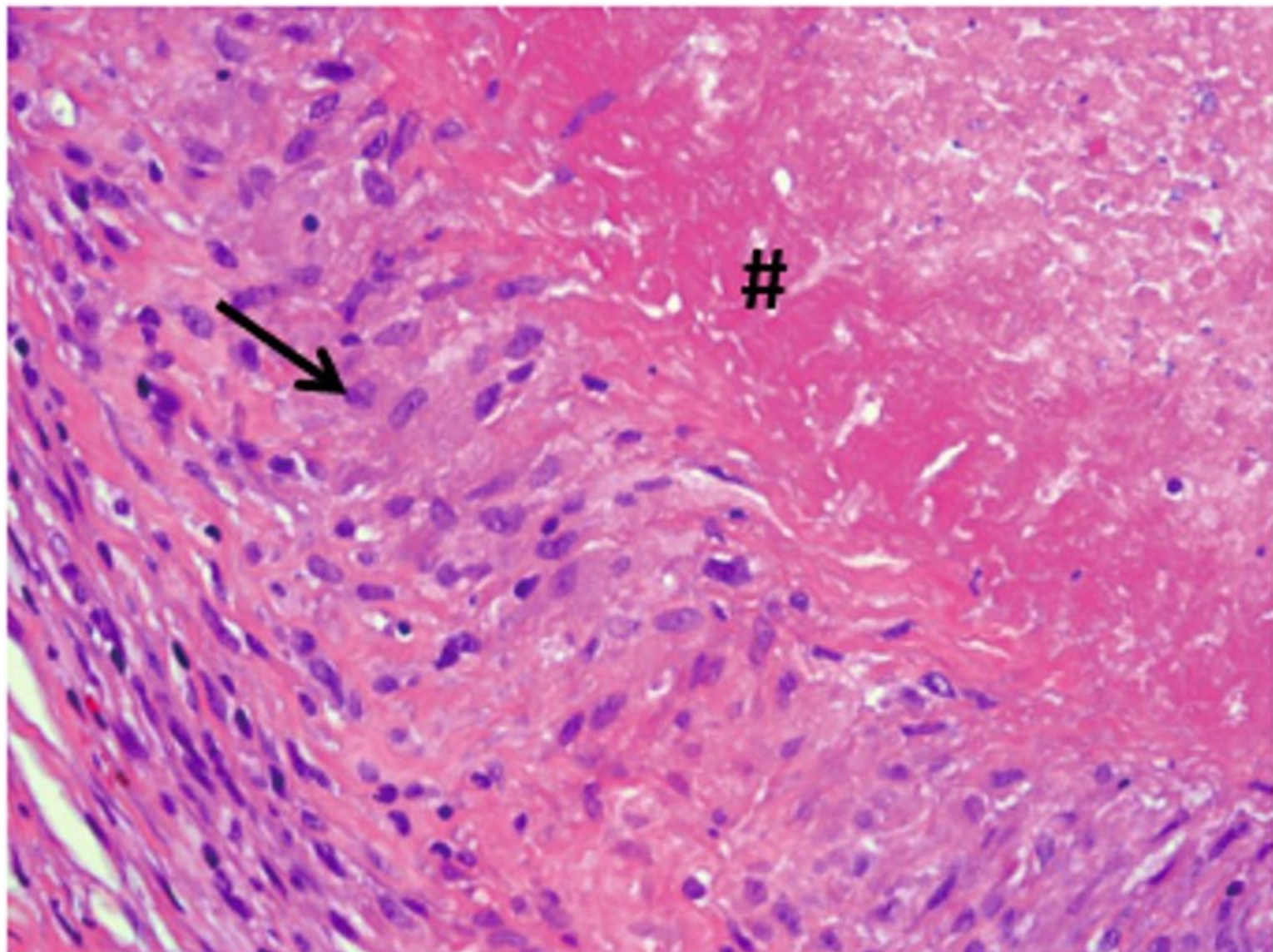


Figure 03.26. Cellules épithélioïdes (flèches) disposées sur un mode palissadique en bordure d'un amas de caséum (#).

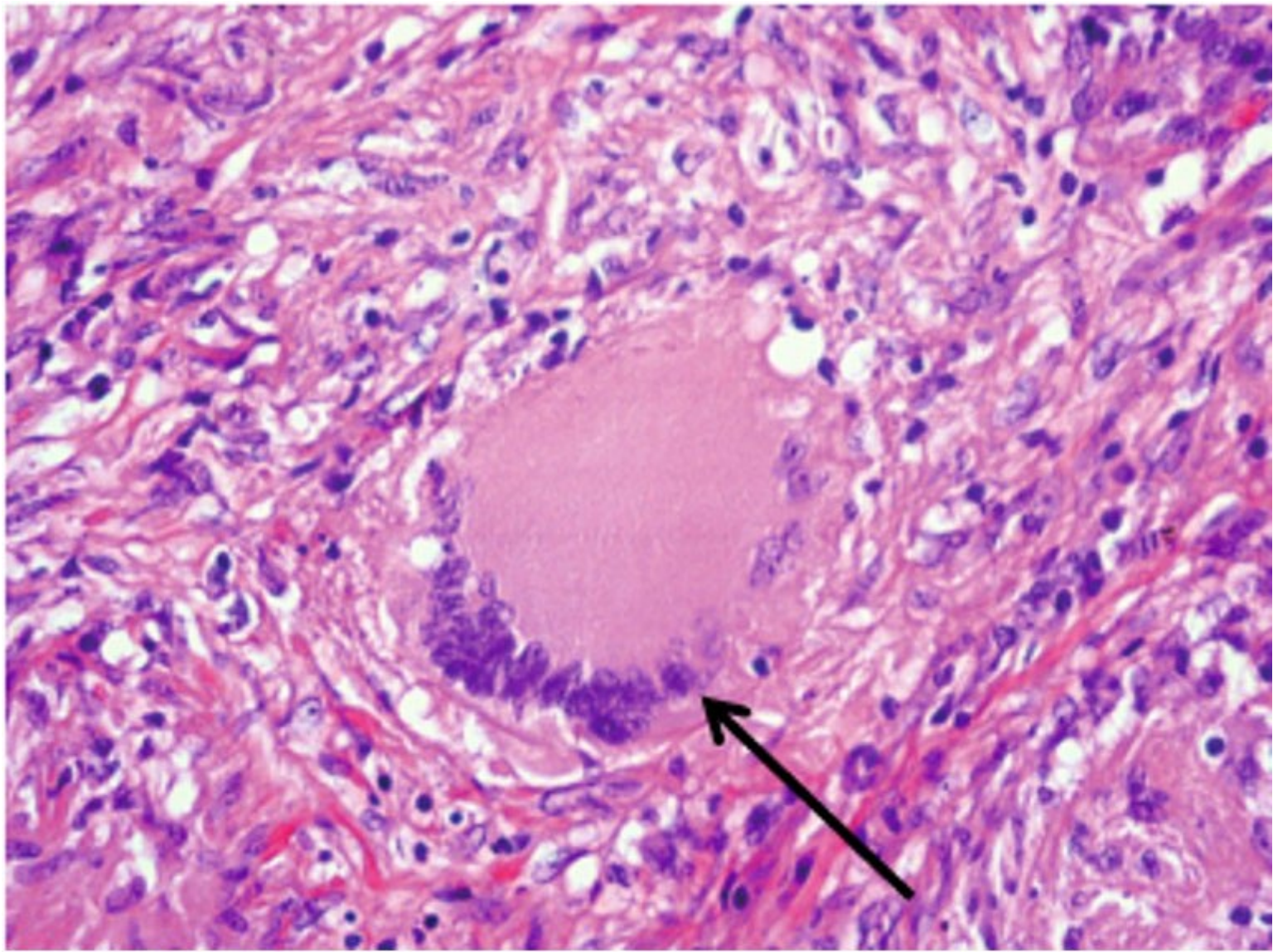


Figure 03.27. Cellule multinucléée de type Langhans (flèche).

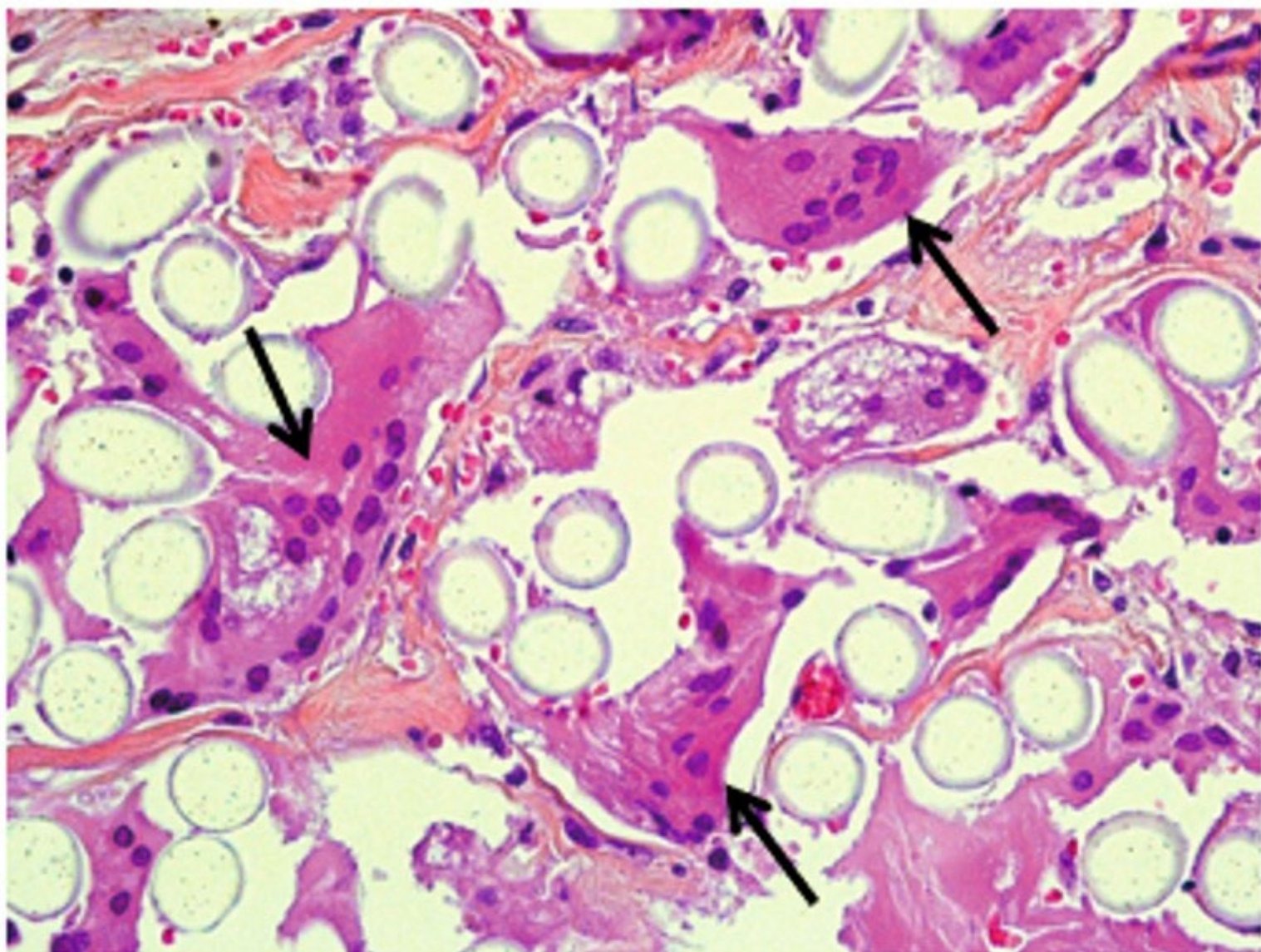


Figure 03.28. Cellules multinucléées de type Müller au contact de matériel prothétique (flèches).



Figure 03.29. Tuberculose pulmonaire avec multiples tubercules dans le parenchyme (flèches).



Figure 03.30. Ganglion caséifié d'une primo-infection tuberculeuse (flèche).

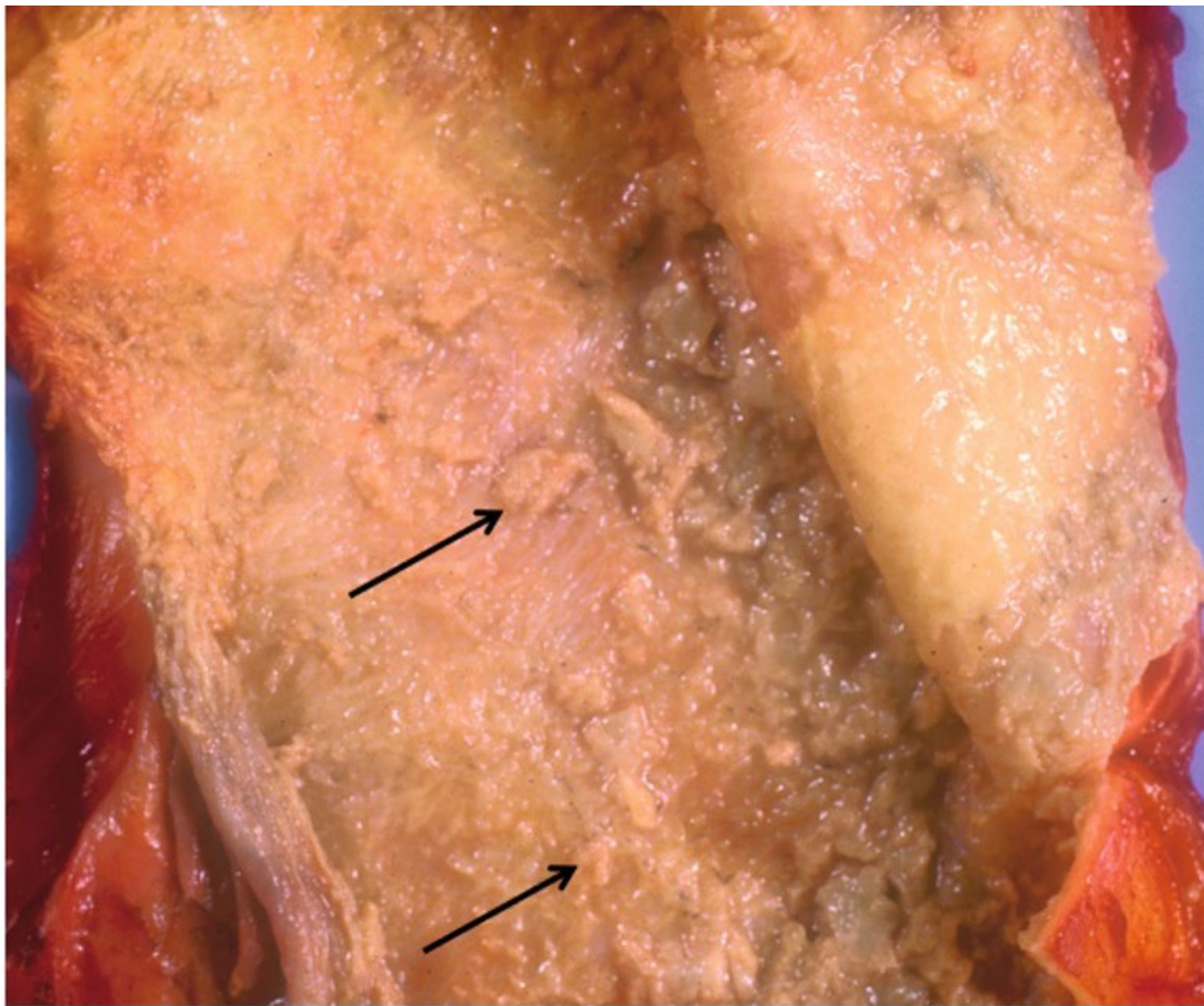


Figure 03.31. Tuberculose pleurale : la séreuse est tapissée de caséum (flèches).

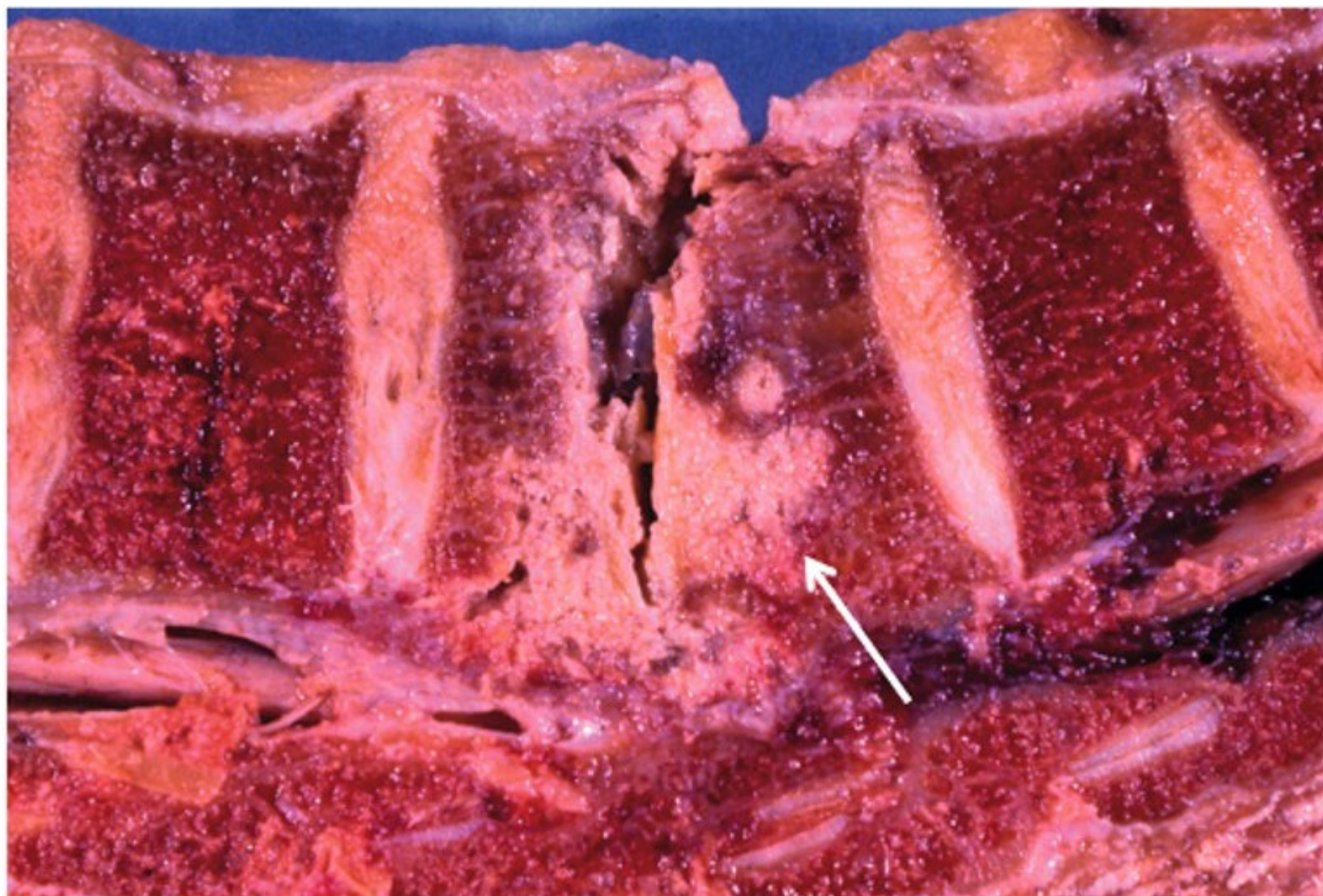


Figure 03.32. Tuberculose osseuse (Mal de Pott) (flèche).

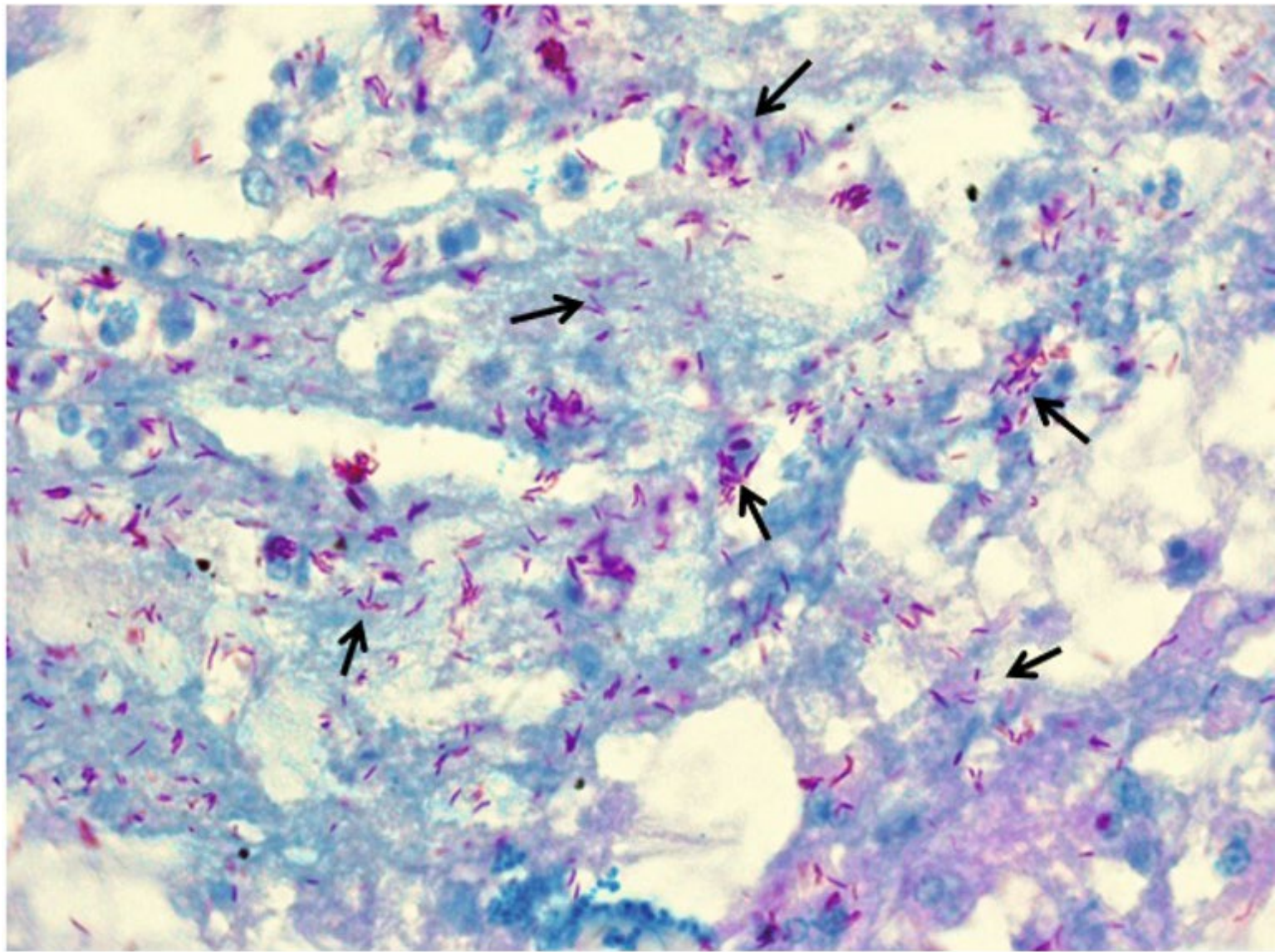


Figure 03.33. Bacilles tuberculeux mis en évidence par la coloration de Ziehl (flèches).

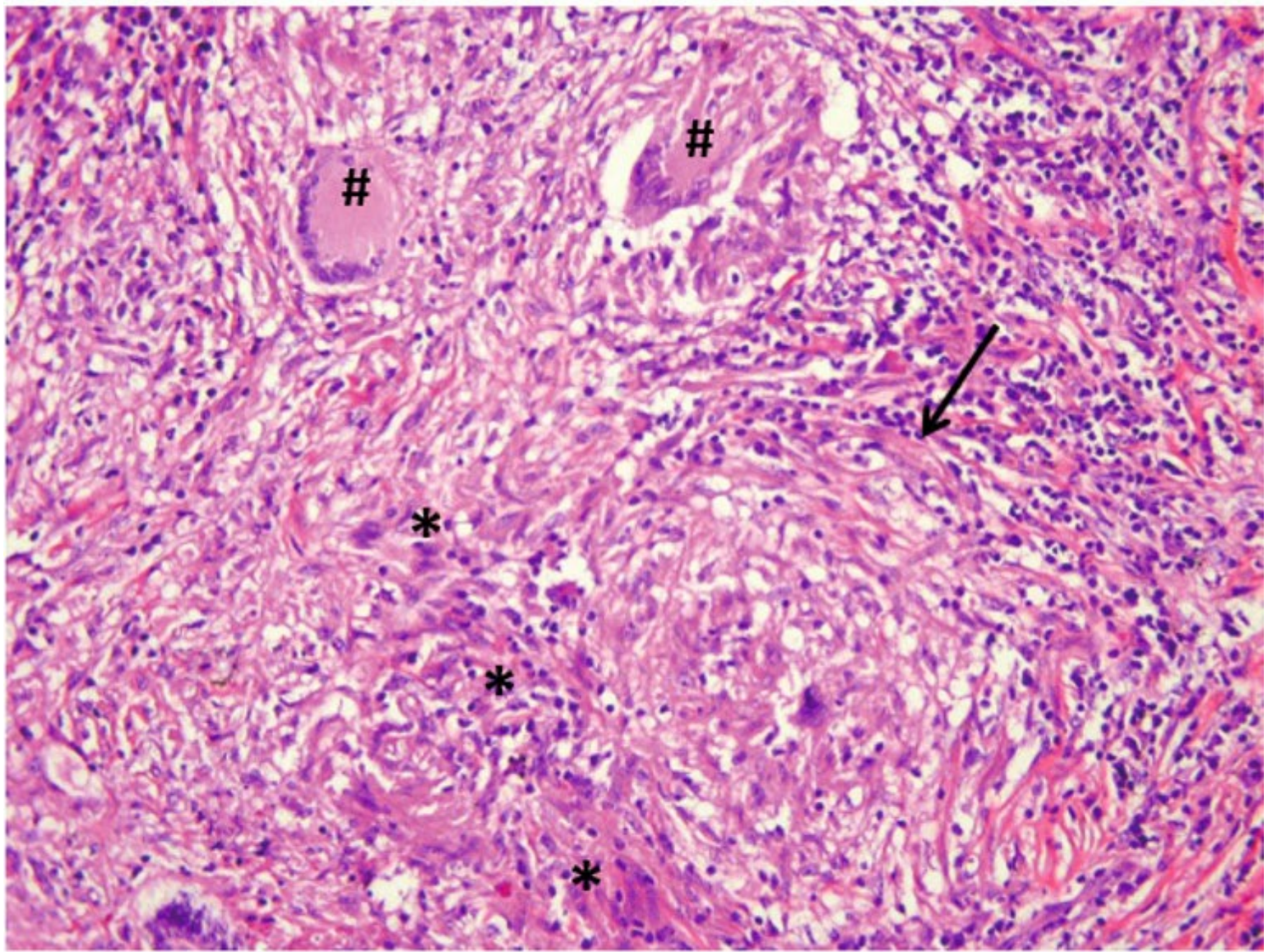


Figure 03.34. Lésion tuberculeuse folliculaire : follicule (flèche), cellules géantes (#) et cellules épithélioïdes (*).

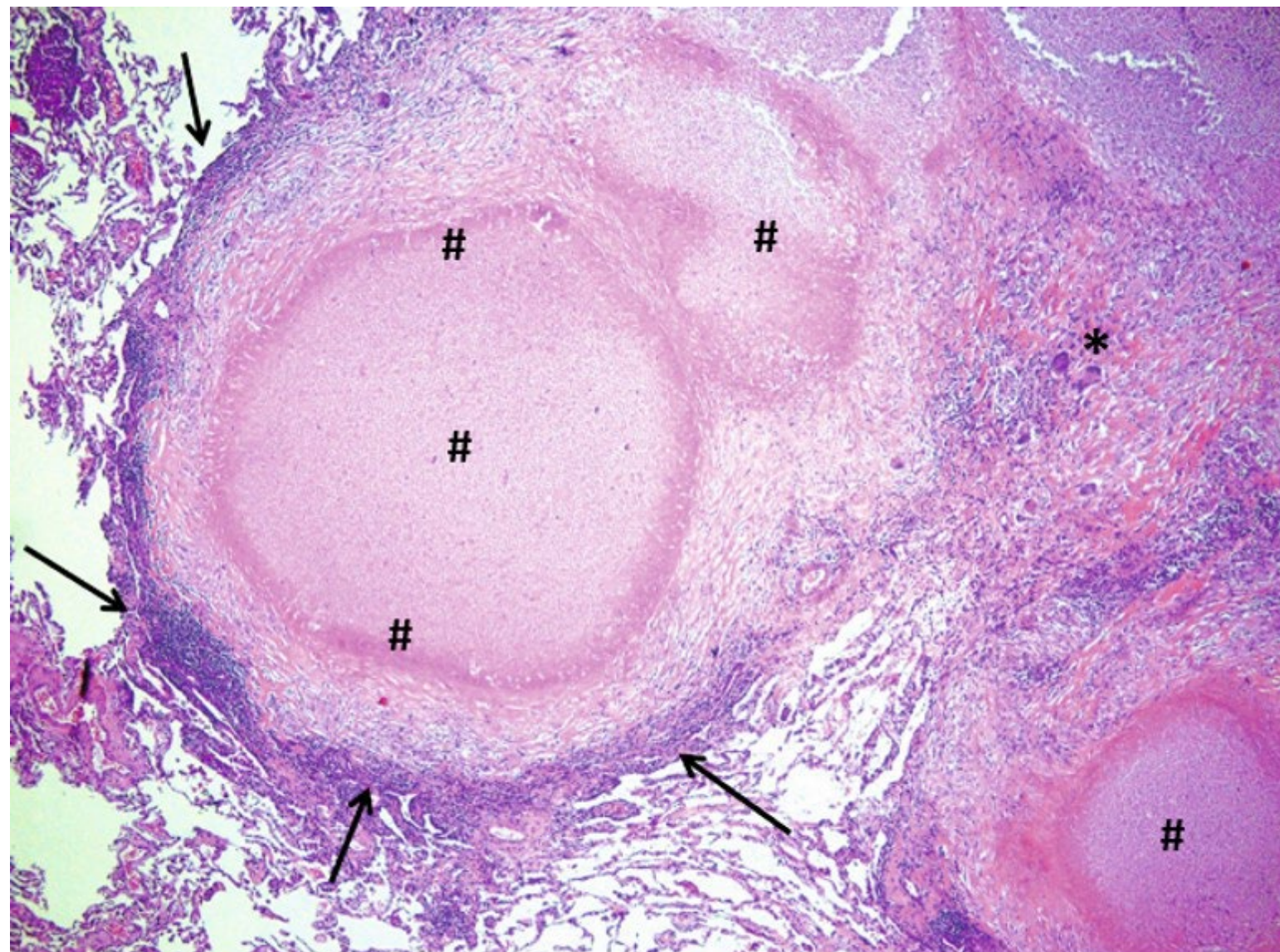


Figure 03.35. Lésions tuberculeuses caséo-folliculaires : caséum (#), cellules géantes (*) et couronne périphérique de lymphocytes (flèches).

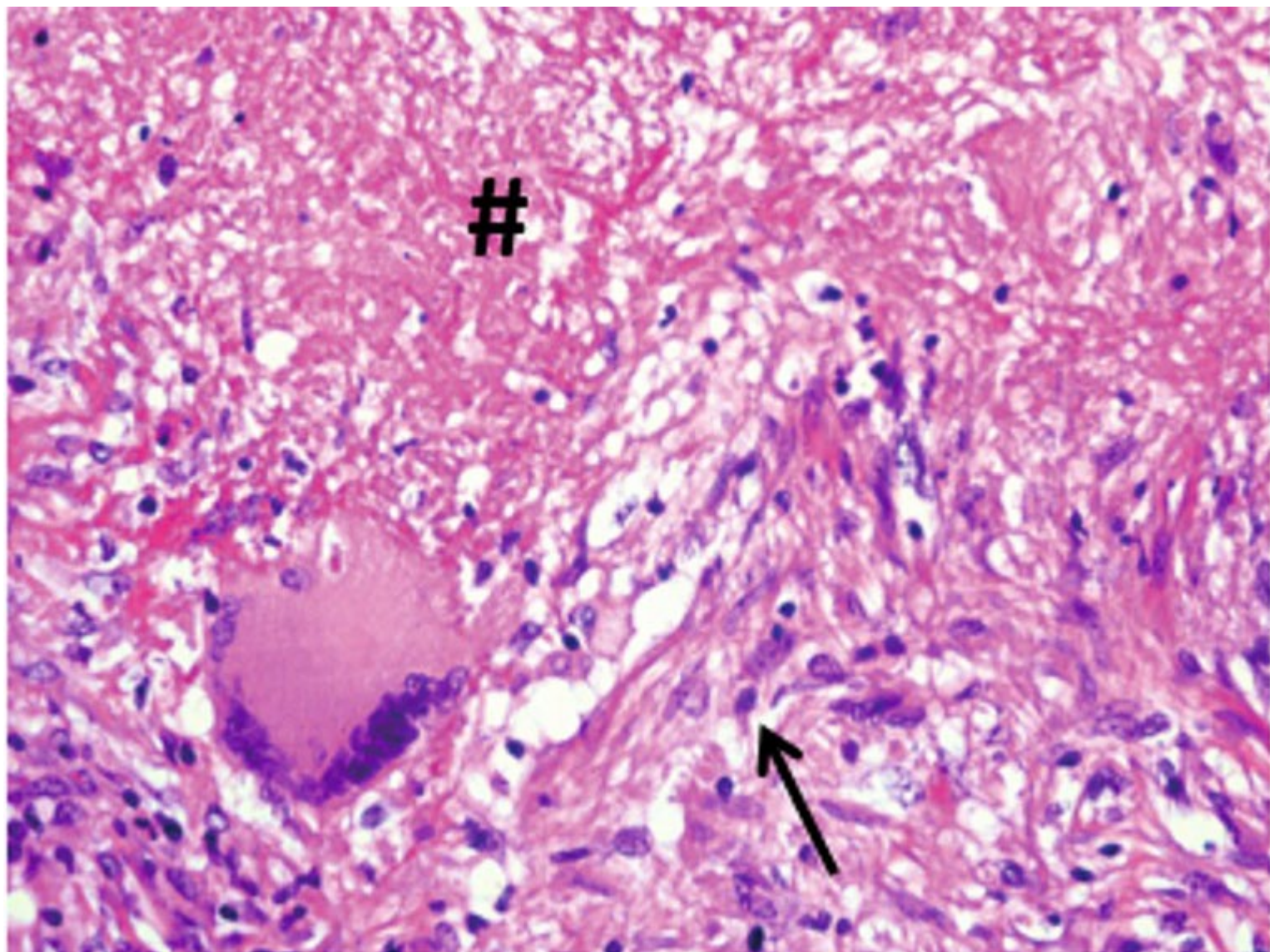


Figure 03.36. Caséum (#), cellules épithélioïdes (flèche) – les éléments constitutifs de la lésion caséo-folliculaire (détails de la figure 03.35).

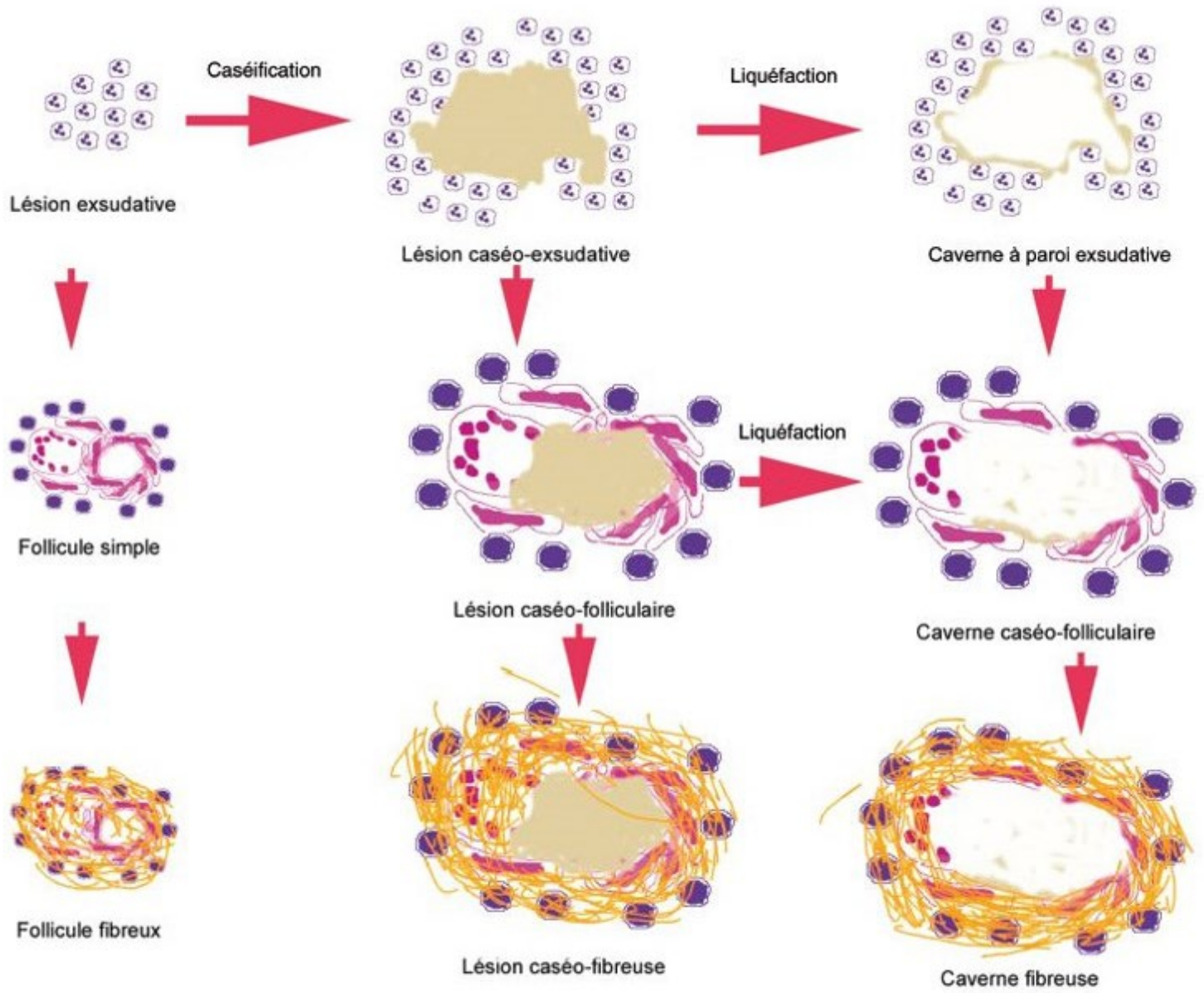


Schéma 03.02. Évolution des lésions tuberculeuses

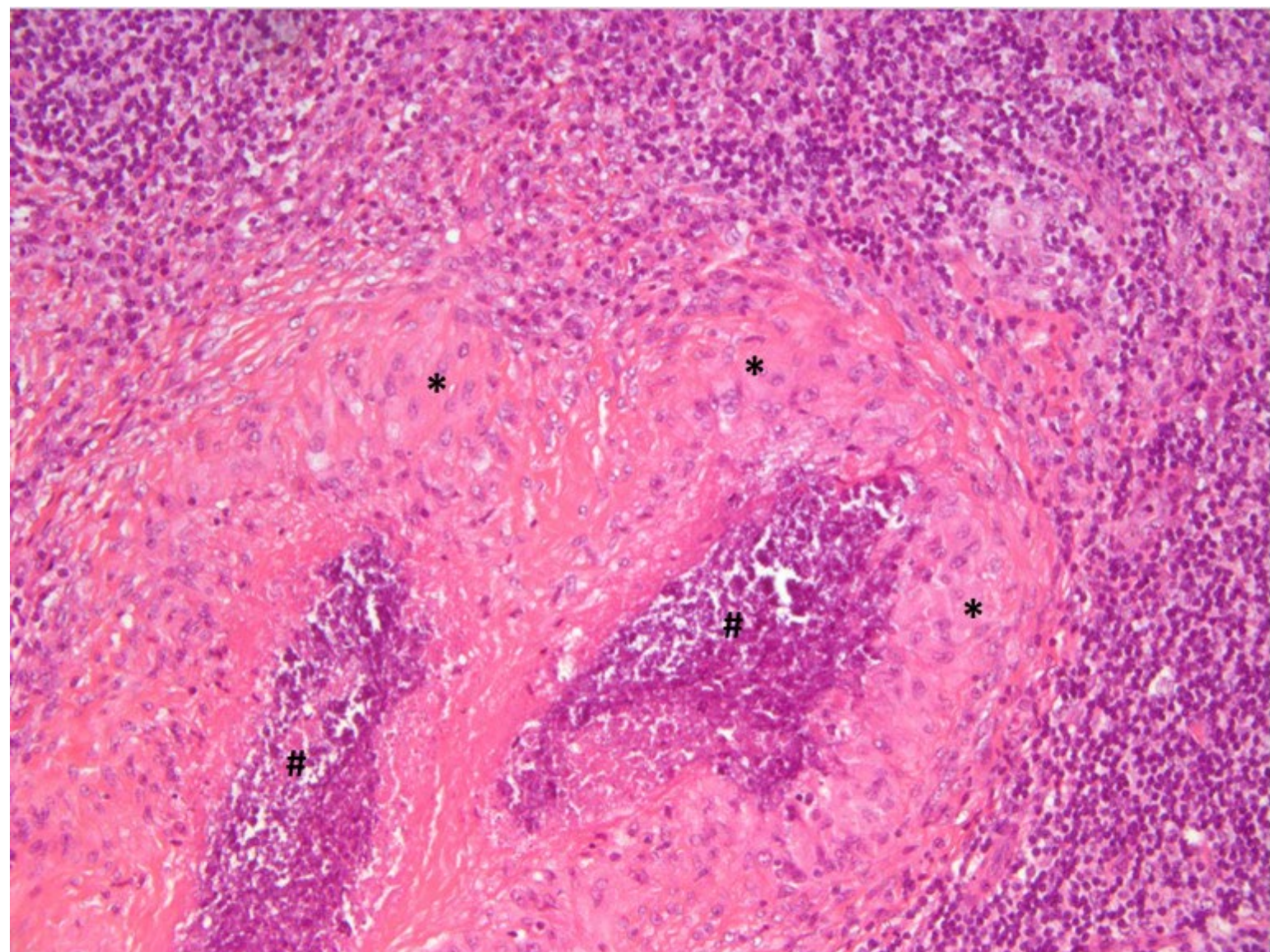


Figure 03.37. Maladie des griffures de chat : ganglion lymphatique comportant des foyers nécrotiques (#) cernés par une réaction granulomateuse faite de cellules épithéloïdes (*).

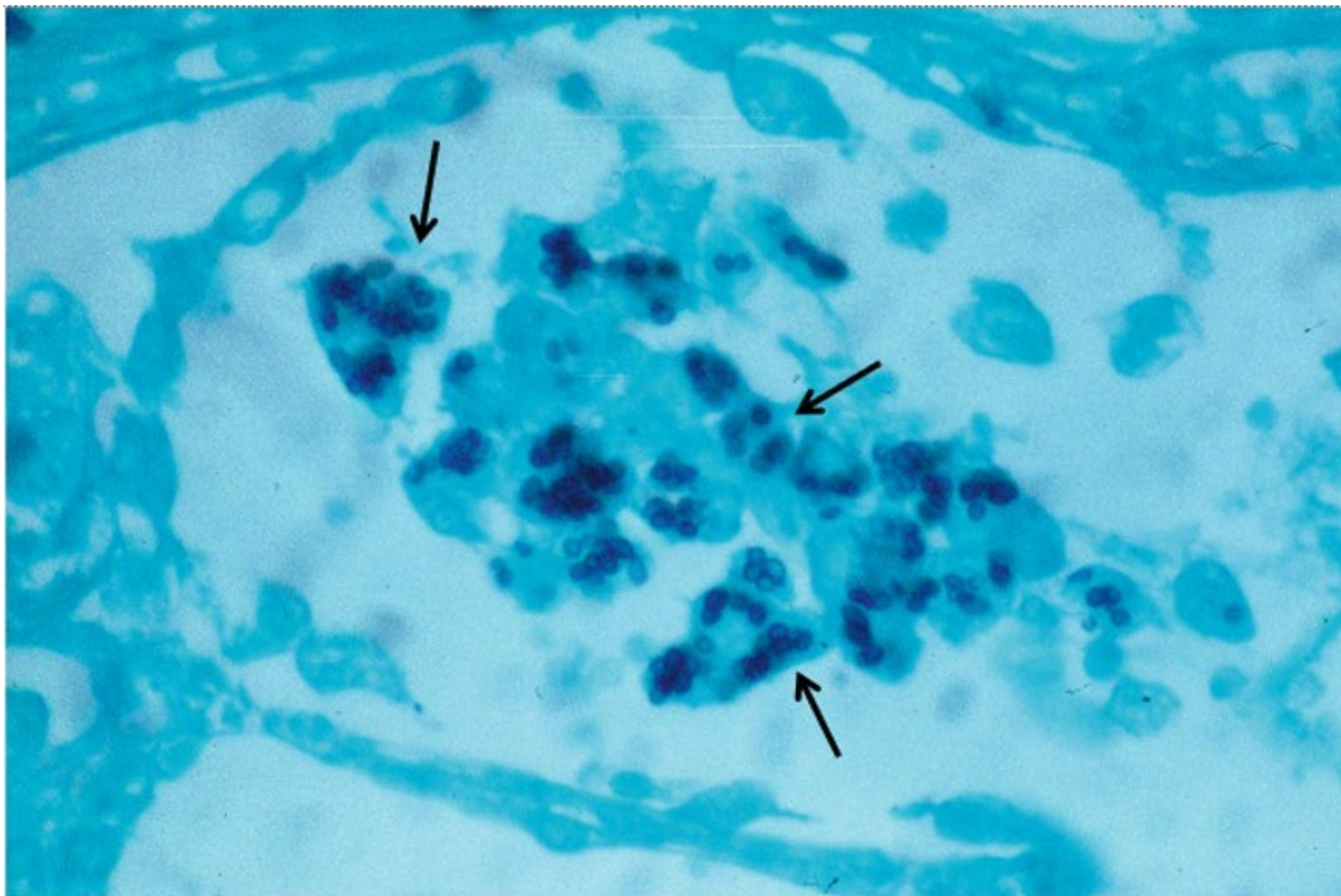


Figure 03.38. Mise en évidence des levures par la coloration argentique de Gomori – Grocott (flèches).

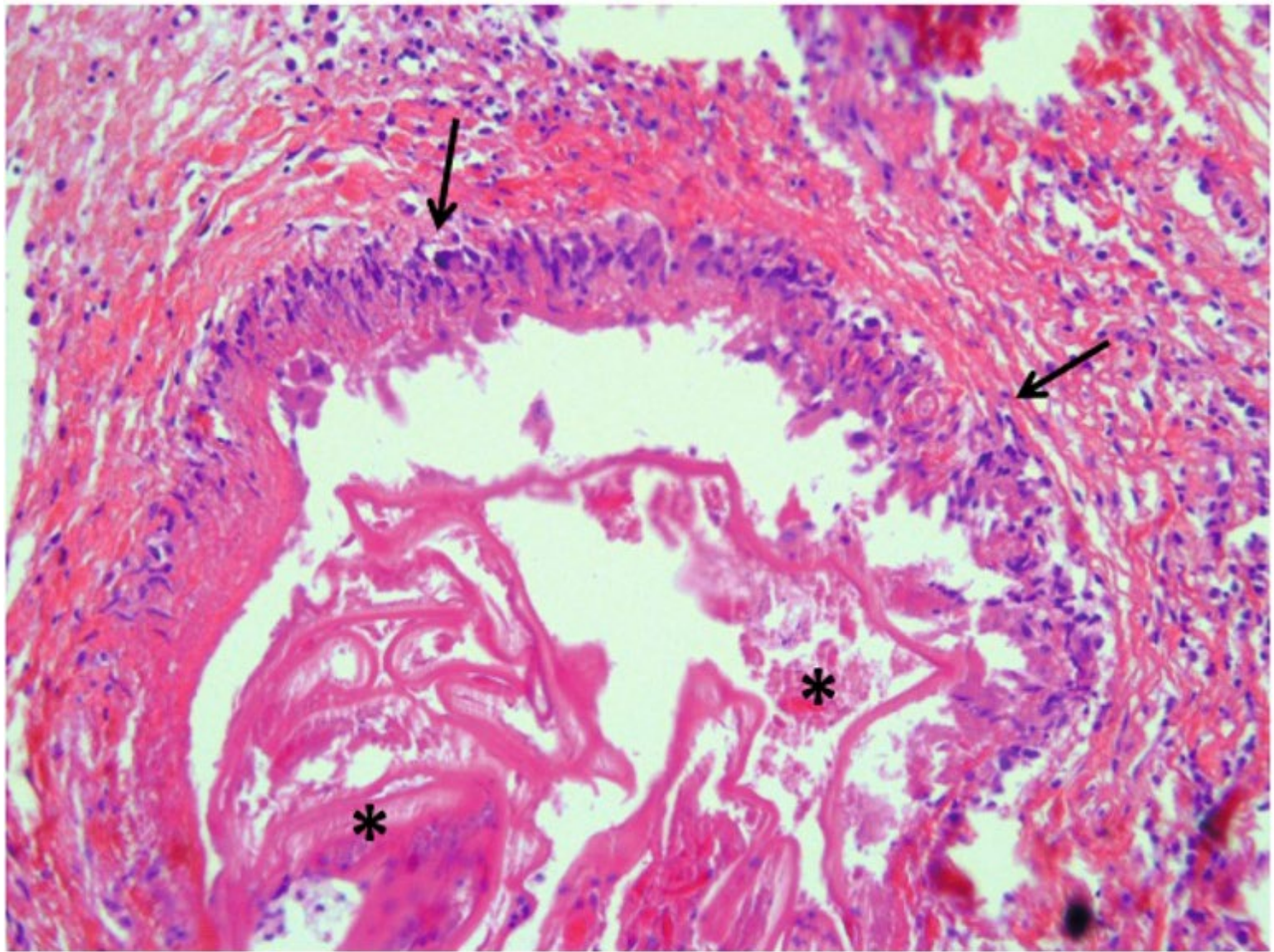


Figure 03.39. Échinococcose alvéolaire : réaction folliculaire (flèches) au contact du matériel parasitaire (*).

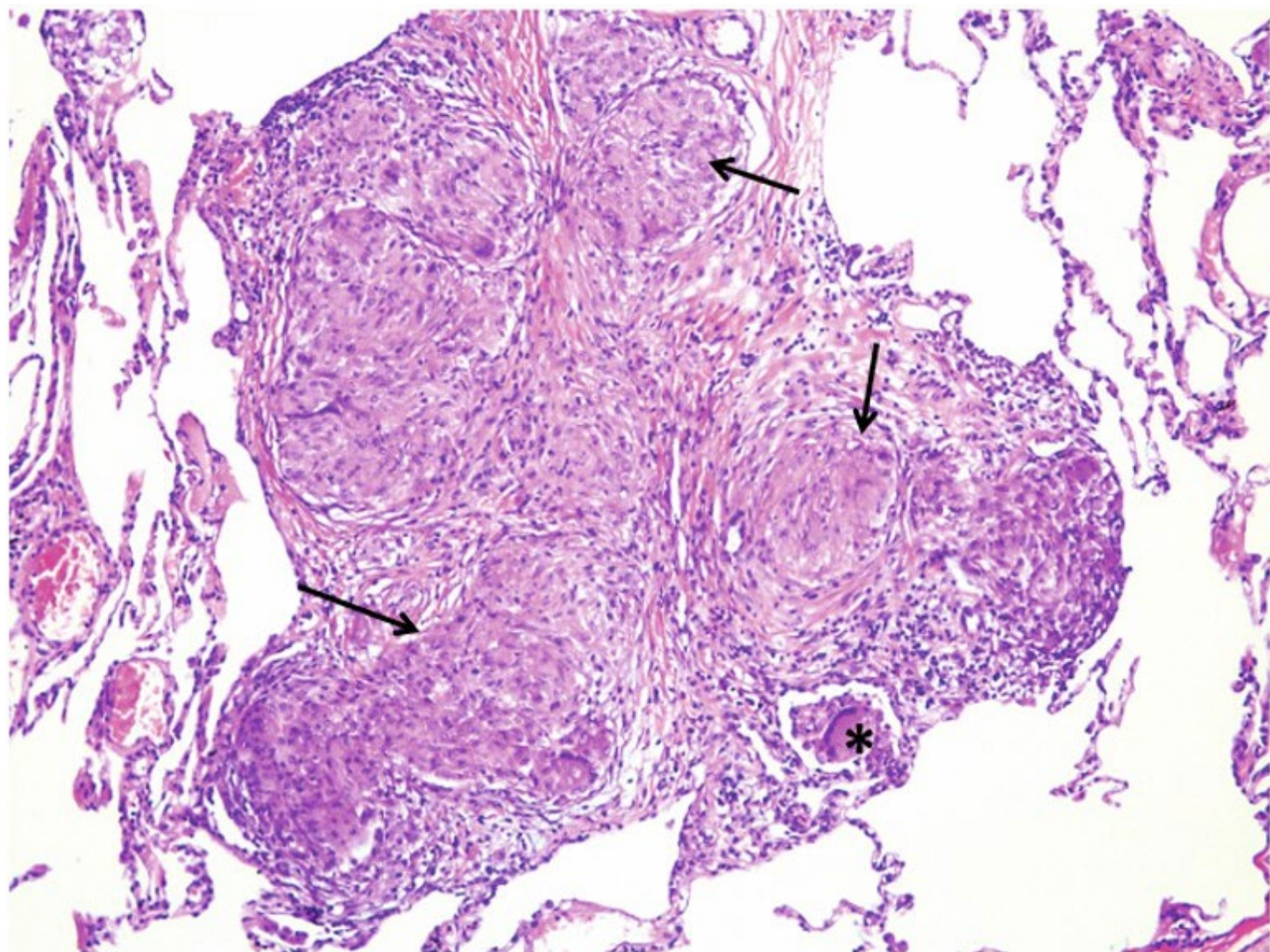


Figure 03.40. Sarcoïdose pulmonaire : nombreux granulomes bien formés constitués de cellules épithélioïdes (flèches) et cellules géantes (*).

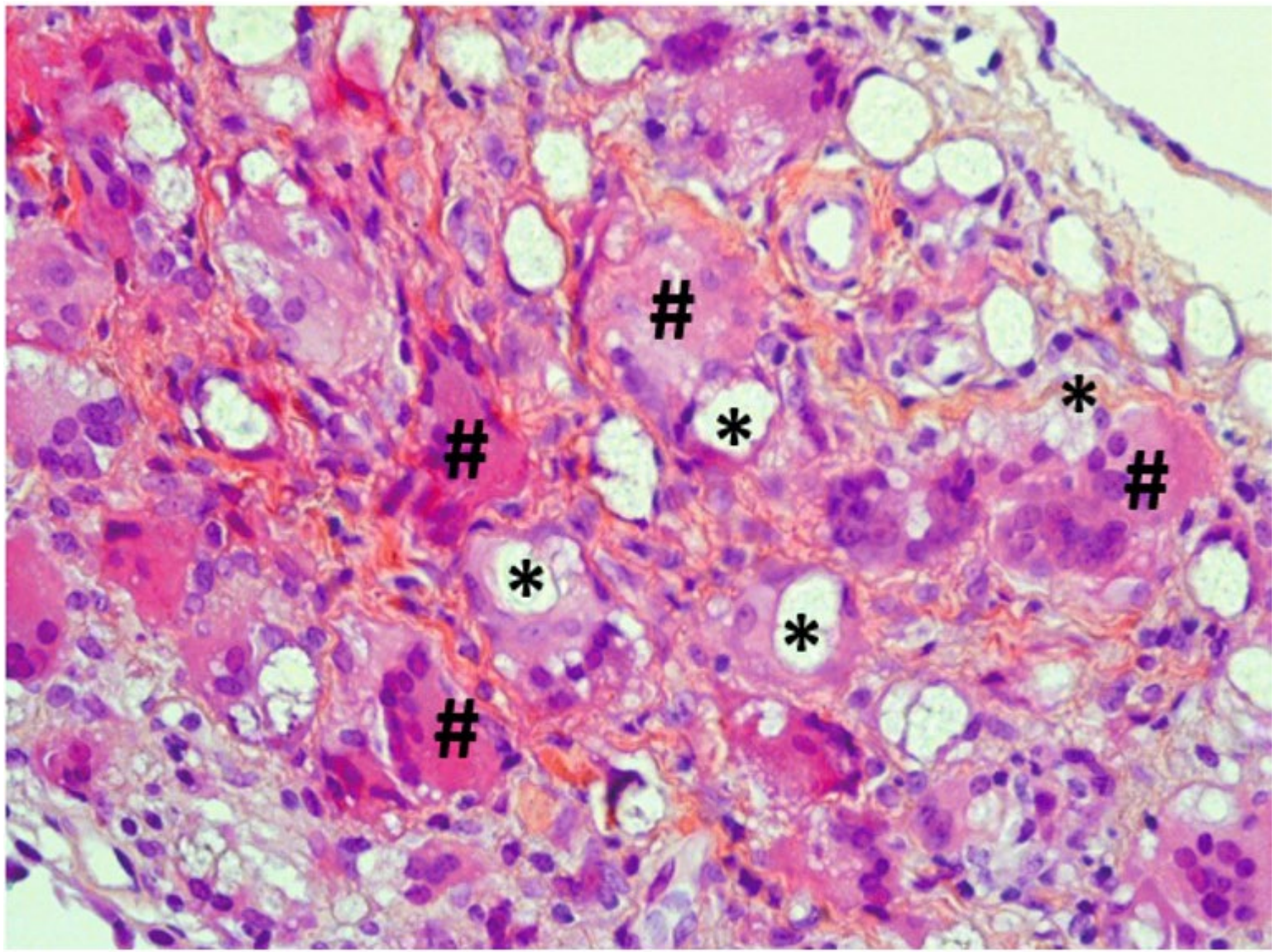


Figure 03.41. Inflammation résorptive macrophagique (#) au contact de silicone issu d'une prothèse de silicone rompue (*).

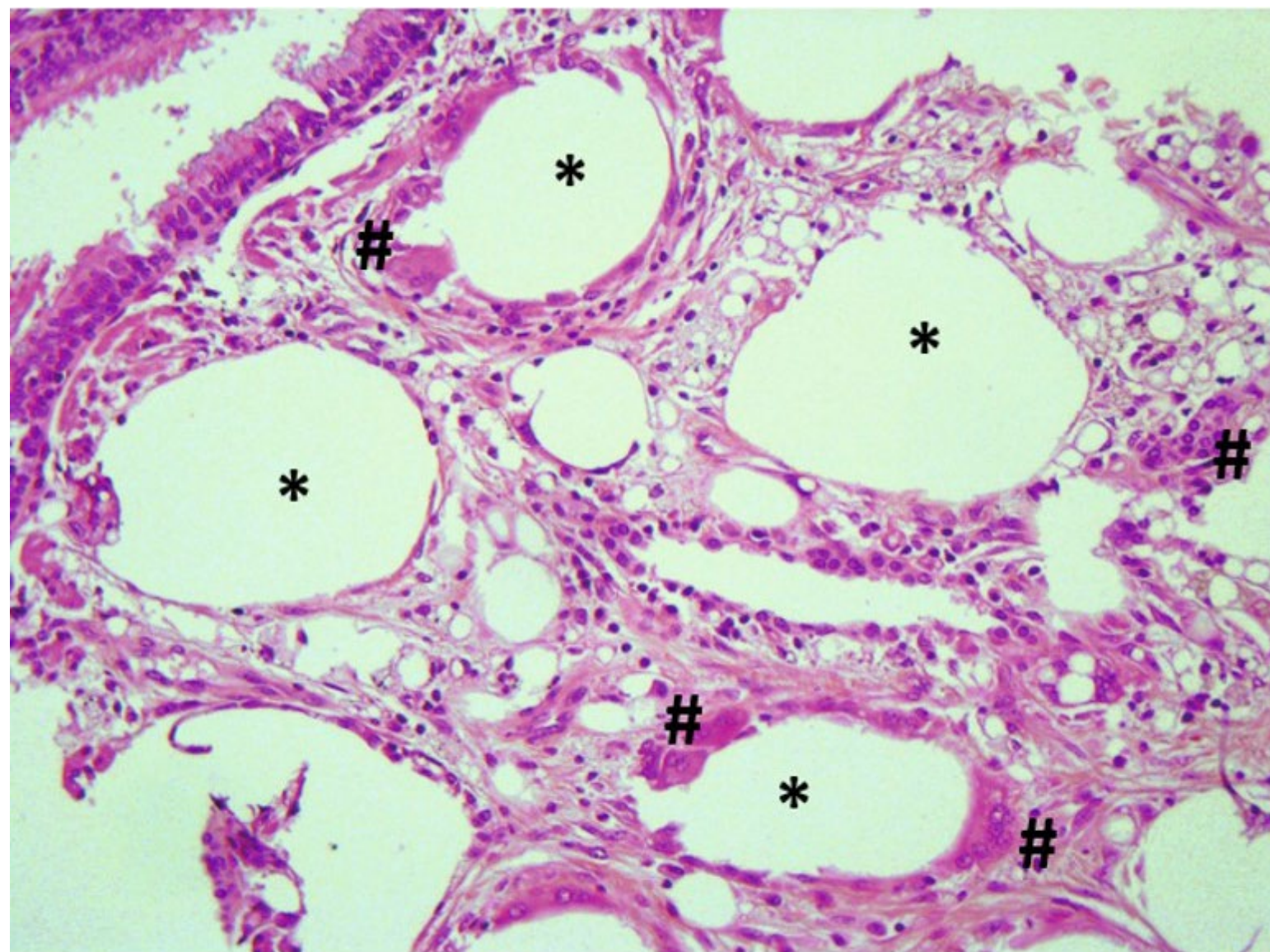


Figure 03.42. Pneumopathie lipidique : cellules géantes plurinucléées (#) au contact de vacuoles grassieuses (*) inhalées, dans les alvéoles pulmonaires.

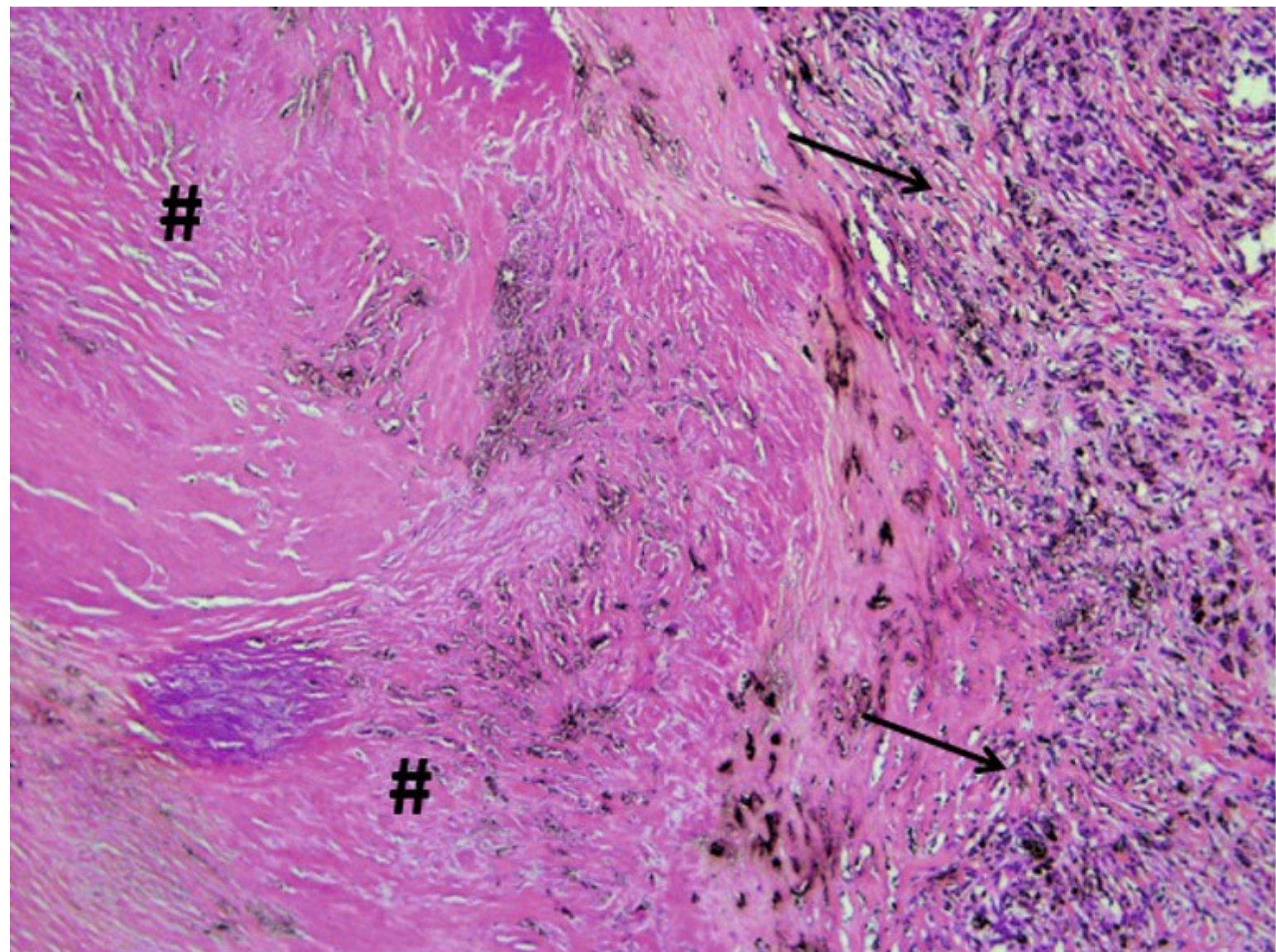


Figure 03.43. Nodule silicotique : centre constitué de fibrose (#), macrophages pigmentés en périphérie (flèches).

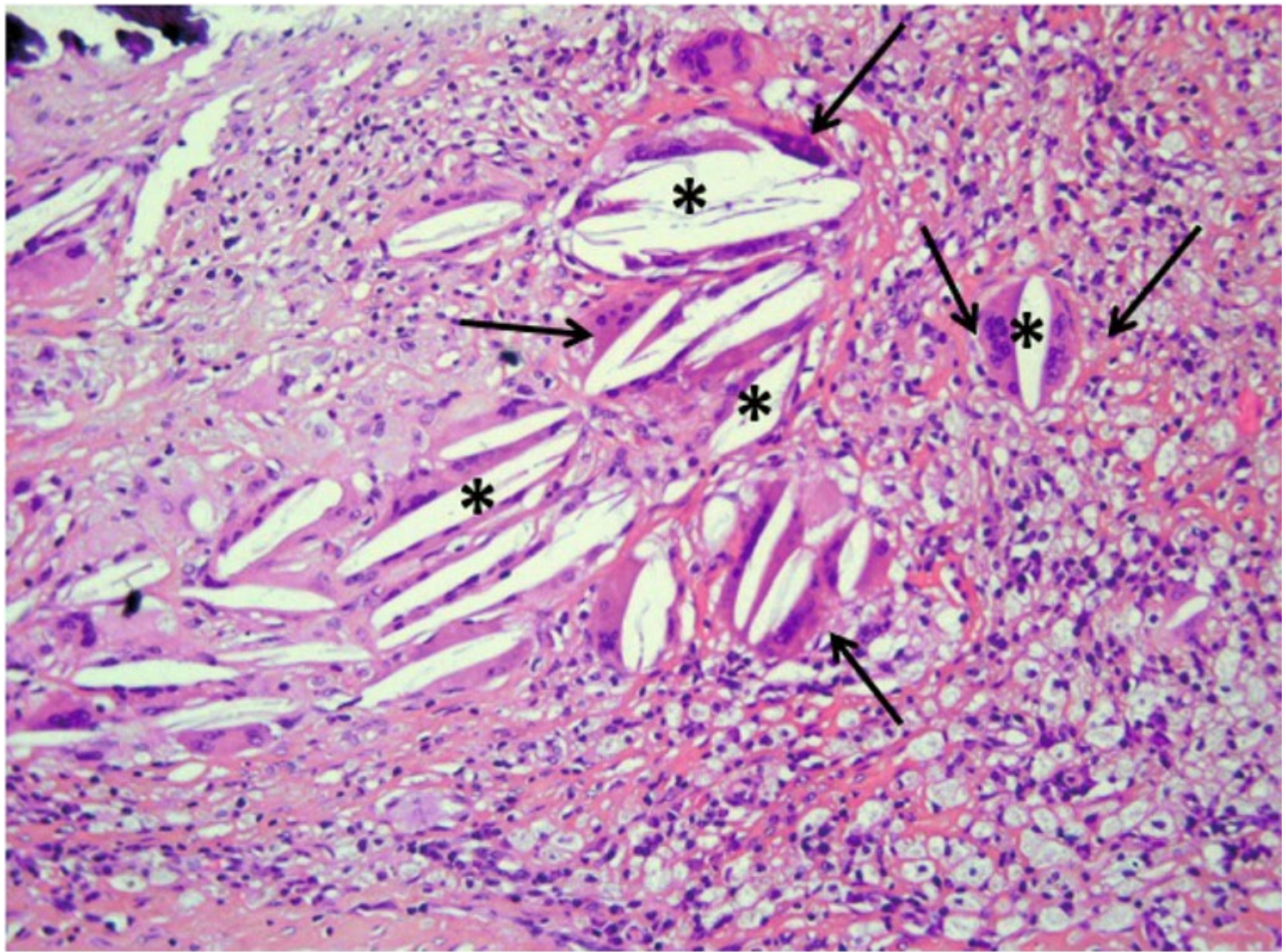


Figure 03.44. Granulome cholestérolique : macrophages et cellules géantes (flèches) au contact d'empreintes de cristaux de cholestérol (*) au sein d'un foyer de nécrose.

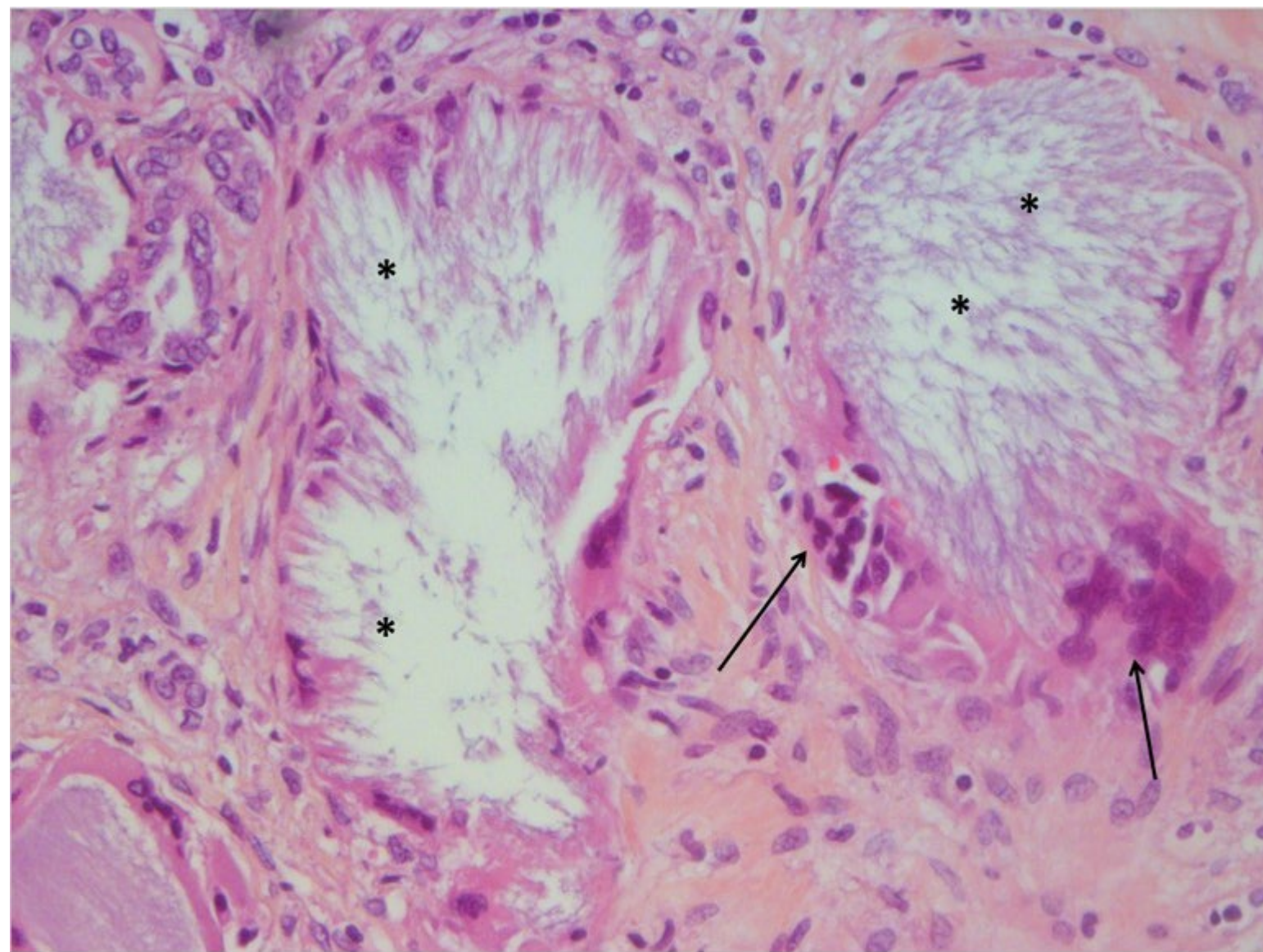


Figure 03.45. Tophus goutteux : accumulation de macrophages et de cellules géantes (flèches) en périphérie des dépôts d'urate de sodium (*).

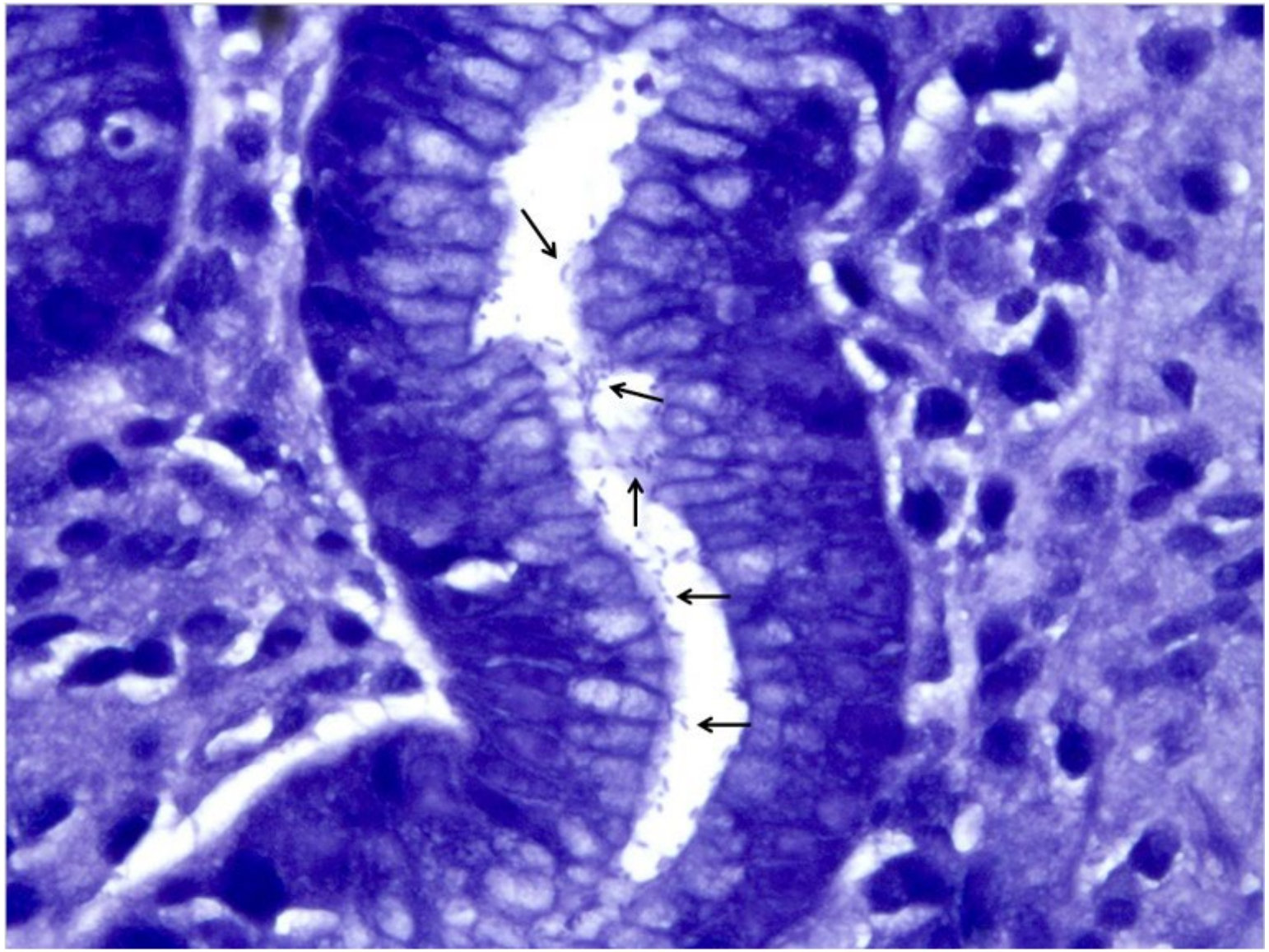


Figure 03.46. Gastrite active : inflammation du chorion, distorsions architecturales et présence d'*Helicobacter pylori* (flèches) dans la lumière des cryptes gastriques (coloration du Giemsa lent).

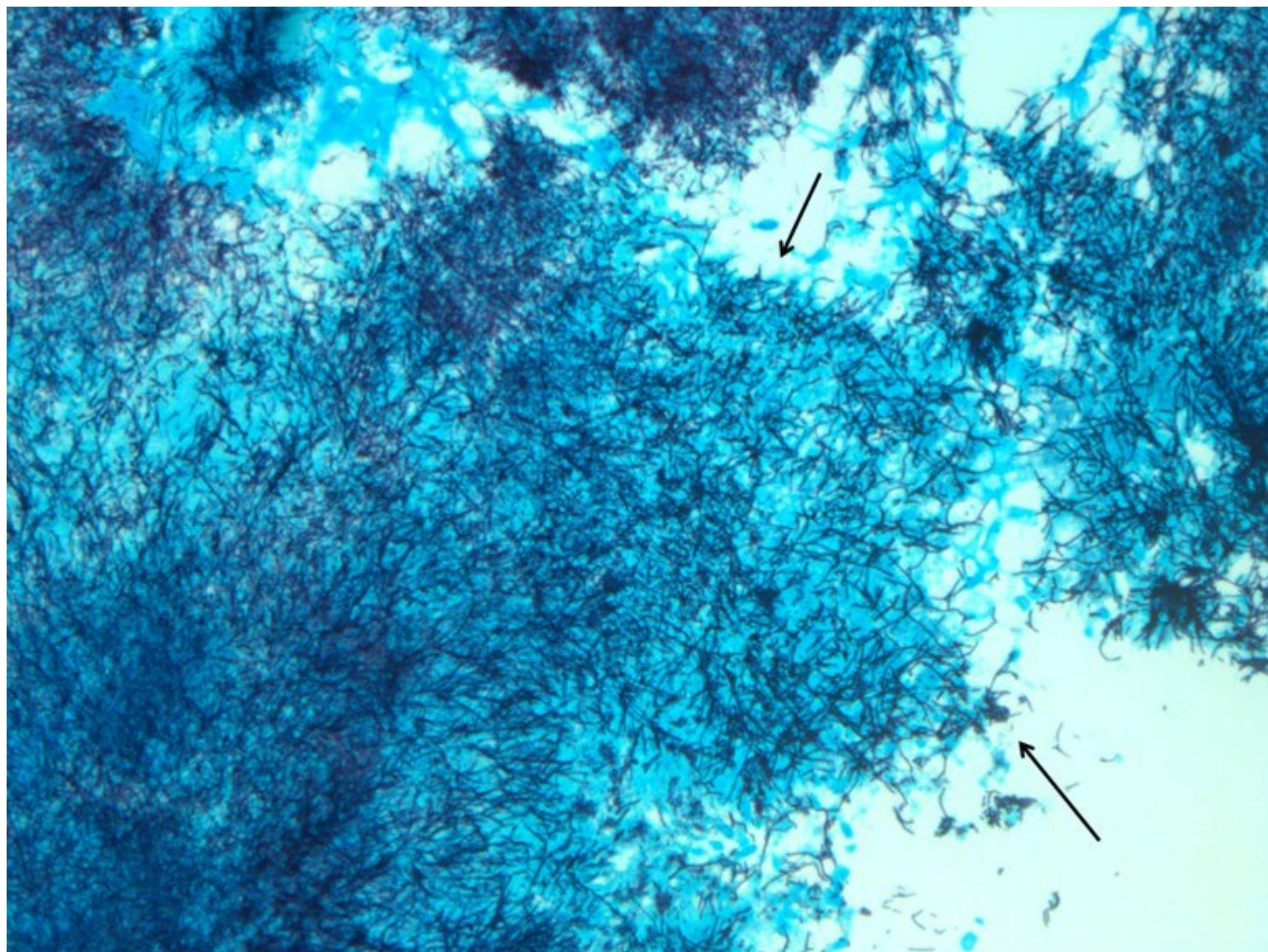


Figure 03.47. Actinomycose : inflammation constitué de polynucléaires neutrophiles parfois altérés au contact de bactéries filamenteuses (flèches) (coloration du Gomori Grocott).

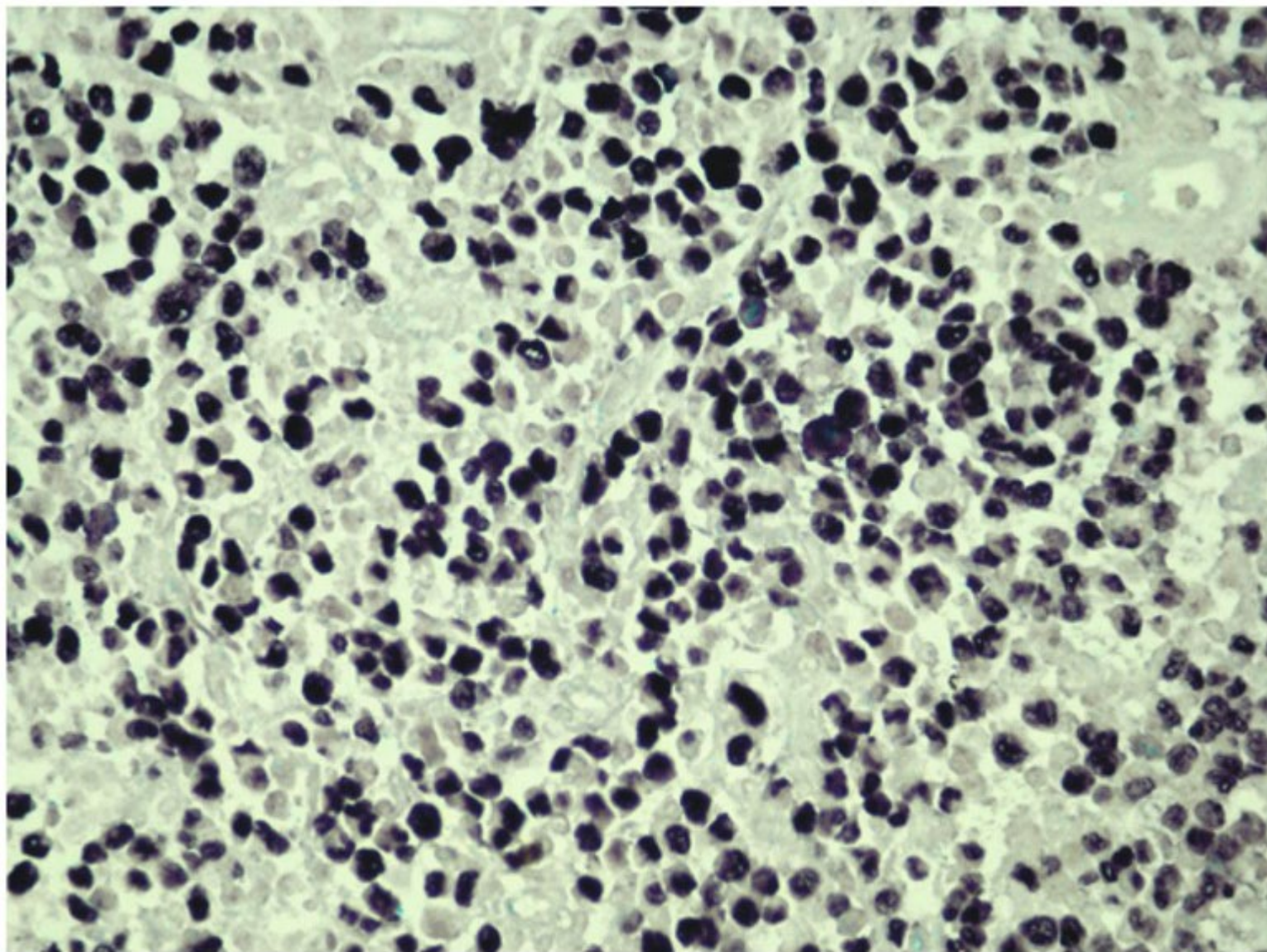


Figure 03.48. Epstein-Barr virus : mise en évidence d'un ARN viral dans les noyaux des cellules d'un lymphome par hybridation in situ.

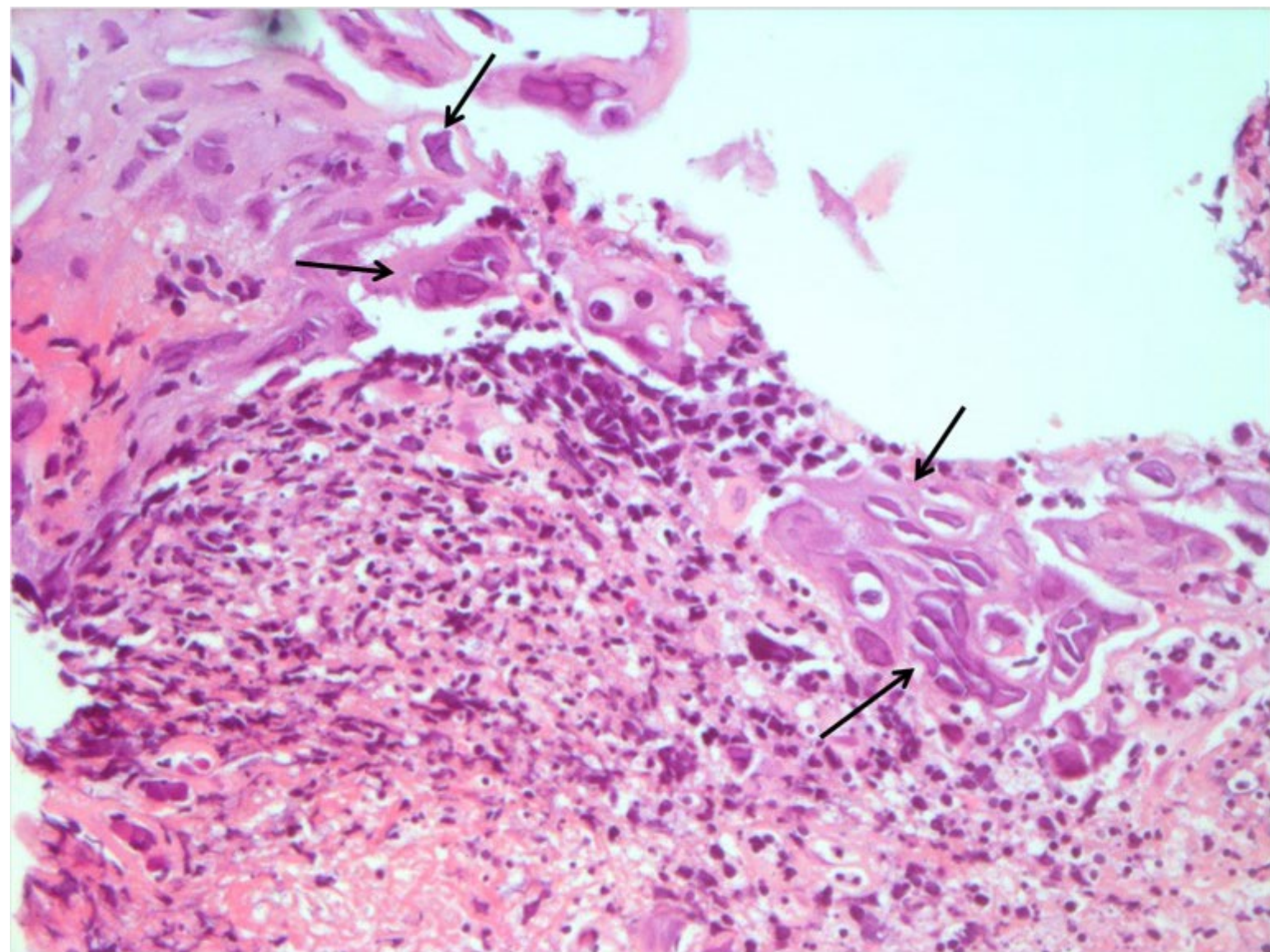


Figure 03.49. Herpes : inclusions intranucléaires dans des kératinocytes (flèches).

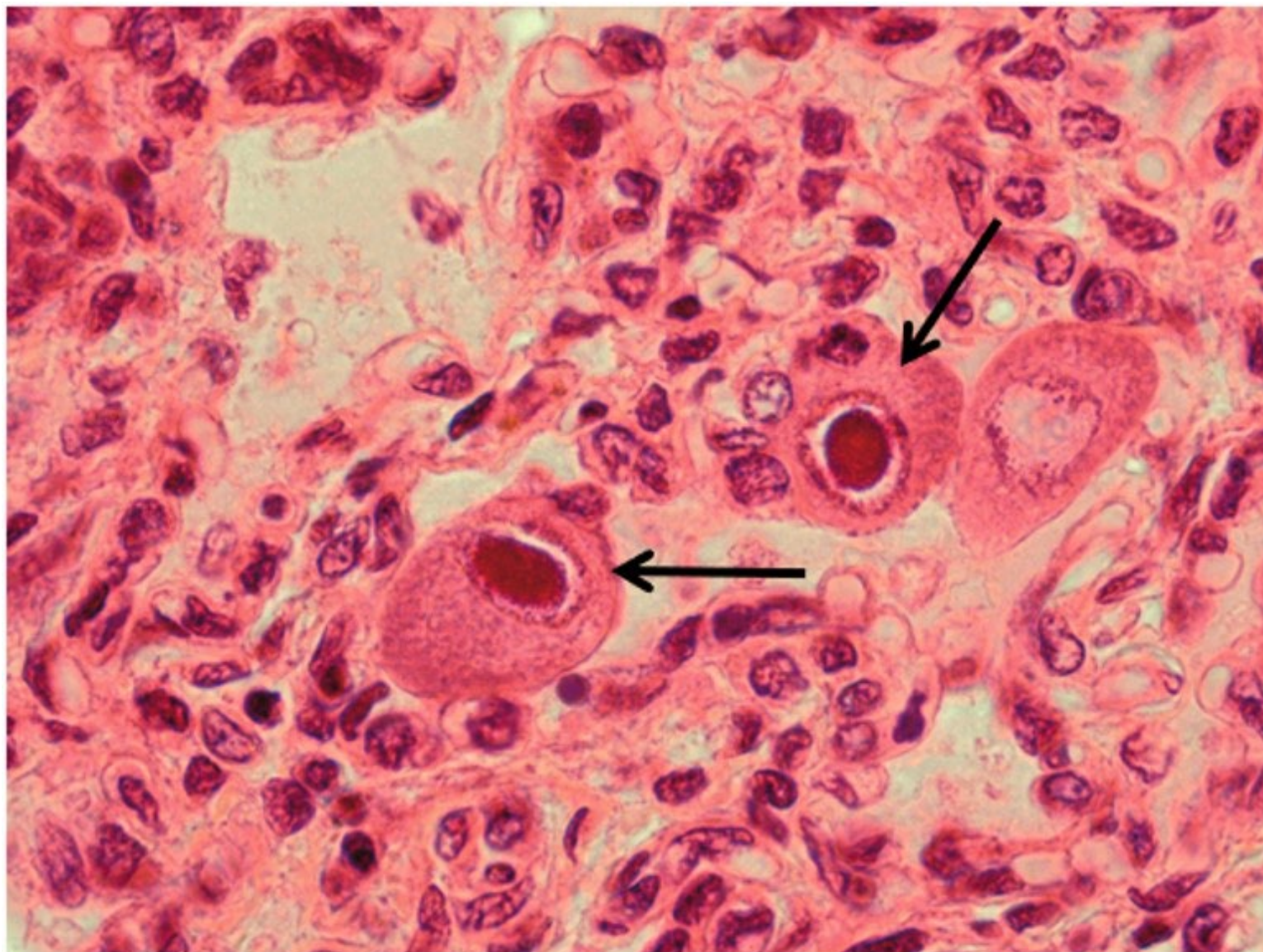


Figure 03.50. Pneumopathie à cytomégalovirus : inclusions intranucléaires dans les pneumocytes (flèches).

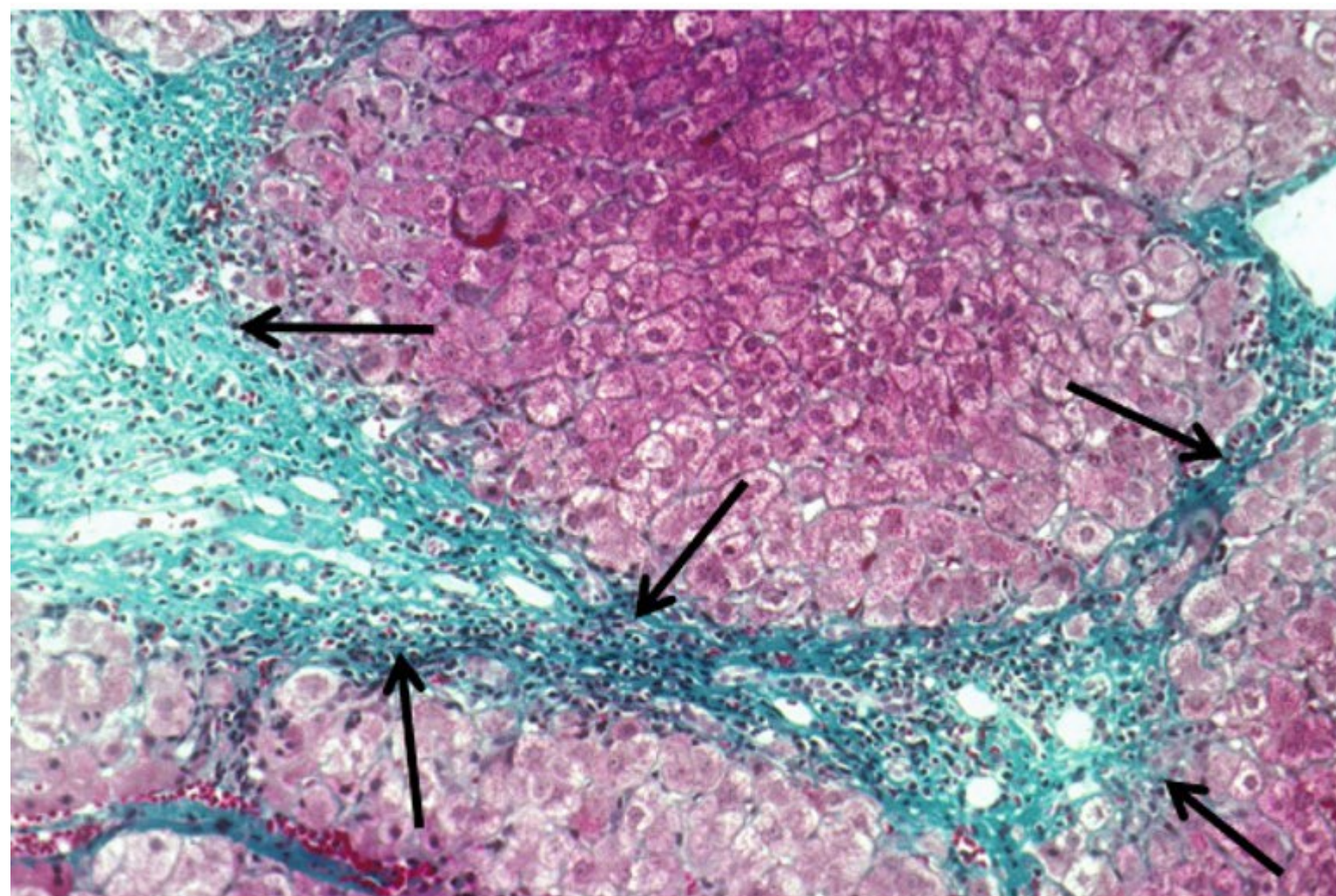


Figure 03.51. Hépatite chronique liée au virus B : fibrose porto-porte et porto-sushépatique (flèches).

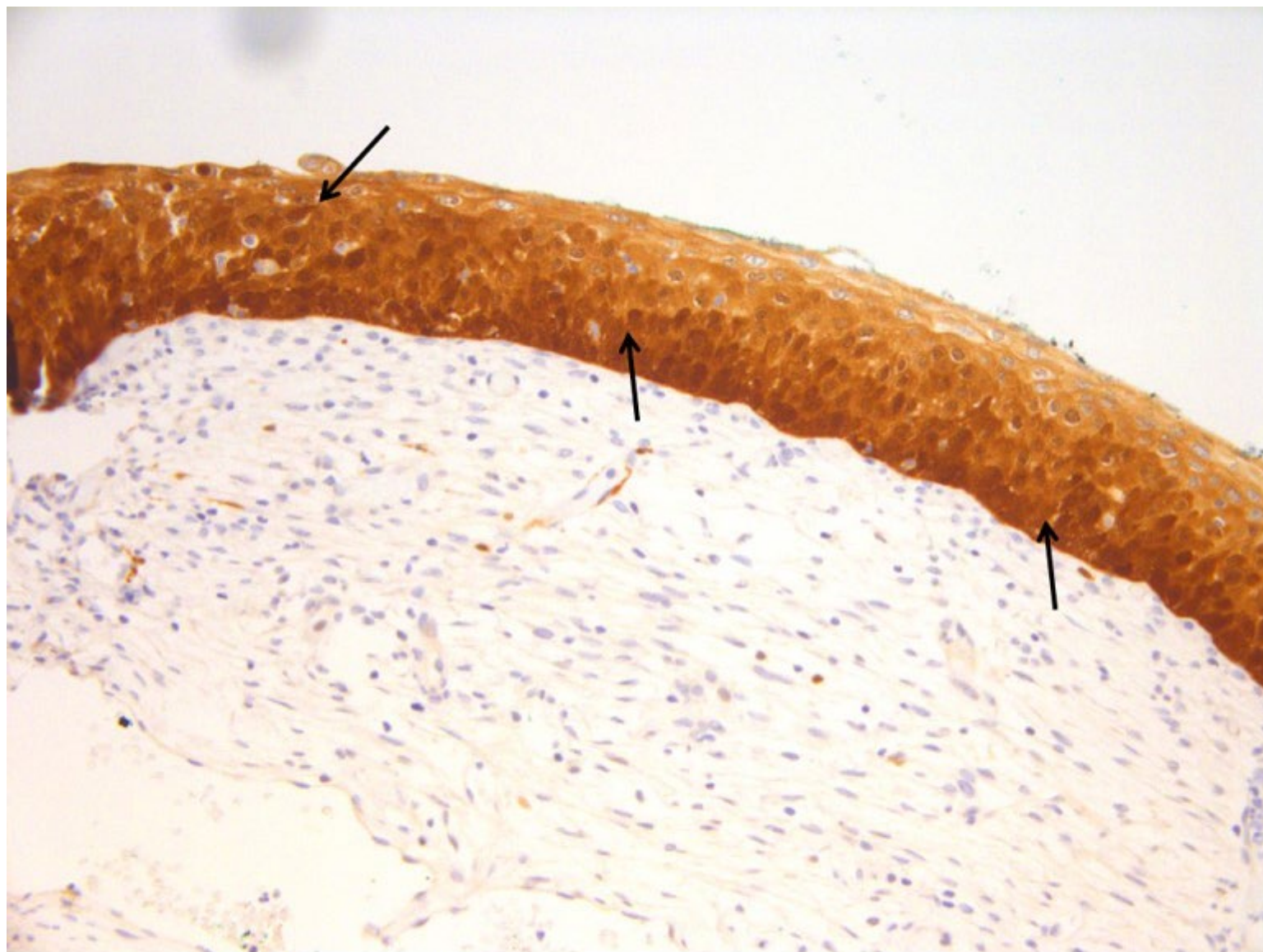


Figure 03.52. Lésion malpighienne intra-épithéliale dysplasique du col de l'utérus liée à HPV : surexpression de P16 des cellules de l'exocol (flèches).

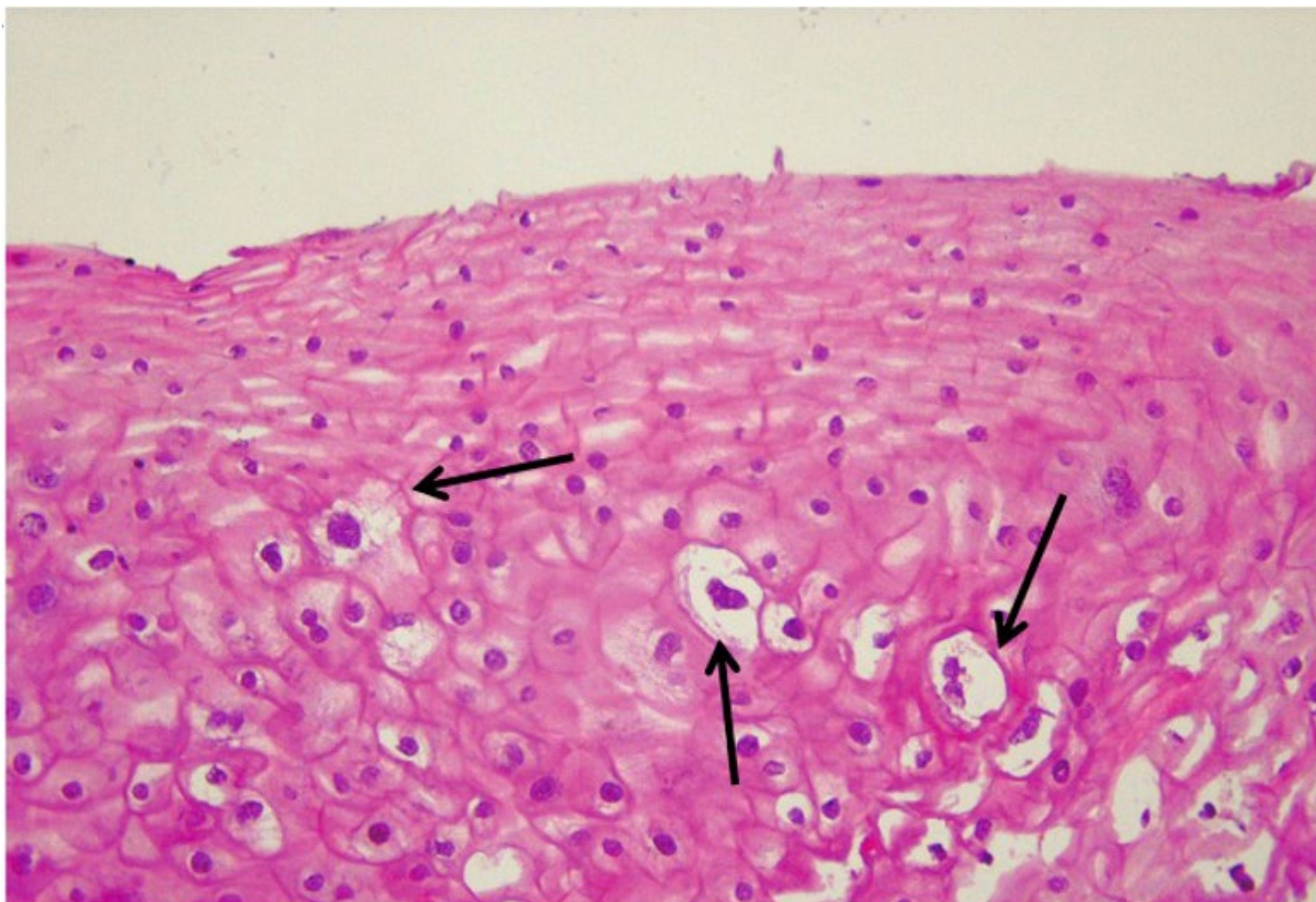


Figure 03.53. Condylome de l'exocol : koilocytes (flèches) dans la partie moyenne du corps muqueux de Malpighi.

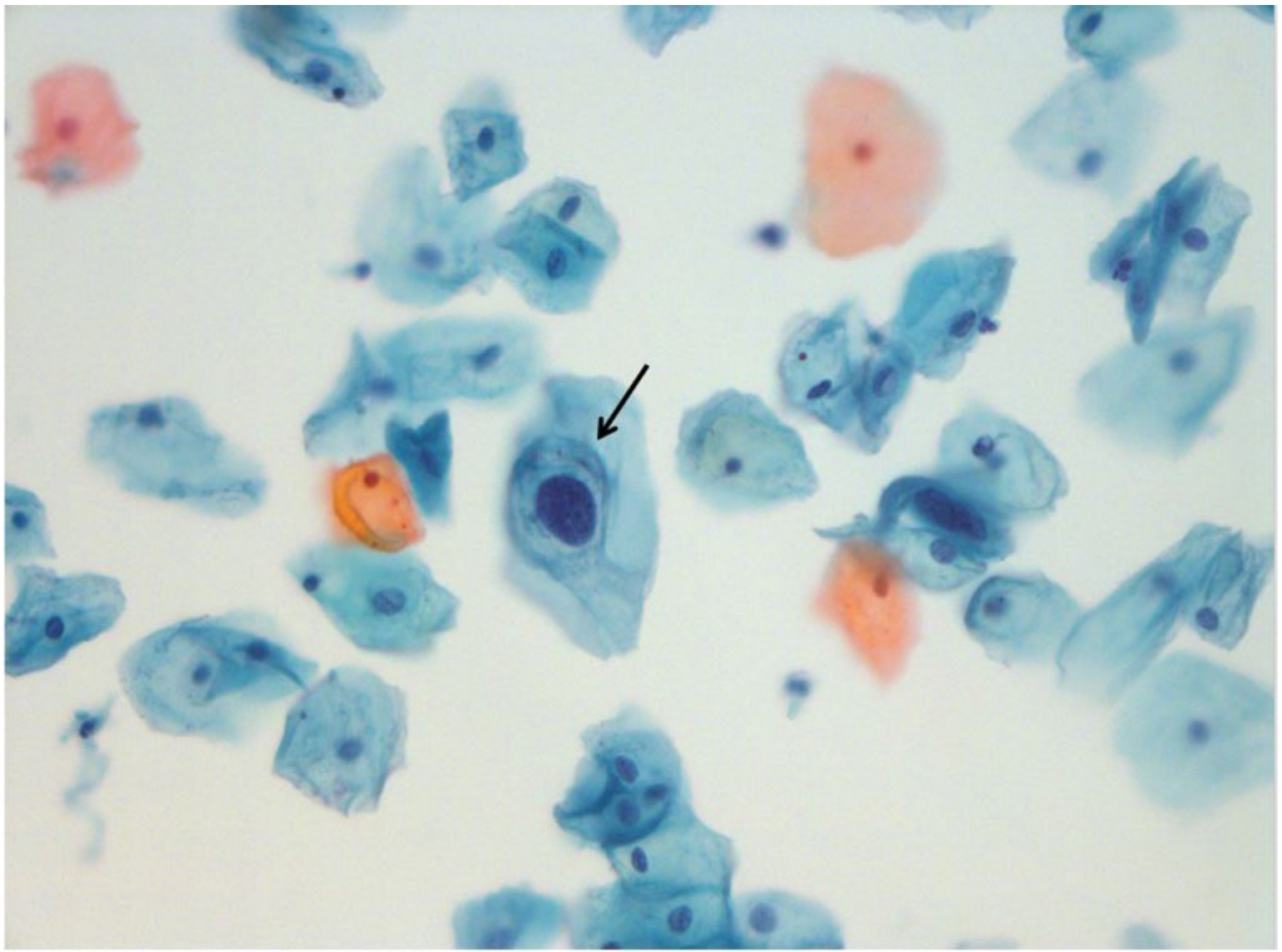


Figure 03.54. Koilocyte (flèche) dans un frottis cervical.

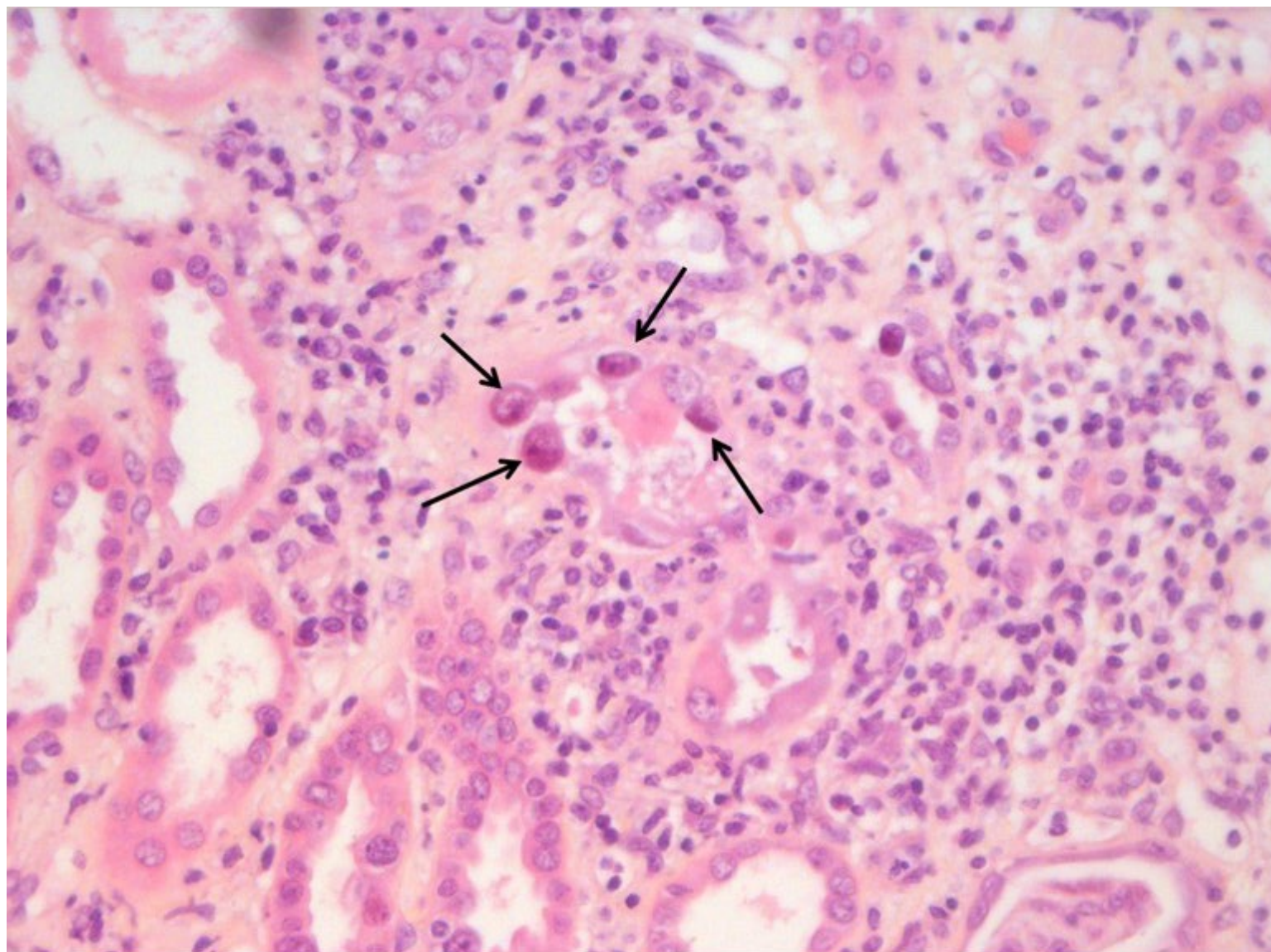


Figure 03.55. Néphropathie à BK virus au cours d'une transplantation rénale : inclusions virales en verre dépoli dans les noyaux des cellules tubulaires (flèches).

<p>Maladies auto-immunes systémiques</p> <p>Lupus systémique Syndrome de Gougerot-Sjögren Syndrome de Reiter Polyarthrite rhumatoïde Sclérodémie systémique Polymyosite, dermatomyosite Connectivite mixte Polychondrite atrophiante Vascularites primitives Syndrome des anti-phospholipides</p>	<p>Maladies auto-immunes spécifiques d'organe</p> <p>Glandes endocrines :</p> <ul style="list-style-type: none"> → – Thyroïdites (Basedow, Hashimoto) → – Diabète de type I → – Maladie d'Addison (surrénales) <p>Foie et tube digestif :</p> <ul style="list-style-type: none"> → – Hépatopathies auto-immunes (cirrhose biliaire primitive, hépatite auto-immune, cholangite sclérosante) → – Maladie cœliaque → – Maladie de Biermer <p>Appareil neuro-musculaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> → – Sclérose en plaques → – Myasthénie → – Neuropathies et encéphalo-myélites auto-immunes <p>Peau :</p> <ul style="list-style-type: none"> → – Maladies bulleuses auto-immunes → – Psoriasis → – Vitiligo <p>Divers :</p> <ul style="list-style-type: none"> → – Purpura thrombopénique immunologique → – Uvéites, rétinites auto-immunes → – Cytopénies auto-immunes → – Stérilités auto-immunes
---	--

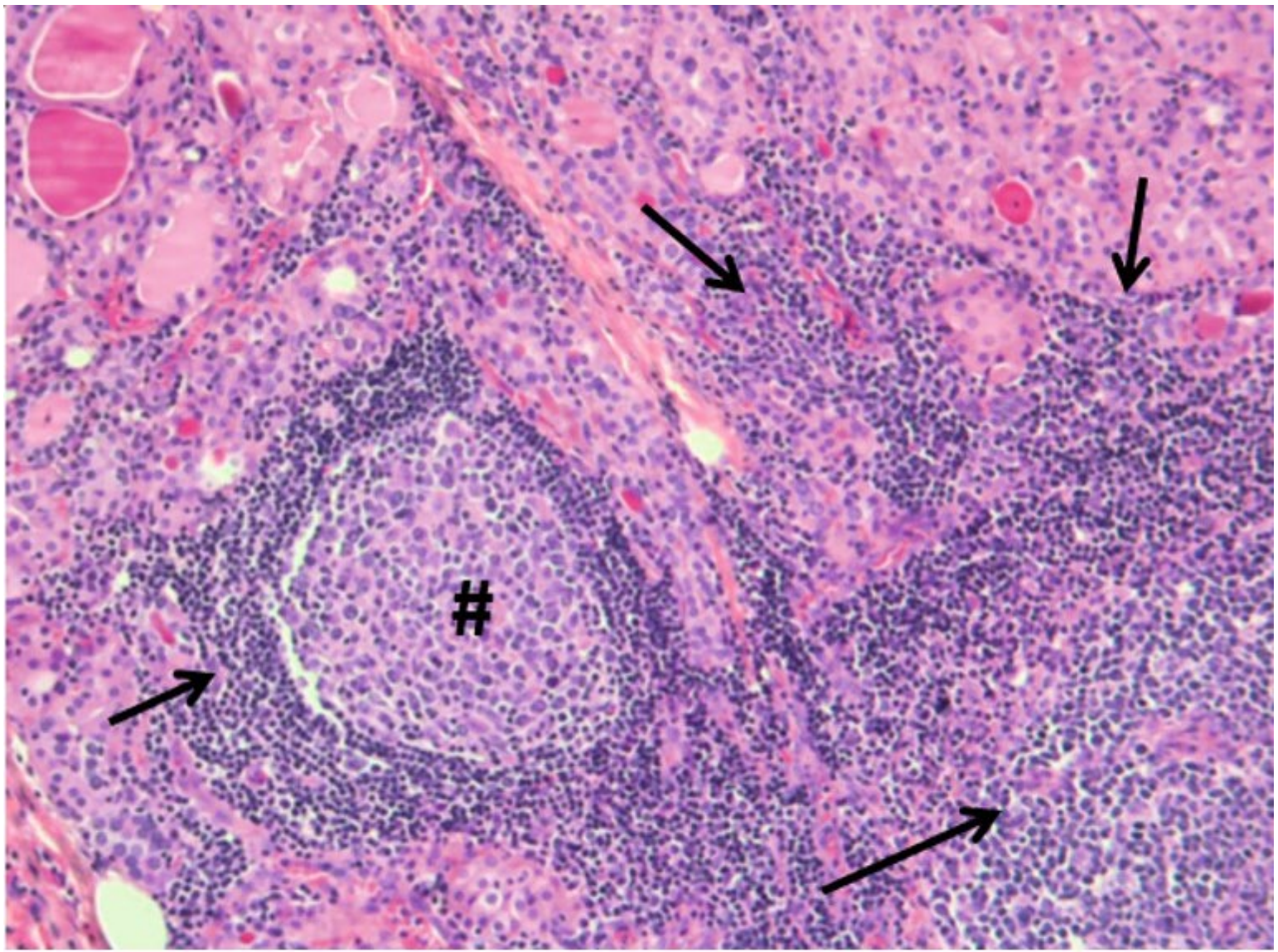


Figure 03.56. Thyroïdite chronique d'Hashimoto. Le tissu thyroïdien est en partie détruit par une inflammation lymphocytaire dense (flèches) avec des centres germinatifs (#).

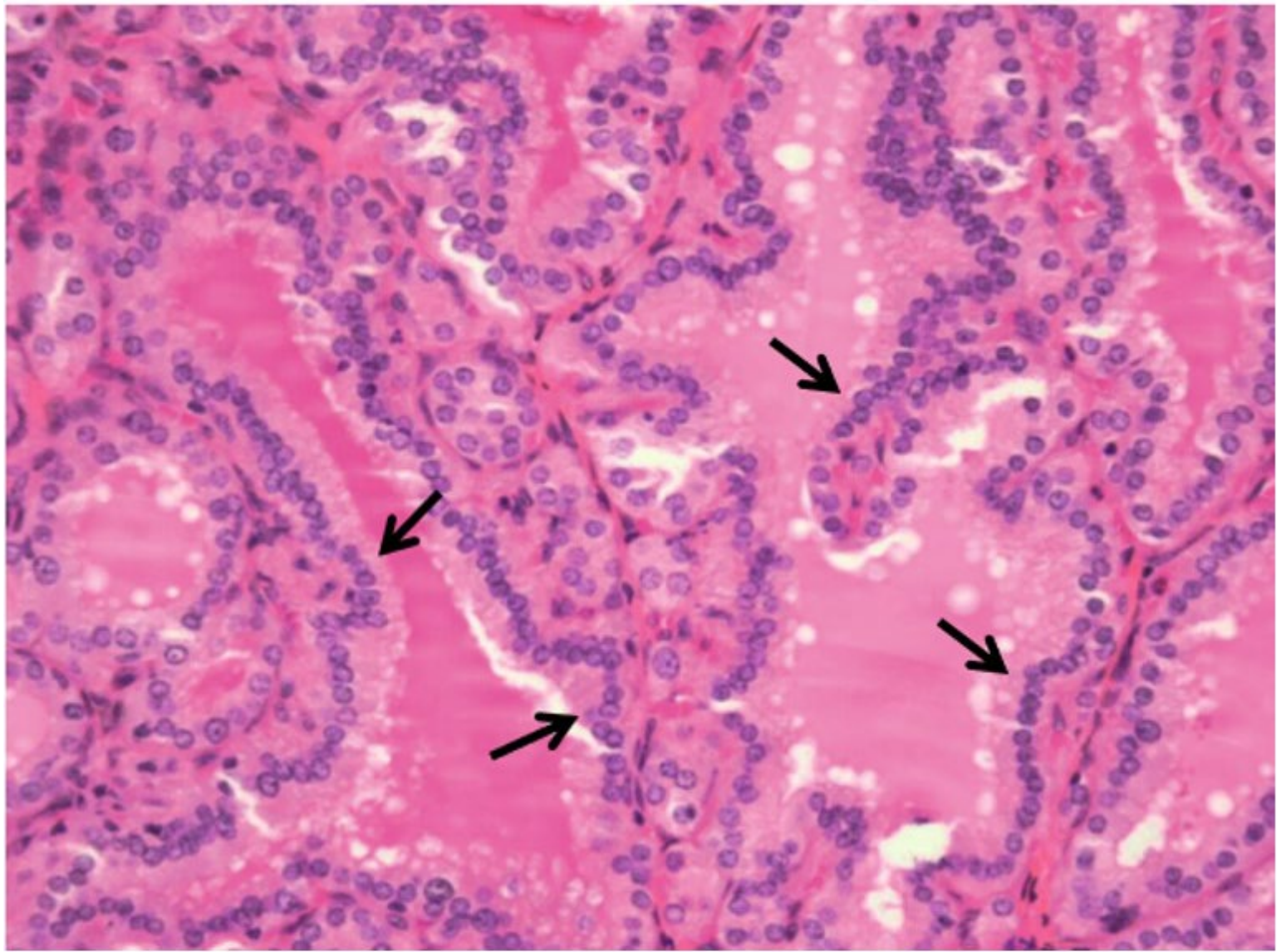


Figure 03.57. Maladie de Basedow. Hyperplasie du revêtement épithélial des vésicules thyroïdiennes (flèches).

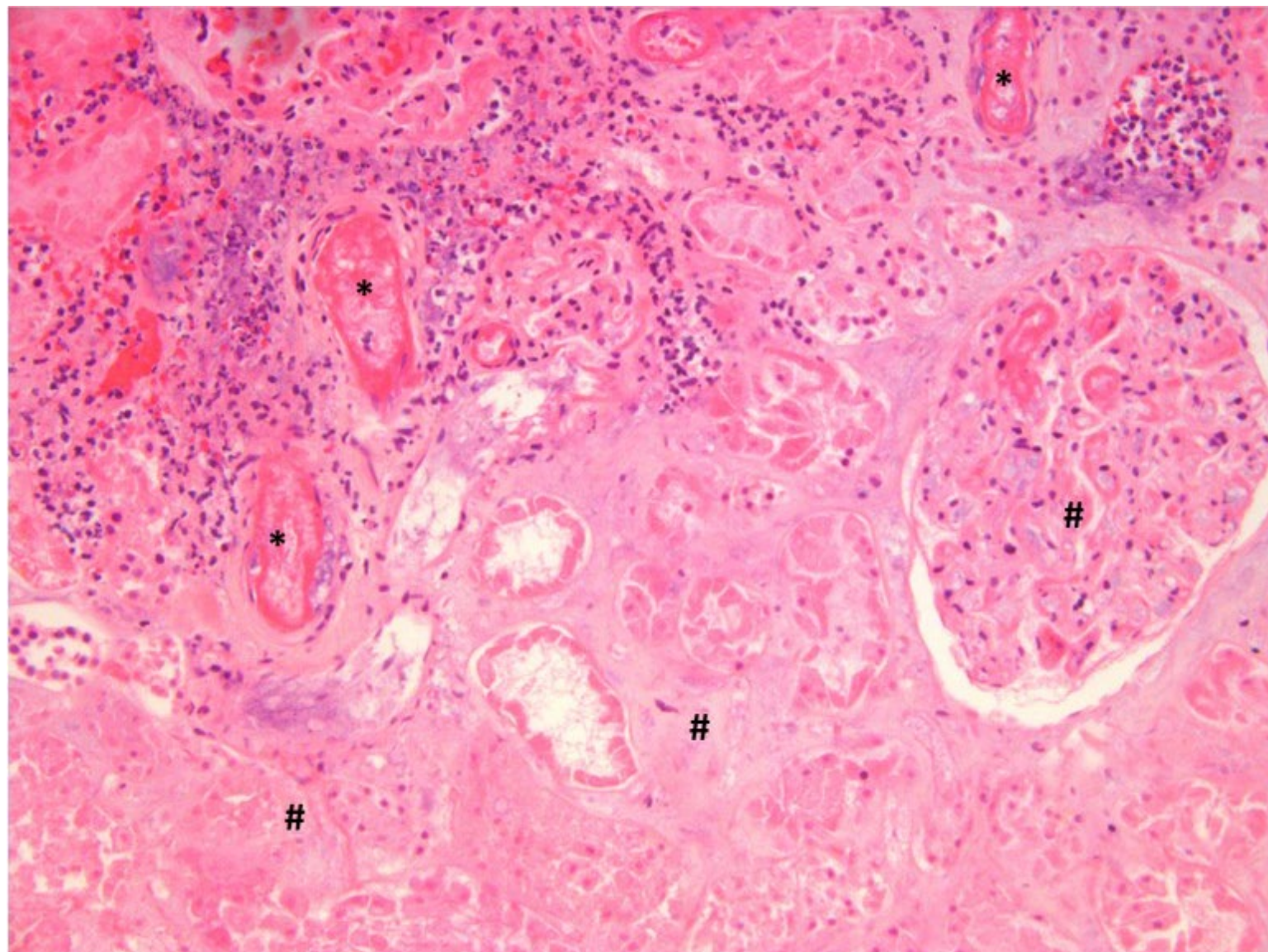


Figure 03.58. Rejet hyperaigu rénal : nécrose parenchymateuse (#) et thromboses vasculaires (*).

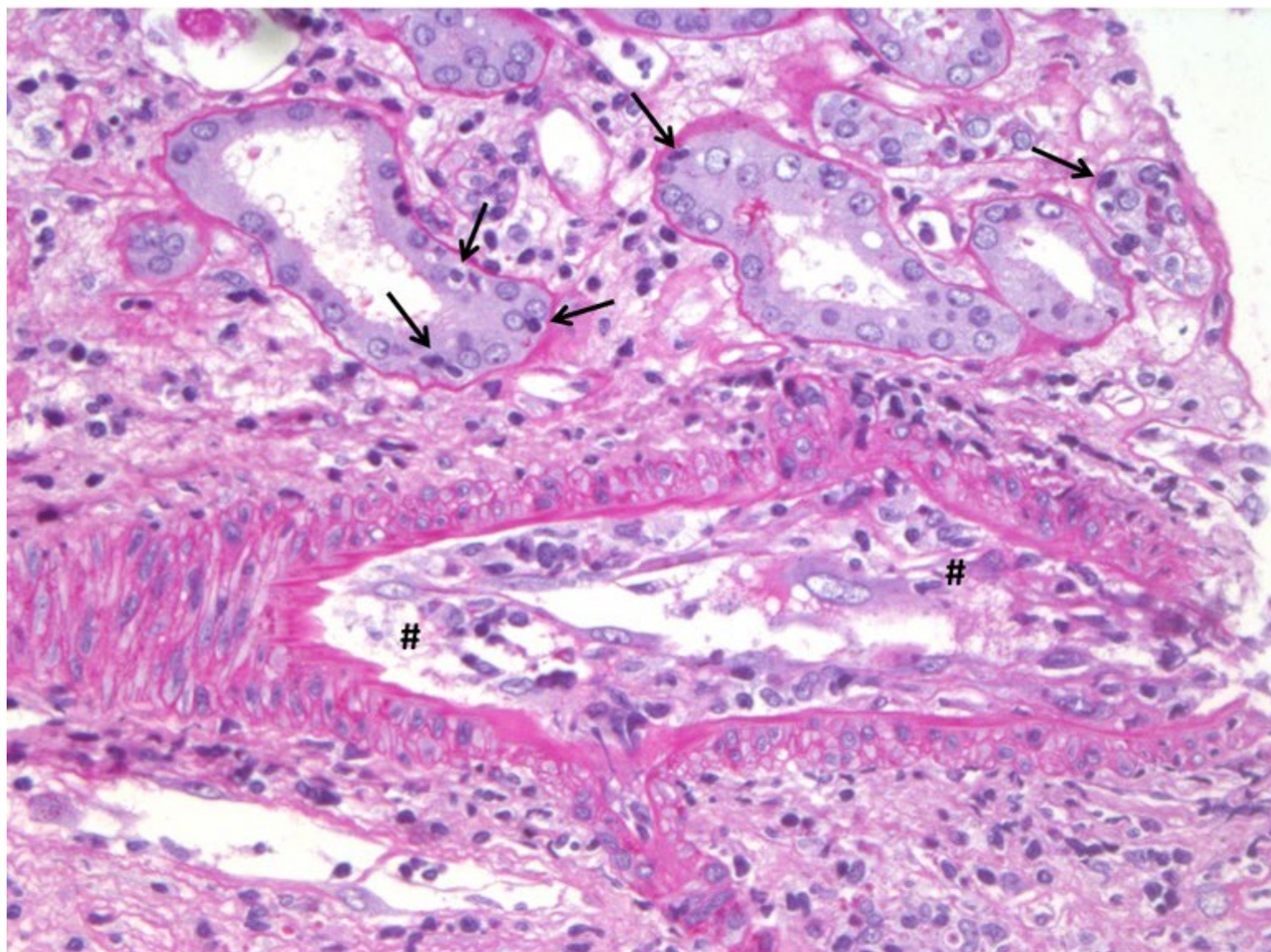


Figure 03.59. Rejet aigu cellulaire rénal : infiltrat inflammatoire interstitiel, des lésions de tubulite (flèches) et artérite caractérisée par l'infiltration par des lymphocytes T de la paroi artérielle réduisant la lumière vasculaire (#) (coloration du PAS).

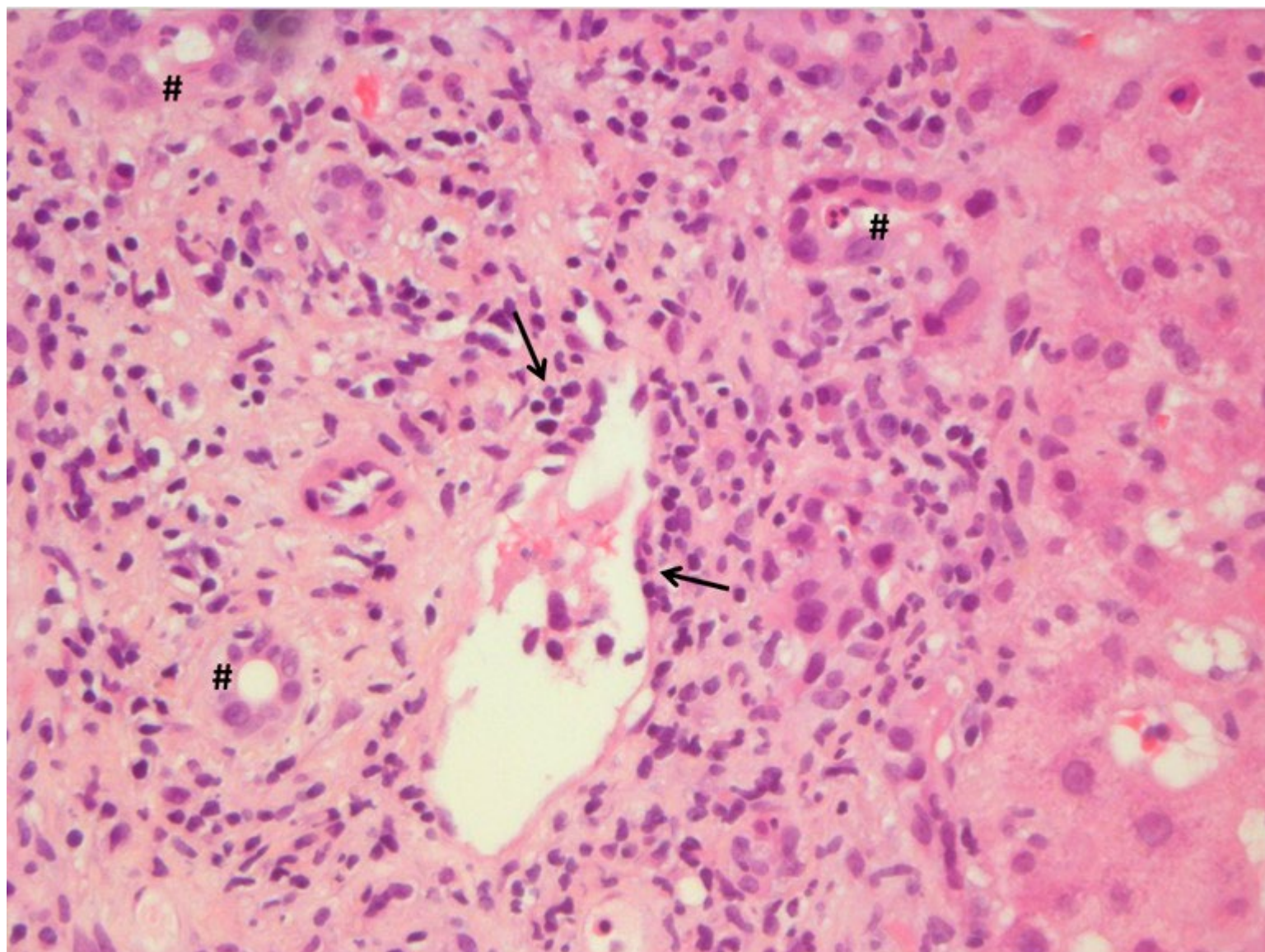


Figure 03.60. Rejet aigu cellulaire hépatique : inflammation portale lymphocytaire associée à une lésion d'endothélite (flèches) et des dystrophies des canaux biliaires (#).

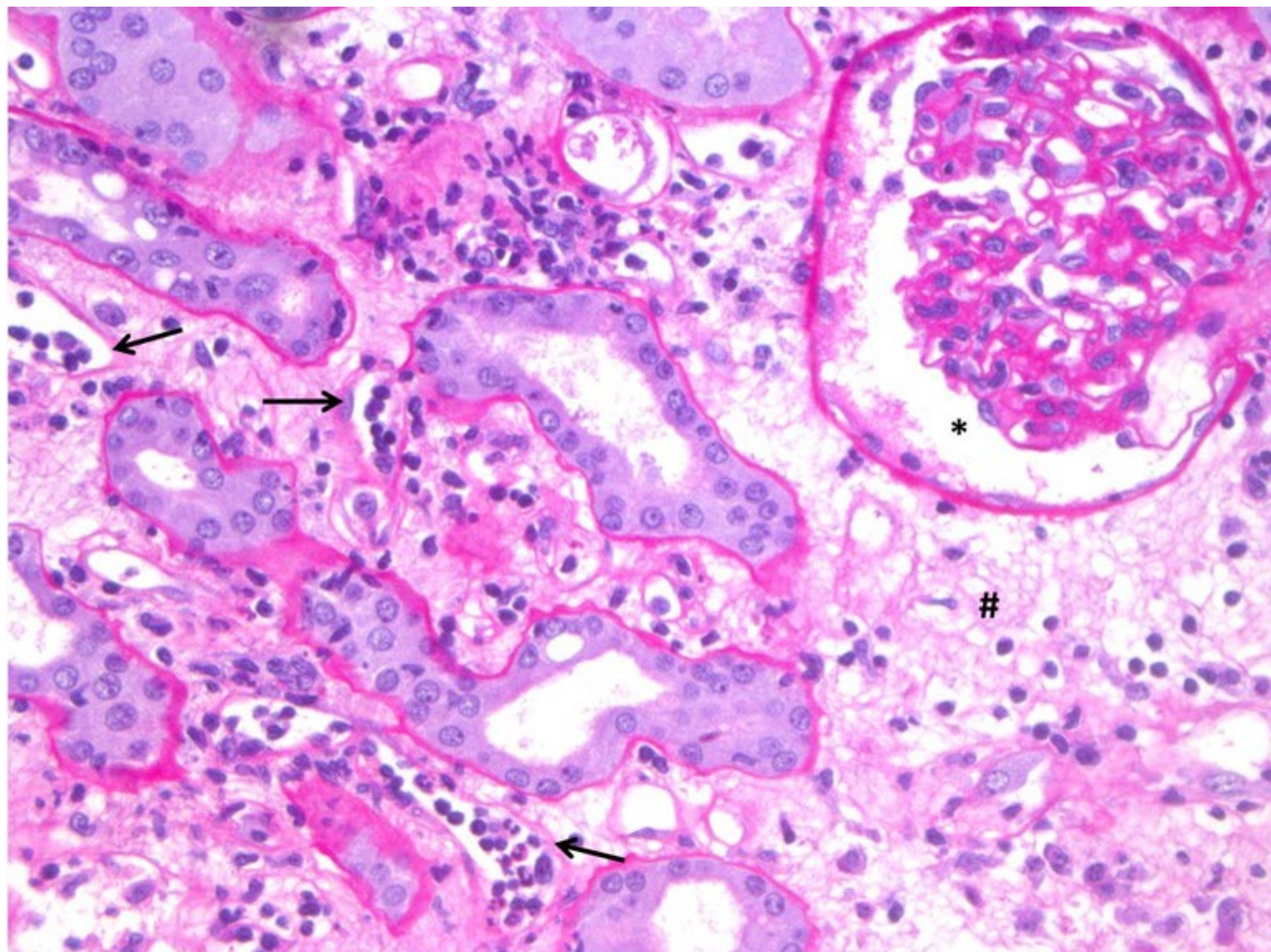


Figure 03.61. Rejet aigu humoral rénal : œdème interstitiel (#), inflammation microvasculaire au niveau des capillaires glomérulaires (*) et des capillaires péri-tubulaires (flèche) (coloration du PAS).

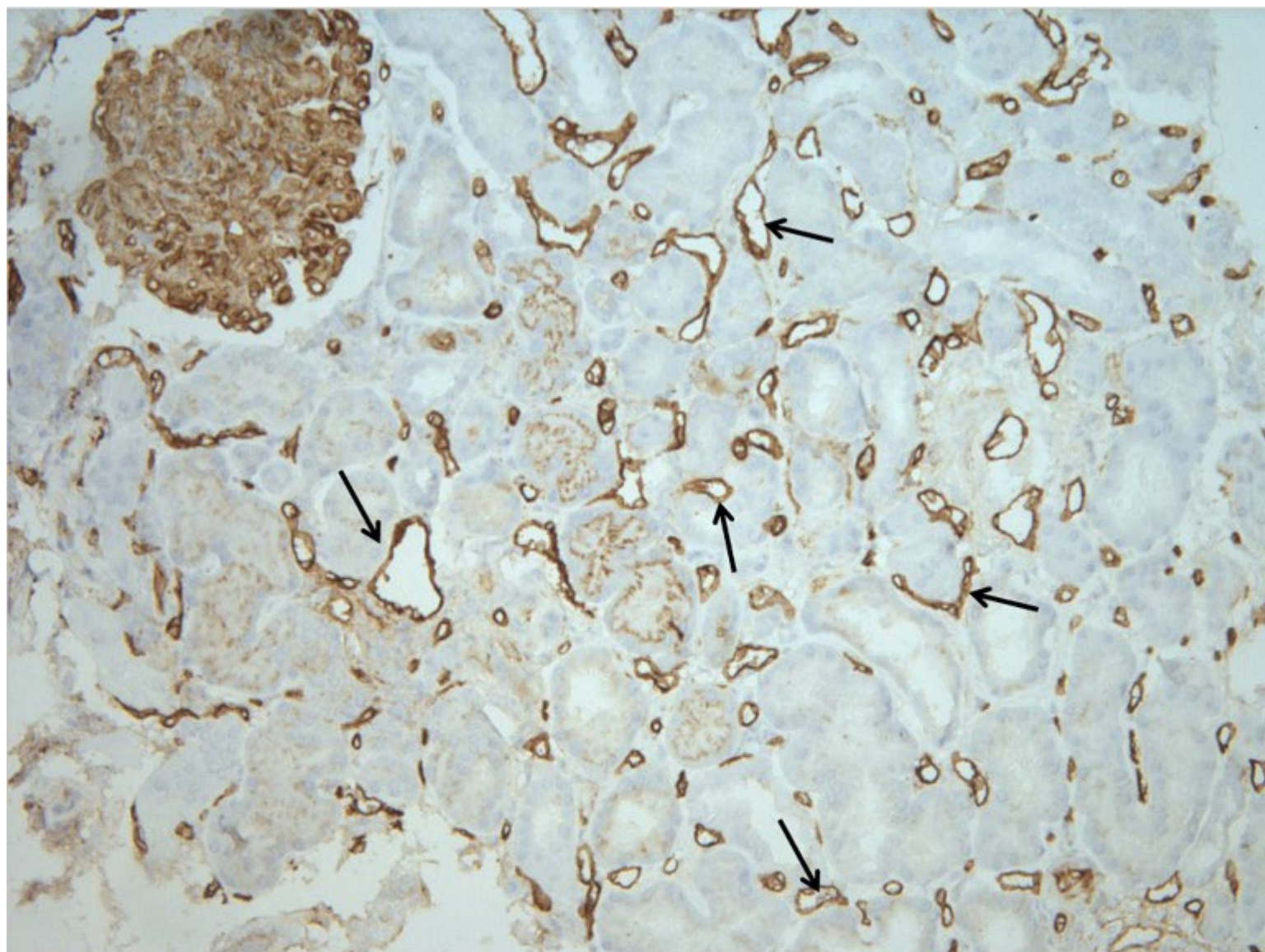


Figure 03.62. Rejet aigu humoral rénal : dépôts diffus de C4d (flèches) le long des capillaires péri-tubulaires (étude immunohistochimique sur tissu fixé inclus en paraffine).

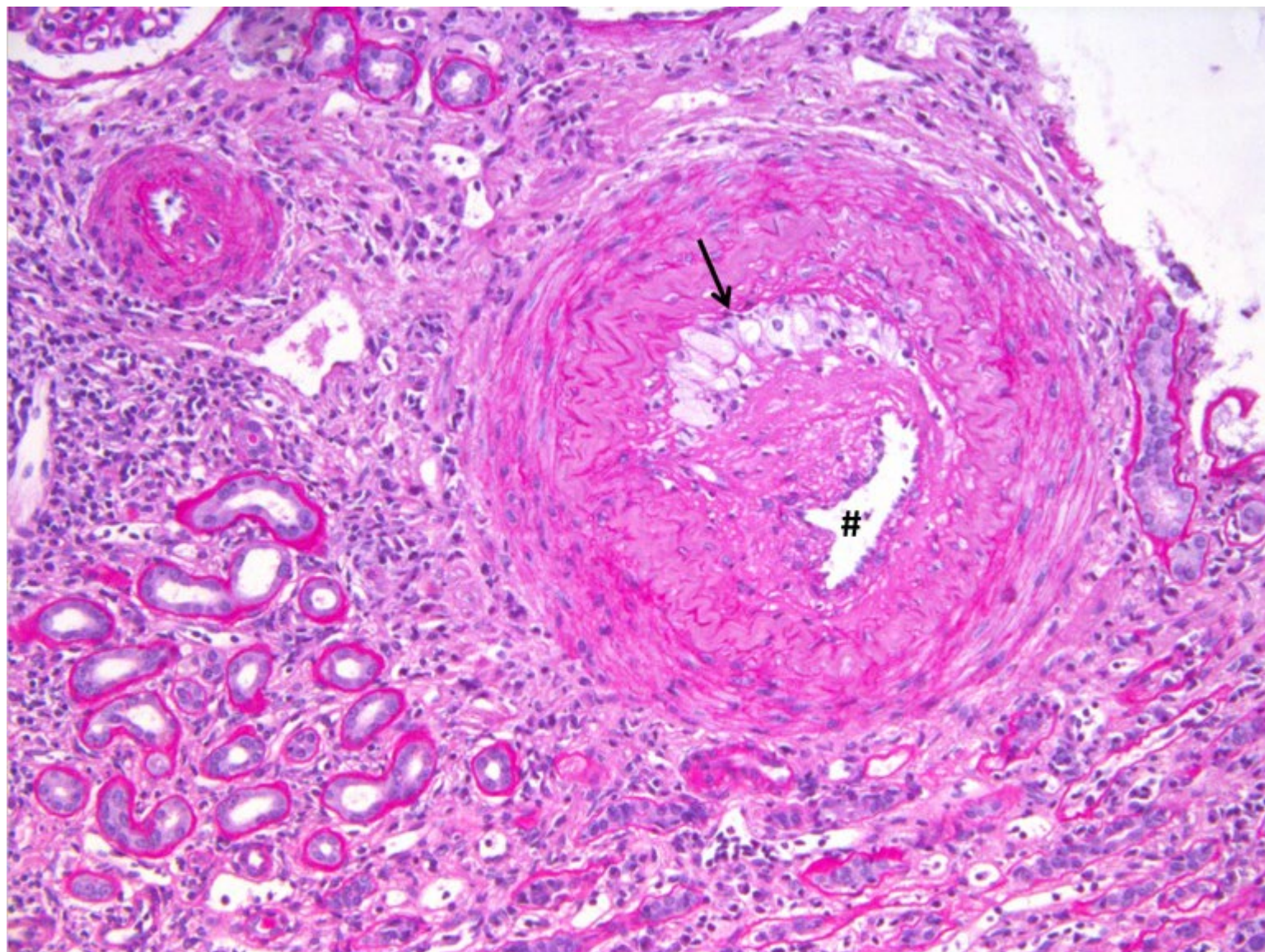


Figure 03.63. Rejet chronique : vasculopathie chronique d'allogreffe caractérisée par une fibrose intimale asymétrique et la présence de cellules spumeuses (flèche) réduisant nettement la lumière artérielle (#) (coloration du PAS).

Augmentation de la pression hydrostatique
<ul style="list-style-type: none"> • Anomalies du retour veineux <ul style="list-style-type: none"> – Insuffisance cardiaque congestive – Péricardite constrictive – Hypertension portale (cirrhose du foie) – Obstruction ou compression veineuse – Thrombose – Compression extrinsèque (ex. : par une tumeur) – Immobilité prolongée des membres inférieurs (alitement) • Vasodilatation artériolaire <ul style="list-style-type: none"> – Chaleur – Dysrégulation neuro-humorale
Diminution de la pression oncotique du plasma (hypoprotéïnémies)
<ul style="list-style-type: none"> • Glomérulopathies avec fuite protéique (syndrome néphrotique) • Cirrhose du foie • Malnutrition • Gastroentéropathie avec fuite protéique
Obstruction lymphatique
<ul style="list-style-type: none"> • Inflammatoire • Néoplasique • Après chirurgie • Post-radiothérapique
Rétention sodée
<ul style="list-style-type: none"> • Apport excessif de sel en cas d'insuffisance rénale • Excès de réabsorption tubulaire de sodium <ul style="list-style-type: none"> – Diminution de perfusion artérielle rénale – Sécrétion excessive de rénine, angiotensine, aldostérone
Inflammation
<ul style="list-style-type: none"> • Inflammation aiguë • Inflammation chronique • Angiogénèse

Tableau 04.01. Variétés physiopathologiques des œdèmes.

* Texte révisé d'après la précédente édition rédigée par : P. Hofman, S. Guyétant

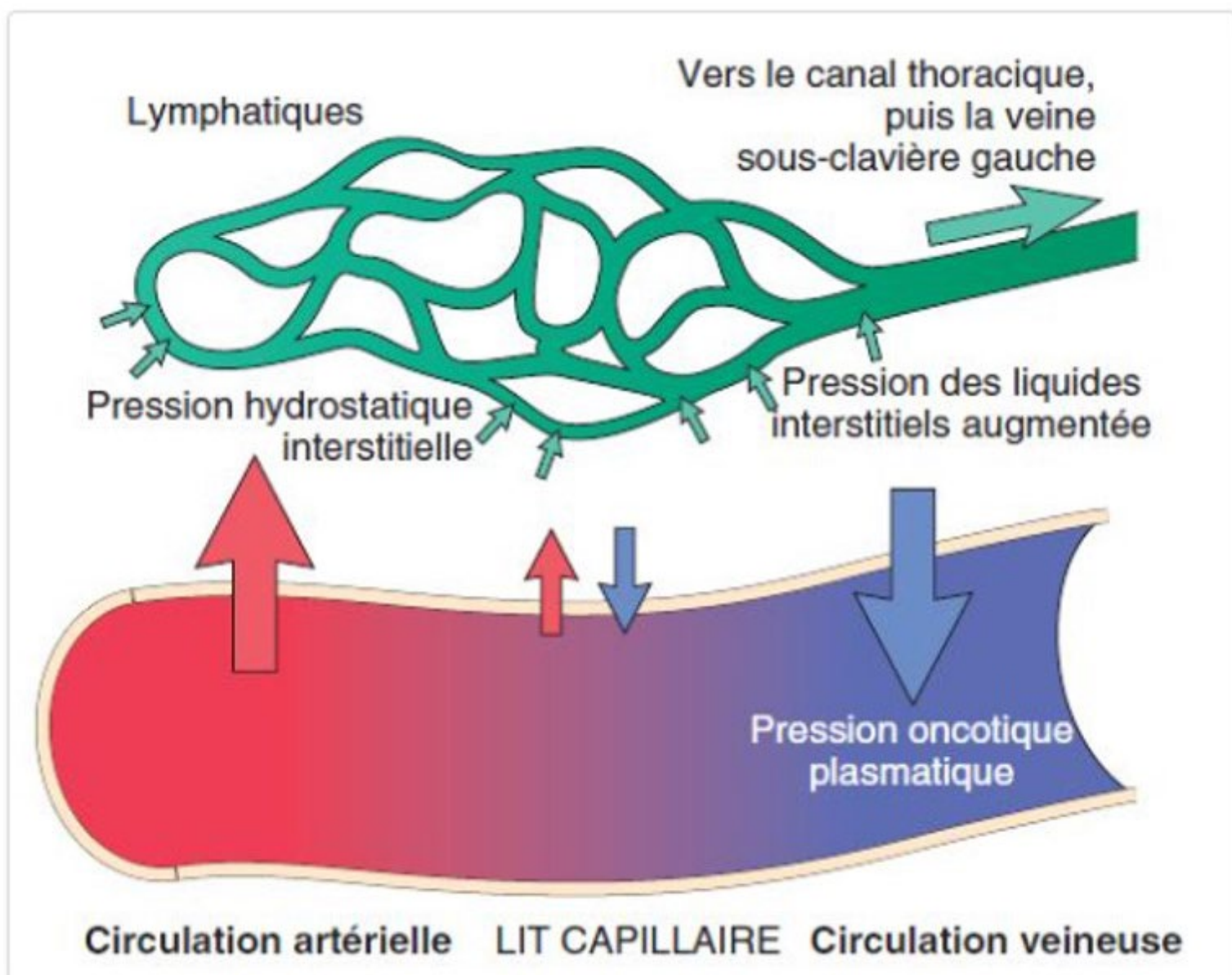


Figure 04.01. Facteurs affectant l'équilibre et le passage des fluides de part et d'autre de la paroi capillaire. Normalement, les pressions oncotiques et hydrostatiques s'équilibrent, si bien qu'il n'y a pas d'entrée ou de fuite notable de liquide le long du lit capillaire. Une augmentation de la pression hydrostatique, ou une diminution de la pression oncotique des protéines plasmatiques entraînent une augmentation des liquides dans le secteur extravasculaire (œdème). Tandis que la pression des liquides interstitiels augmente, le réseau lymphatique draine la majeure partie de cet excès de liquide vers la circulation veineuse générale, via le canal thoracique. Si la capacité du système lymphatique à drainer cet excès de liquides interstitiels est débordée, un œdème tissulaire chronique en résulte.

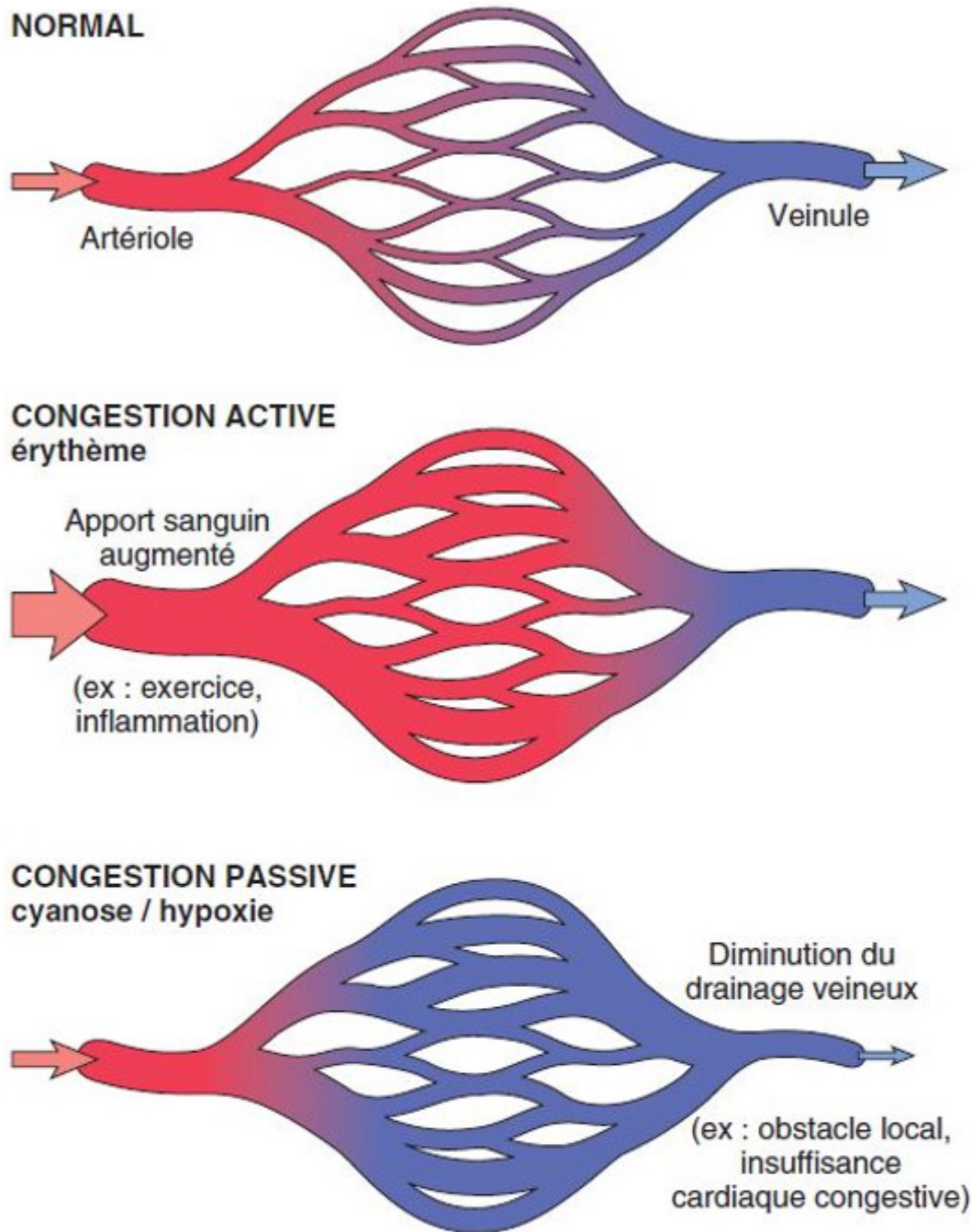


Figure 04.02. Congestions active et passive. Dans les deux cas, il existe une augmentation de la quantité et de la pression du sang dans les vaisseaux d'un territoire tissulaire, avec dilatation des capillaires et possibilité d'extravasation de liquide. Dans la congestion active, l'apport sanguin artériel est augmenté, entraînant un engorgement par du sang oxygéné. Dans la congestion passive, c'est la diminution du drainage sanguin veineux qui est responsable de la stase de sang désaturé en oxygène dans les capillaires (cyanose).

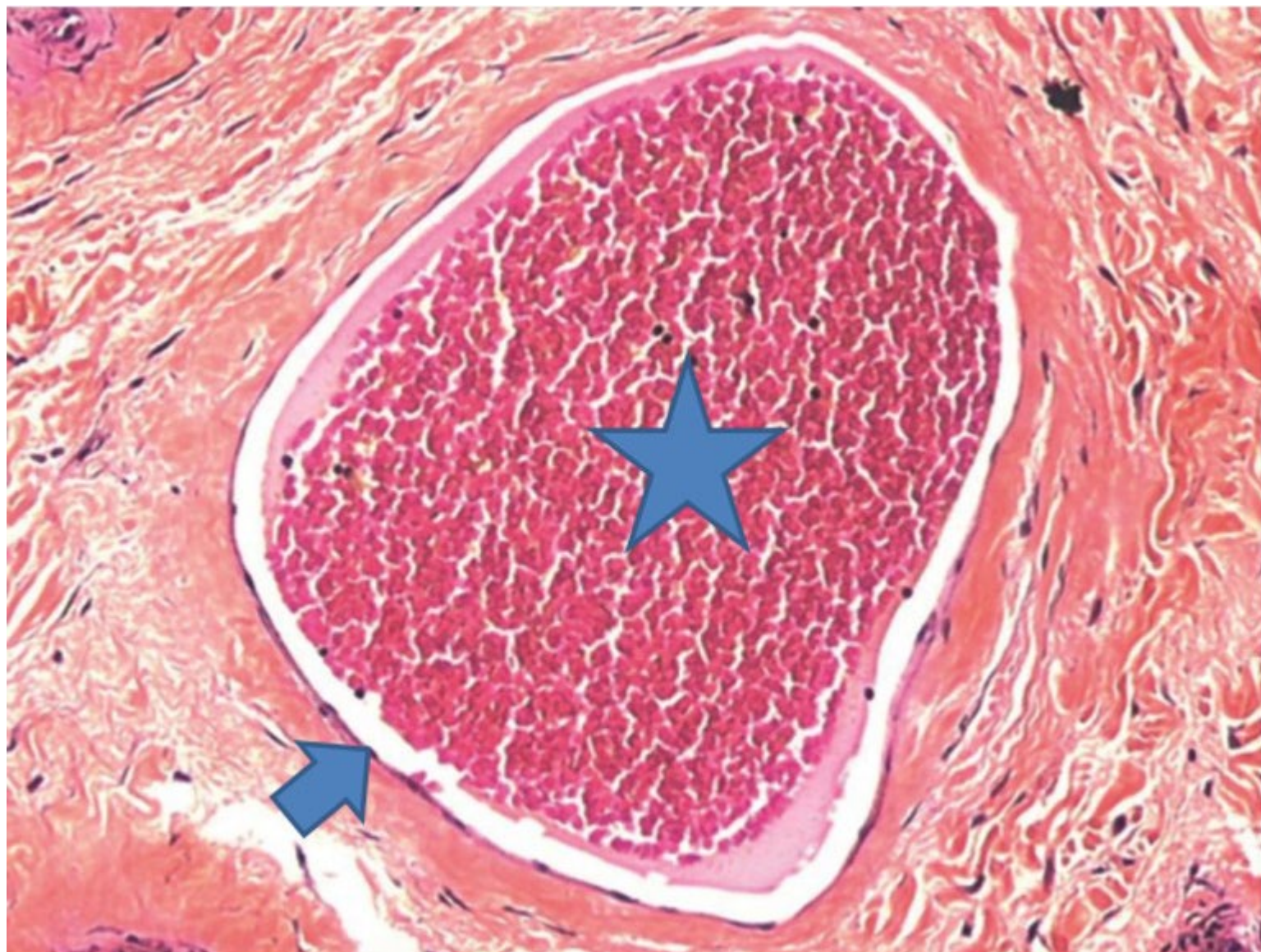


Figure 04.03. Congestion : lumière veineuse distendue et emplie d'hématies. Flèche bleue : endothélium veineux. Étoile : hématies.

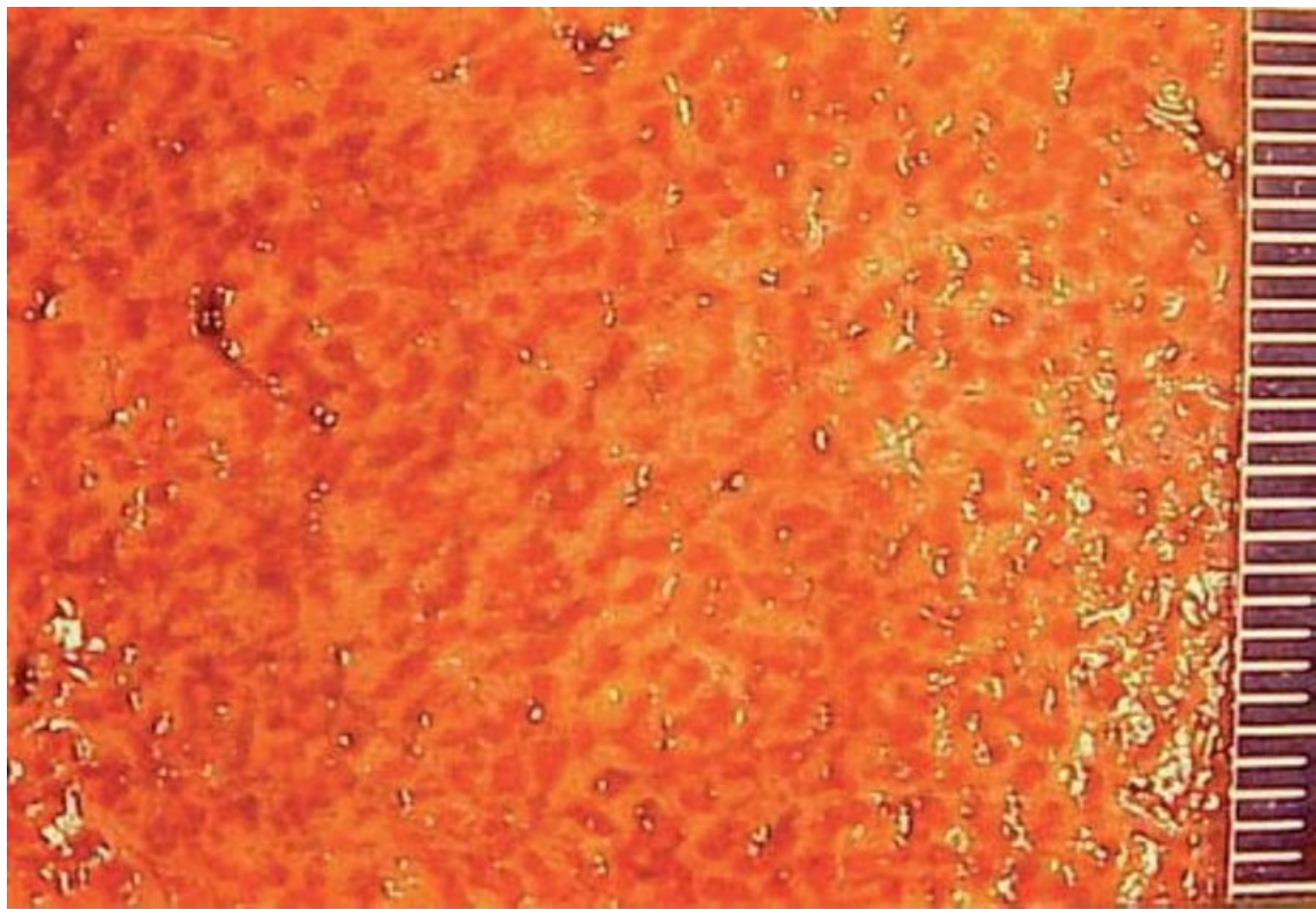


Figure 04.04. Foie cardiaque aigu. Aspect macroscopique de foie « muscade » lié à l'alternance de zones hémorragiques rouges et de zones plus claires de parenchyme hépatique préservé.

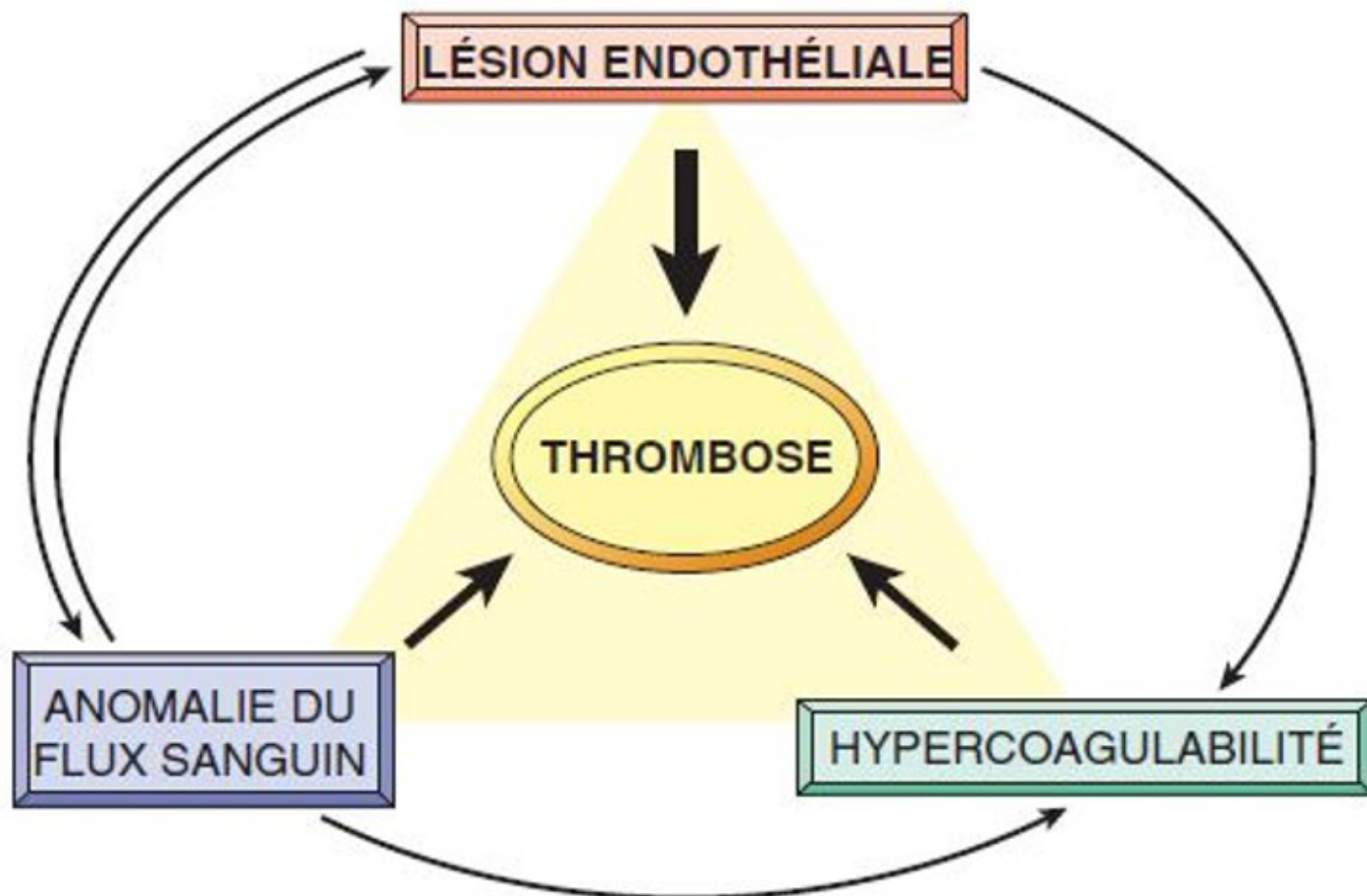


Figure 04.05. La triade de Virchow au cours de la thrombose. L'intégrité de l'endothélium (facteur pariétal) est l'élément principal. Une agression de l'endothélium peut aussi modifier le flux circulatoire local (facteur hémodynamique) et la coagulabilité (facteur sanguin). De leur côté, des modifications du flux sanguin (turbulences, stase) peuvent être responsables de lésions endothéliales. Ces facteurs peuvent être isolés ou interagir pour entraîner la formation d'un thrombus.

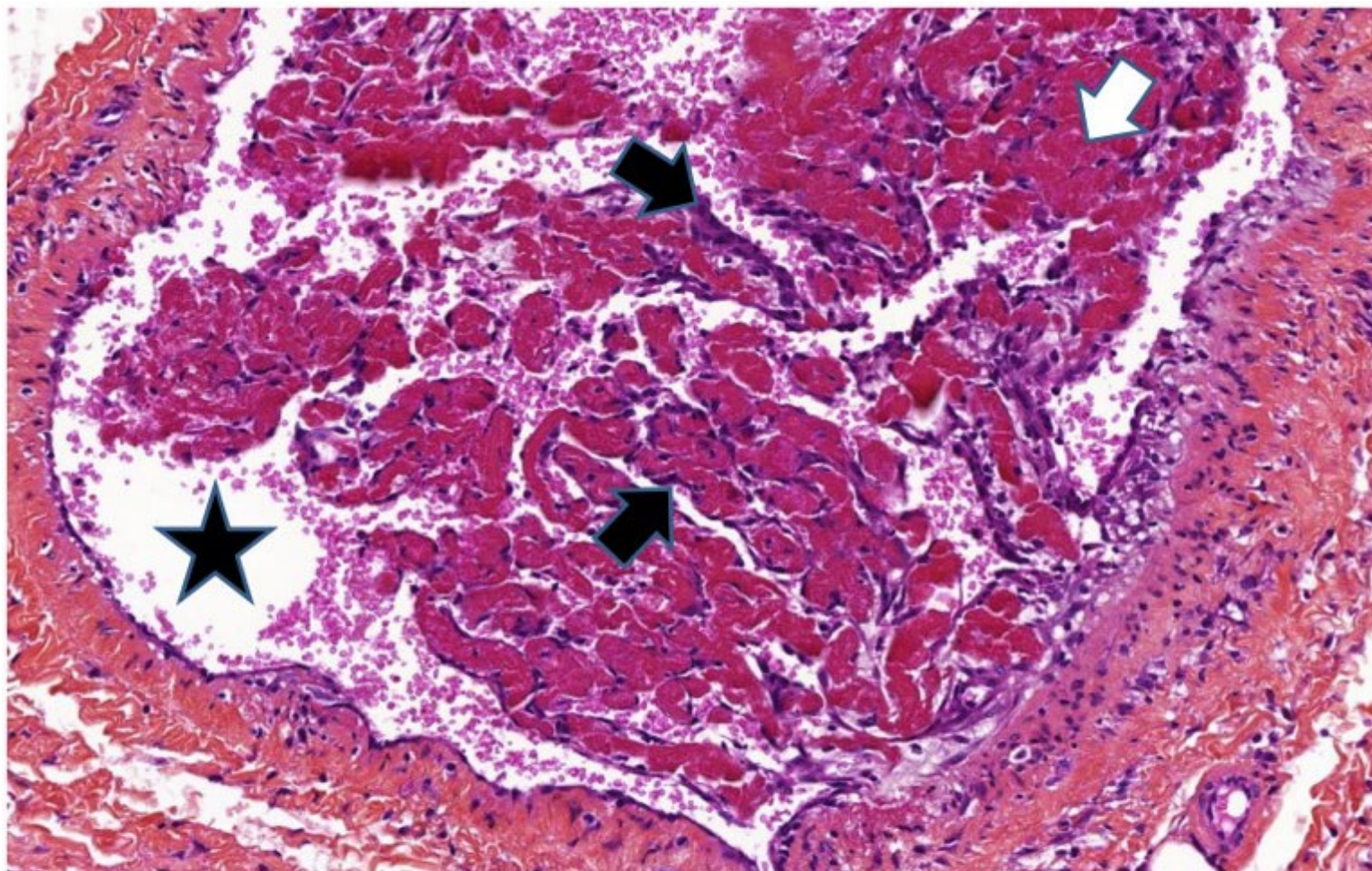


Figure 04.06a. Thrombose veineuse récente avec début d'organisation.

Étoile : lumière du vaisseau.

Flèche blanche : fibrine (colorée en rouge par l'éosine).

Flèche noire : cellules endothéliales recouvrant le thrombus

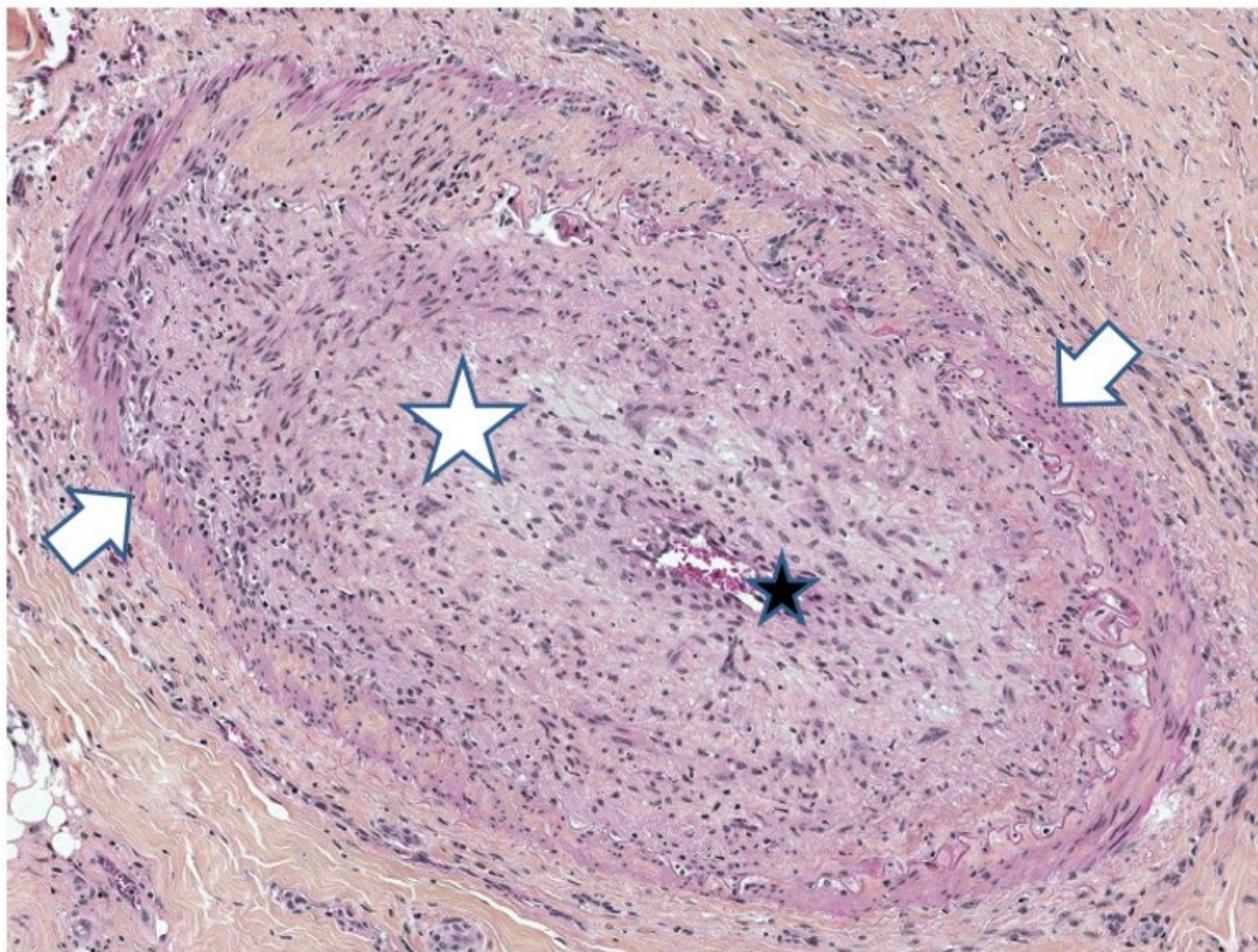


Figure 04.06b. Thrombose artérielle en cours d'organisation.

Étoile blanche : tissu conjonctif (constitué de myofibroblastes, de collagène, de cellules inflammatoires et de néo-capillaires) remplaçant le thrombus de fibrine.

Étoile noire : lumière résiduelle.

Flèches : média.

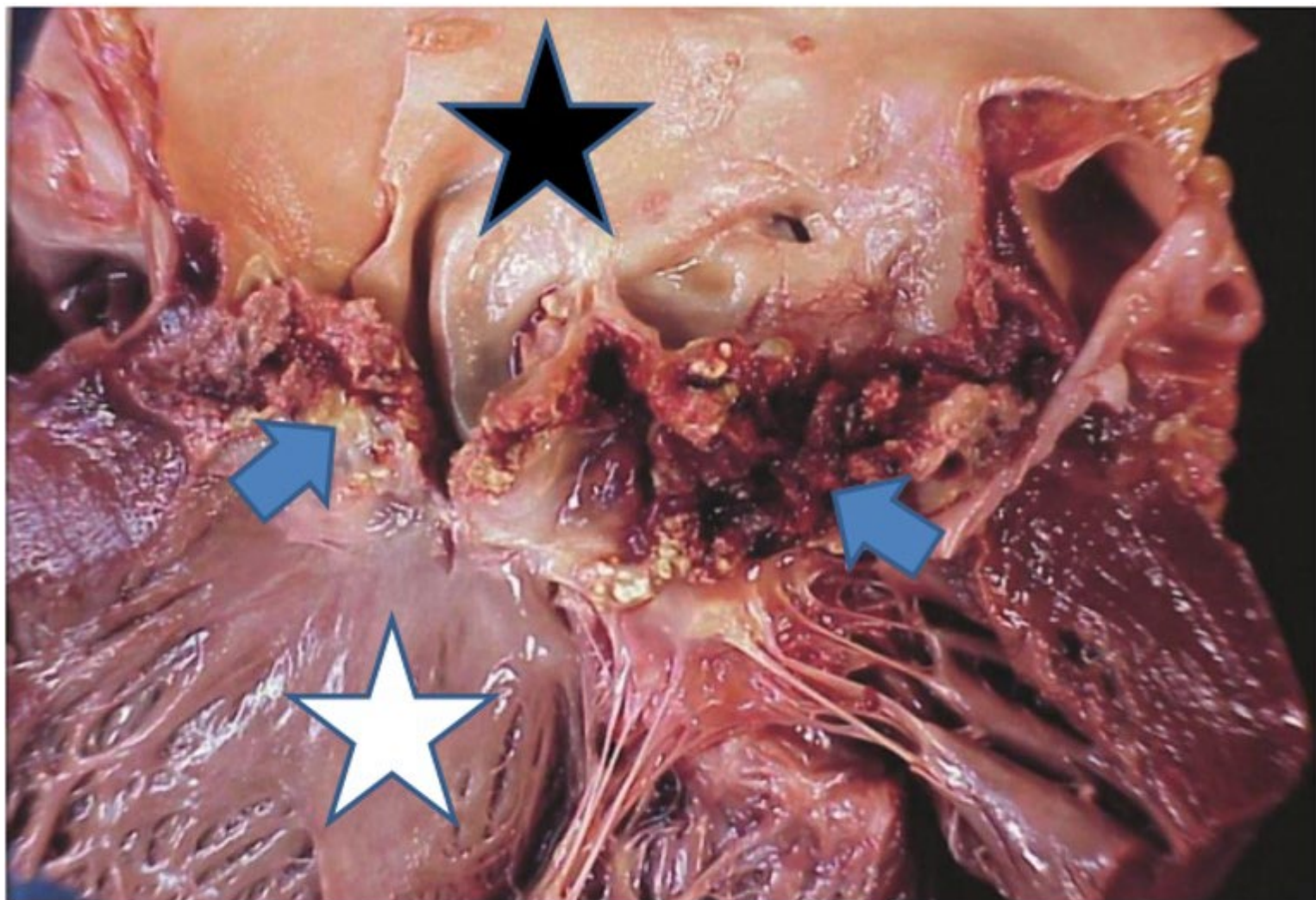


Figure 04.07. Endocardite. Présence de végétations sur les valvules aortiques.

Flèches : végétations.

Étoile noire : aorte.

Étoile blanche : ventricule gauche.

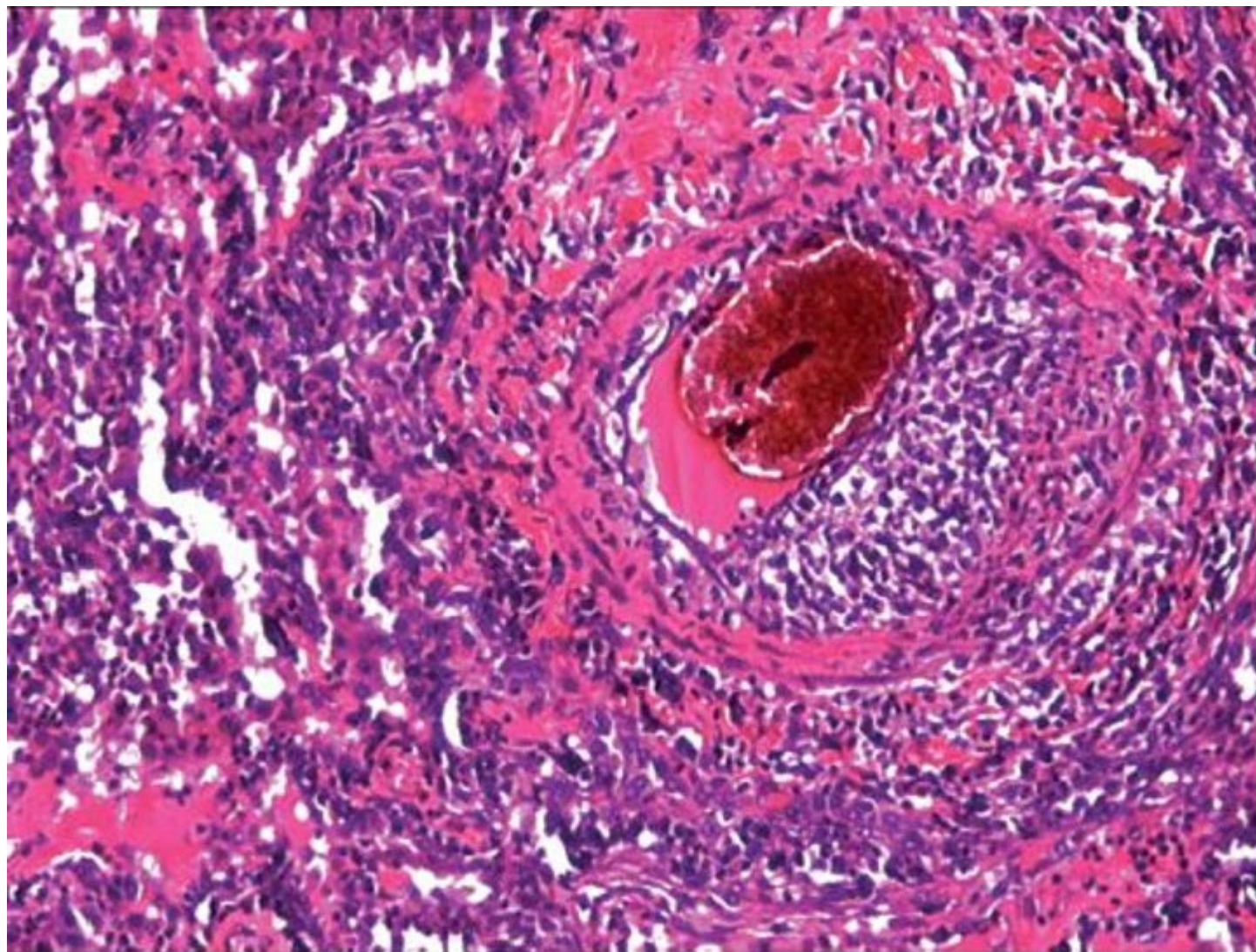


Figure 04.08. Thrombose sur vascularite : le vaisseau thrombosé est cerné et pénétré par des cellules inflammatoires.

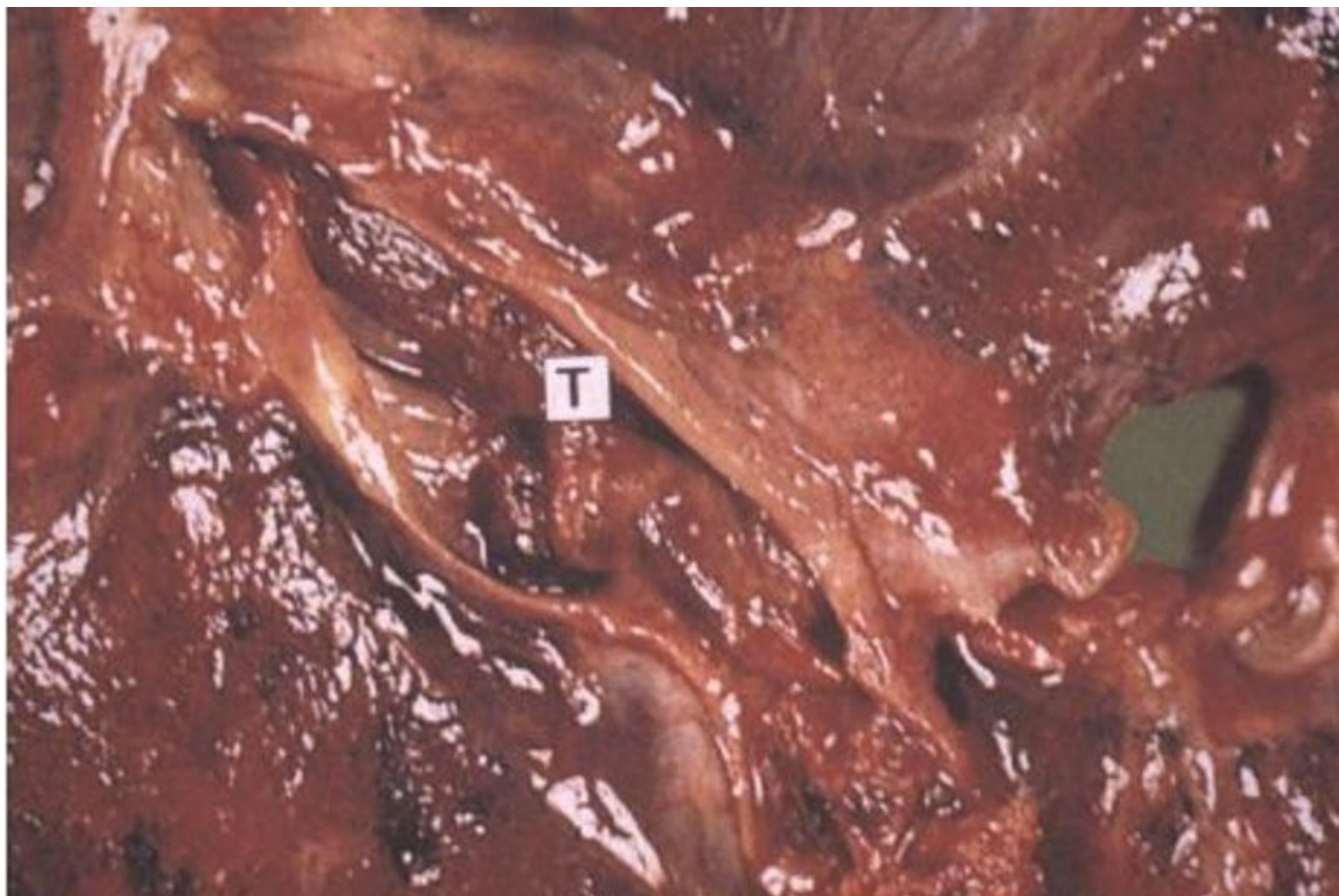


Figure 04.09. Thrombose d'une artère coronaire identifiée lors d'un examen autopsique.

Le thrombus (T), de couleur rouge sombre, obstrue totalement la lumière de l'artère.

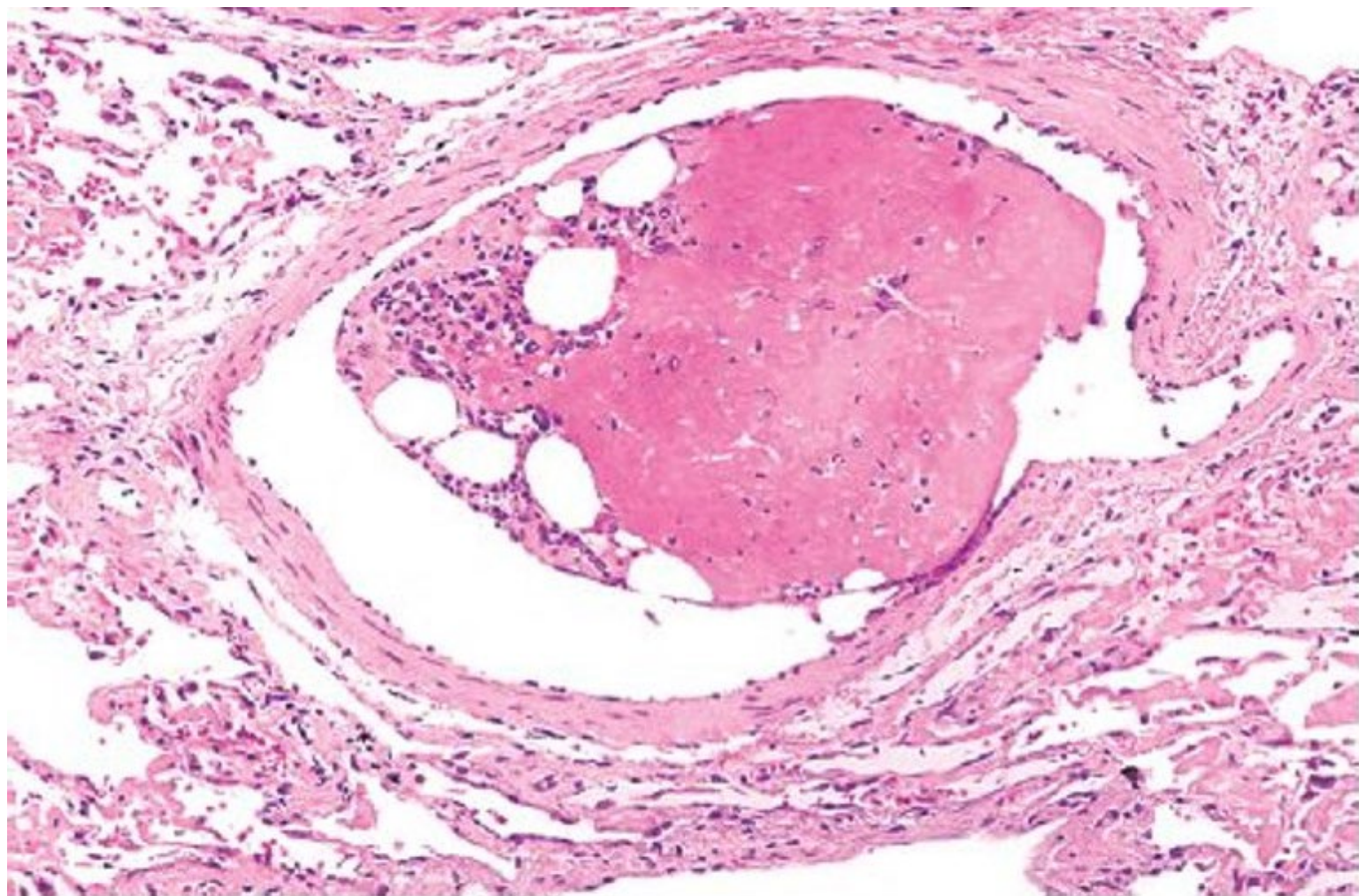


Figure 04.10. Embolie pulmonaire de moelle osseuse. Le thrombus est bloqué dans une artère pulmonaire distale. Les cellules visibles dans la partie gauche de l'embolie sont des cellules hématopoïétiques, mêlées à des adipocytes médullaires. La zone rosée relativement uniforme située à droite correspond à un thrombus récent.



Figure 04.11. Embolie pulmonaire : volumineux embole provenant d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs, bloqué au niveau d'une bifurcation artérielle pulmonaire.



Figure 04.12. Exemple d'infarctus blanc : infarctus rénal post-traumatique datant d'environ deux semaines. La zone infarctée, de couleur beige, occupe les deux tiers du parenchyme rénal et est cernée par un tissu de granulation brun rougeâtre.



Figure 04.13. Plusieurs infarctus blancs spléniques anciens, très bien délimités, de forme pyramidale à base périphérique.



Figure 04.14. Infarctus rouge pulmonaire : zone hémorragique cunéiforme, bien délimitée.



Figure 04.15. Infarctus mésentérique : les anses intestinales lésées sont de couleur rouge sombre.

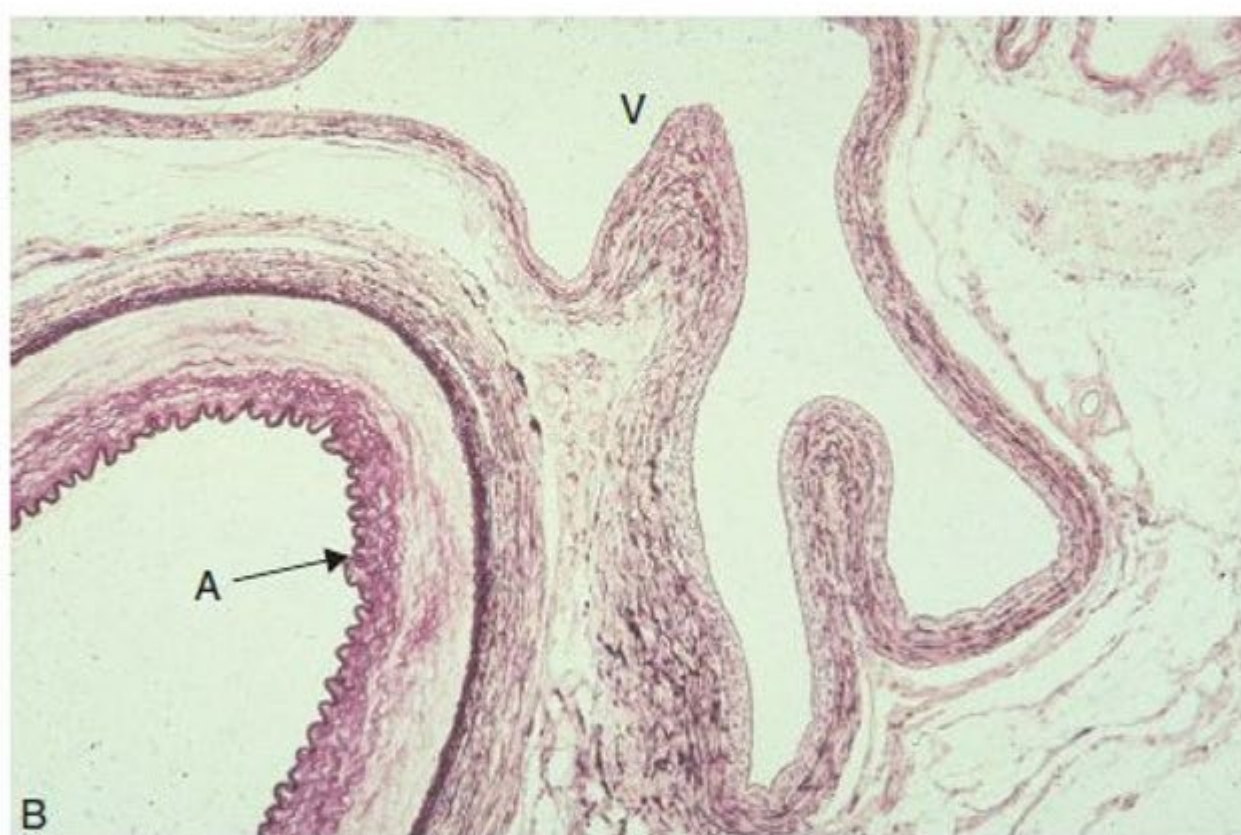
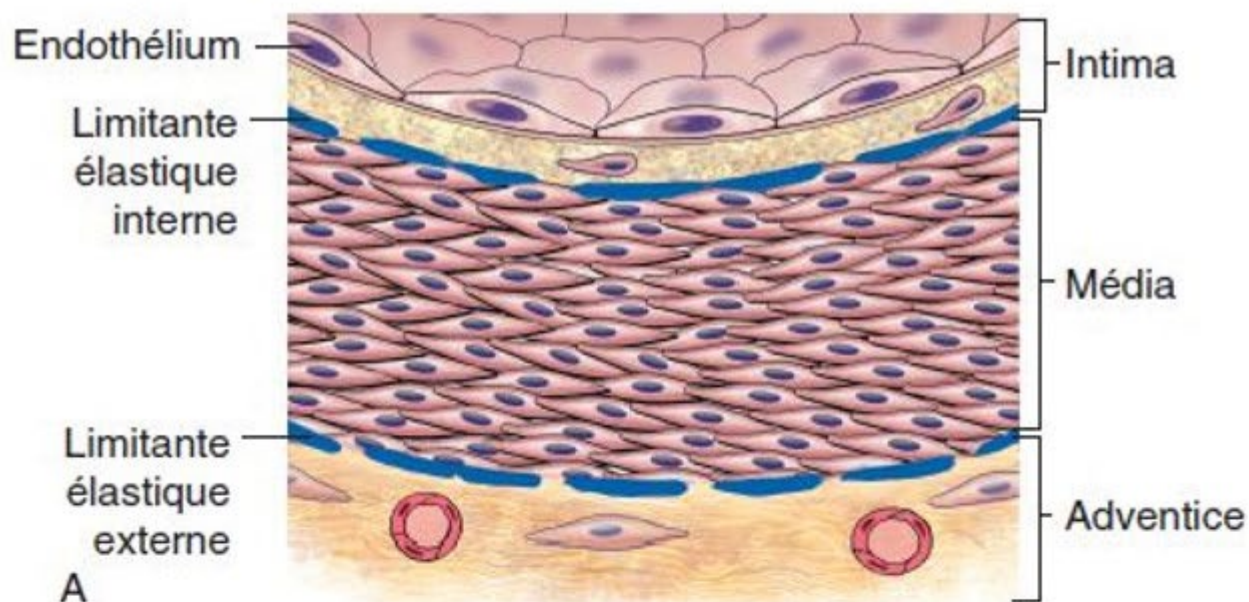


Figure 04.16. La paroi vasculaire. A. Coupe transversale d'une artère musculaire (ex : d'une artère coronaire). B. Préparation histologique montrant une artère (A) et une veine (V) dont les lames élastiques sont colorées en noir (la flèche désigne la limitante élastique interne de l'artère). En raison des pressions importantes qu'elle doit supporter, la paroi artérielle est plus épaisse et comporte un réseau de fibres élastiques mieux organisé que celui de la veine correspondante.



Figure 04.17. Sténose athéroscléreuse coronarienne.

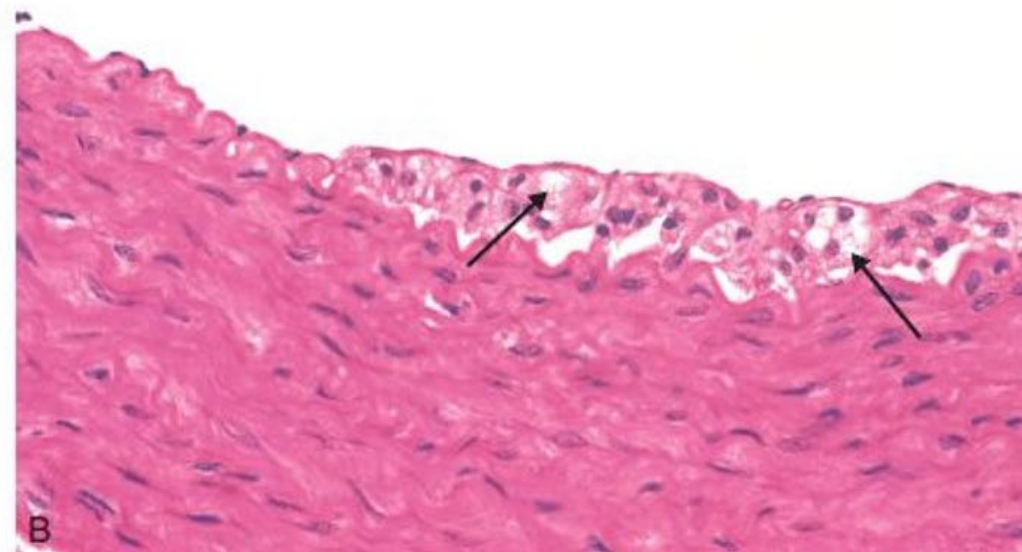


Figure 04.18. La strie lipidique : un amas de cellules spumeuses dans l'intima. A. Aorte comportant quelques stries lipidiques (flèches), nettement associées aux orifices des artères collatérales. B. Photographie microscopique d'une strie lipidique de l'aorte d'un lapin présentant une hypercholestérolémie expérimentale, montrant des cellules spumeuses d'origine macrophagique dans l'intima (flèches).

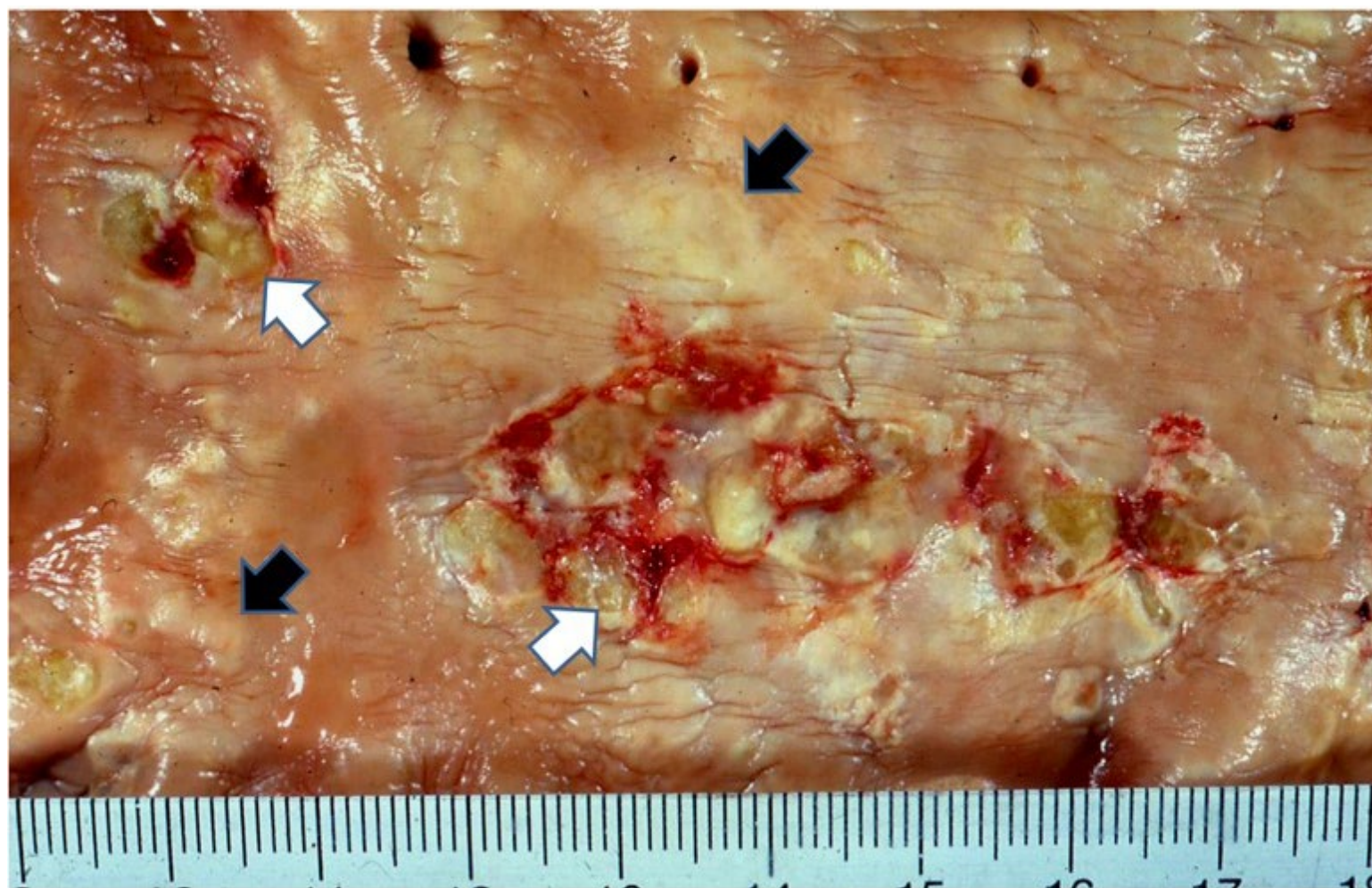


Figure 04.19. Plaques athéroscléreuses simples (flèches blanches) et ulcérées (flèches noires). Illustration fournie par le Pr. Isabelle Brocheriou – AP-HP.

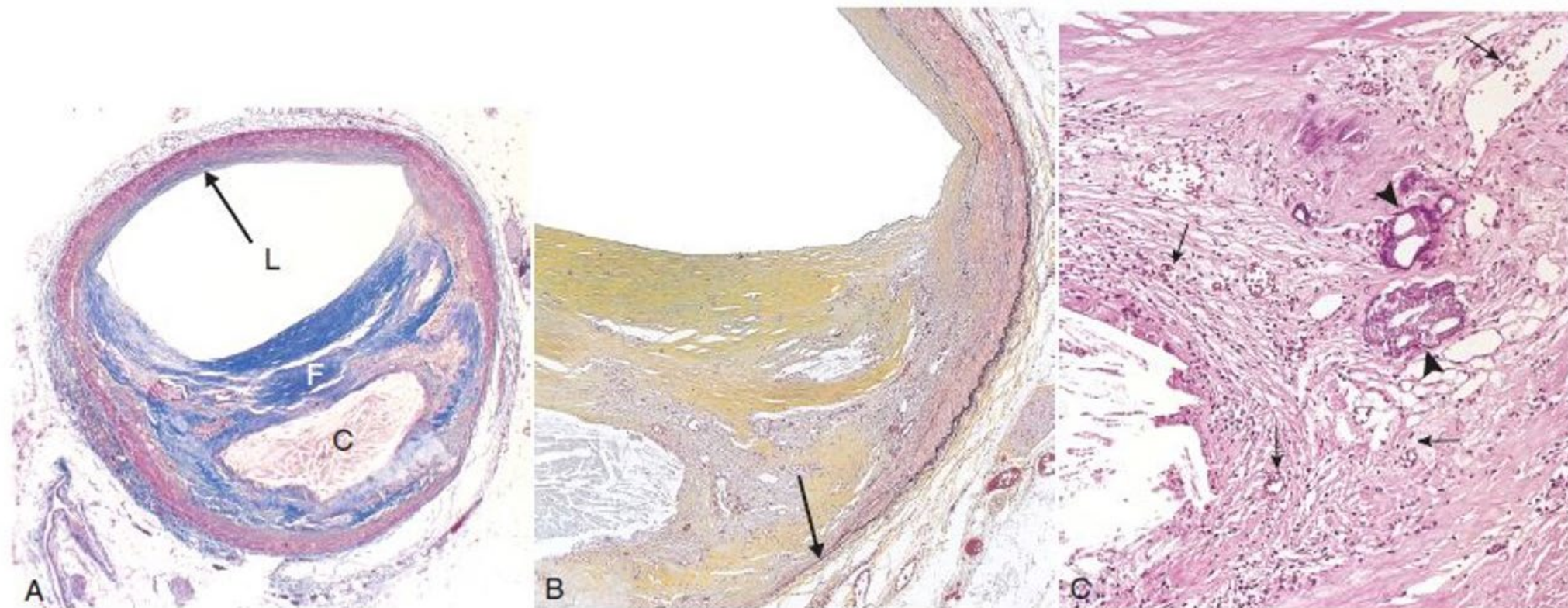


Figure 04.20. Caractéristiques histologiques d'une plaque athéroscléreuse au niveau d'une artère coronaire. A. Vue d'ensemble montrant la coque fibreuse (F) et le centre nécrotique (C). La lumière (L) est modérément sténosée. Noter qu'un segment de la paroi artérielle reste intact (flèche) conférant à la lésion un aspect excentré. Le collagène est coloré en bleu sur ce trichrome de Masson. B. Photographie d'un plus fort grossissement de la plaque vue en A, après coloration des fibres élastiques (en noir), soulignant que les limitantes élastiques interne et externe sont détruites et que la média est amincie en regard de la zone où la plaque est d'épaisseur maximale (flèche). C. Photographie à un plus fort grossissement de la jonction entre la coque fibreuse et le centre nécrotique, montrant des cellules inflammatoires éparses, des calcifications (pointes de flèches) et des néovaisseaux (flèches).

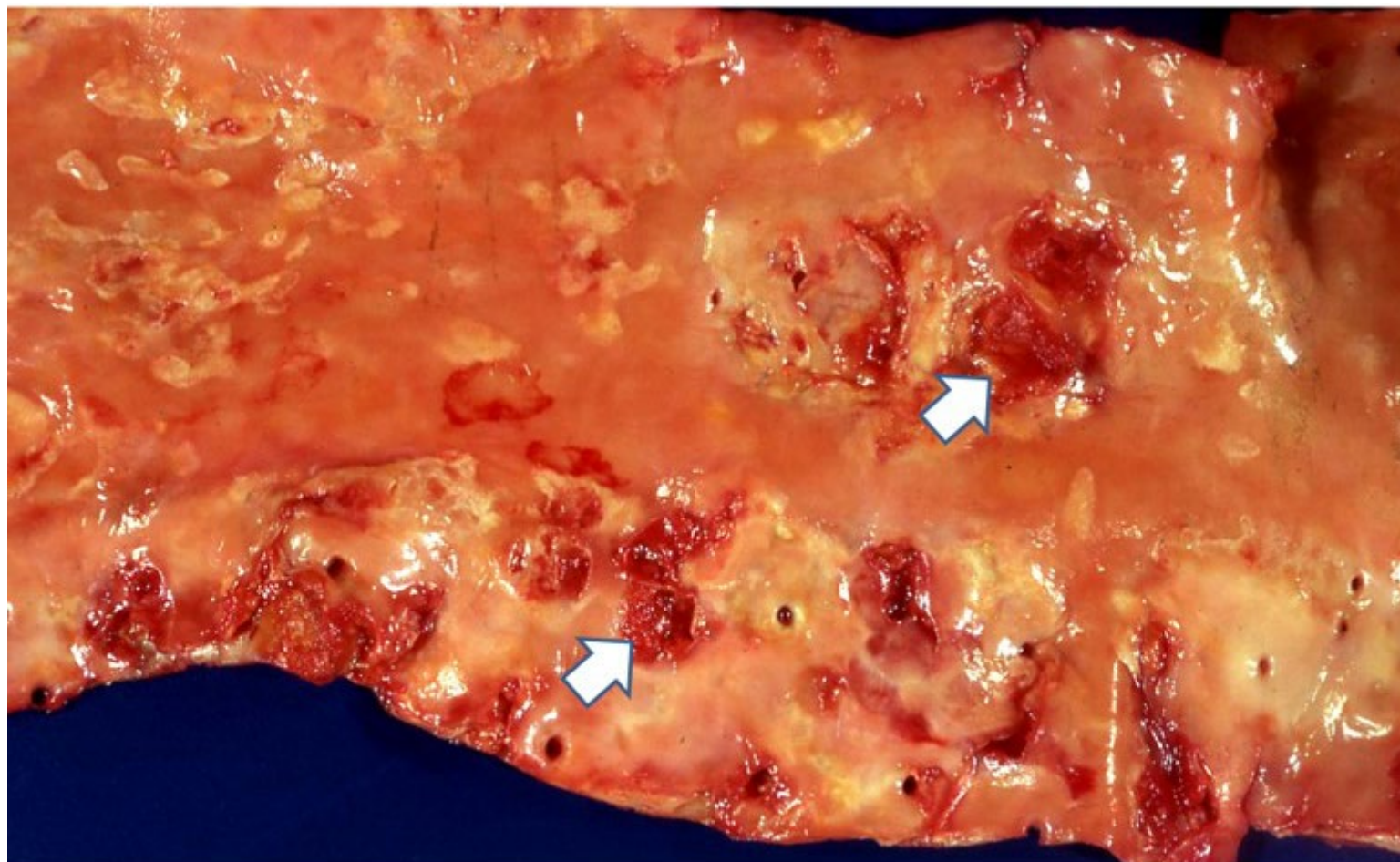


Figure 04.21. Plaques athéroscléreuses ulcérées. Flèches : ulcérations de plaques athéroscléreuses. Illustration fournie par le Pr. Isabelle Brocheriou – AP-HP.



Figure 04.22. Plaques athéroscléreuses de l'aorte abdominale et du carrefour aortique ulcérées et thrombosées (étoiles).

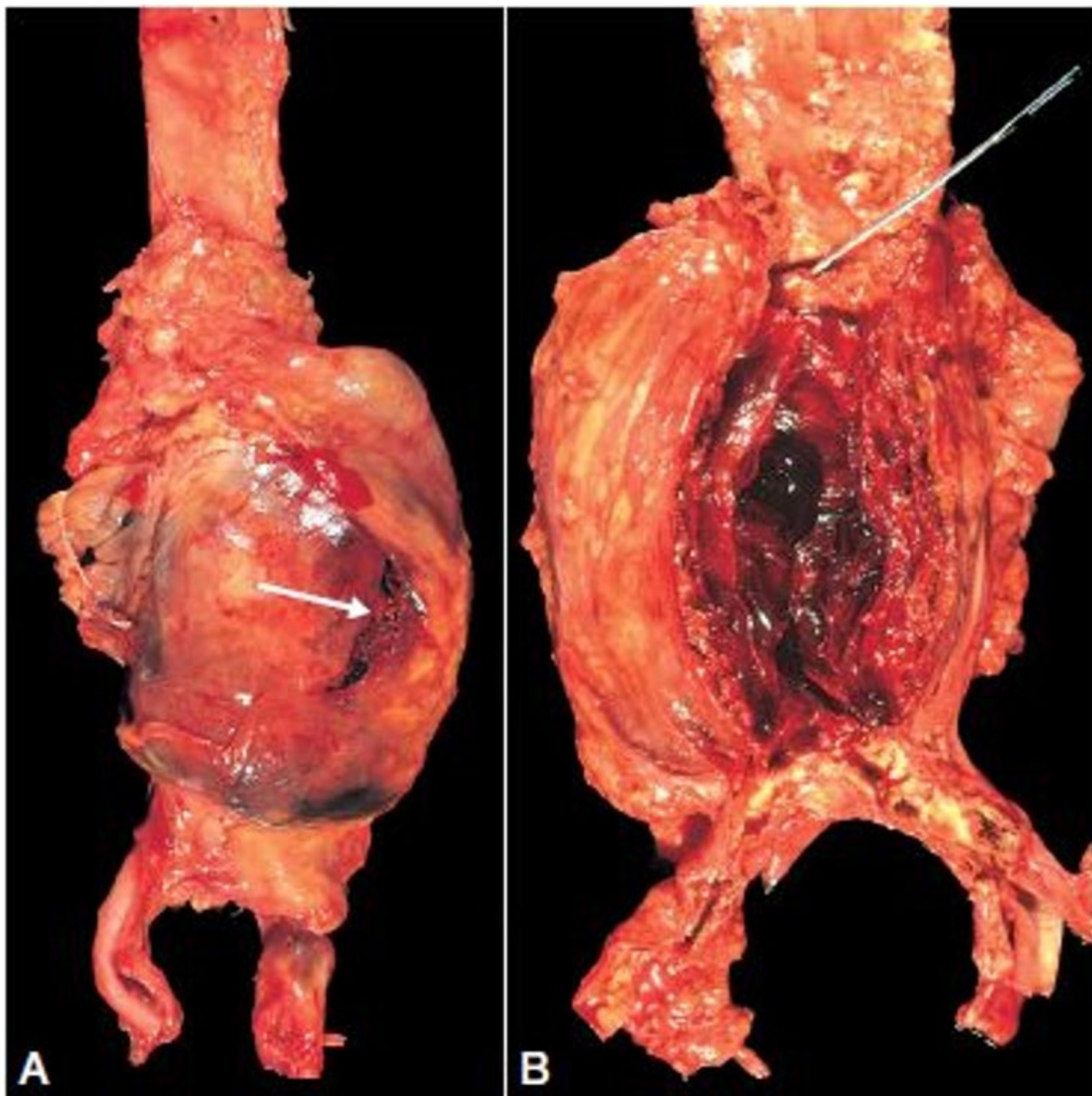


Figure 04.23. Photographie macroscopique d'un anévrisme aortique abdominal. A. Vue externe d'un volumineux anévrisme aortique rompu (flèche). B. Vue après ouverture : le trajet de la rupture est indiqué par une sonde. La paroi de l'anévrisme est très mince et la lumière est comblée par un volumineux thrombus feuilleté, non organisé.

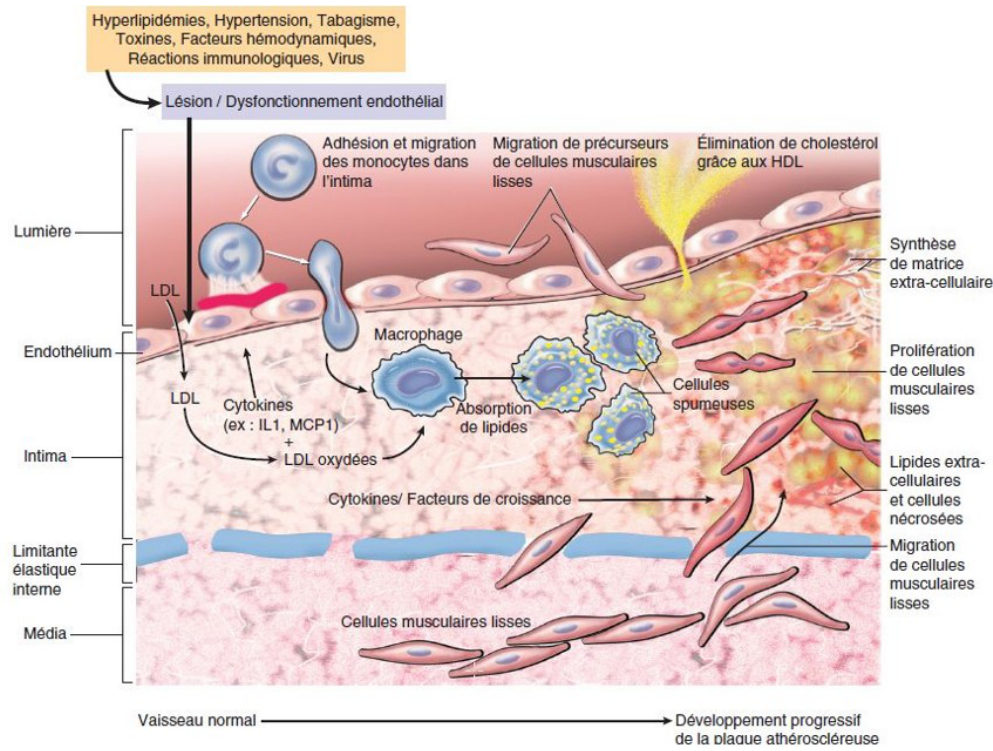


Figure 04.24. Succession des interactions cellulaires dans l'athérosclérose.

L'hyperlipidémie et les autres facteurs de risque sont supposés entraîner des lésions de l'endothélium, ayant comme conséquence l'adhérence des plaquettes et des monocytes, la libération de facteurs de croissance (en particulier le PGDF), ce qui conduit à la migration et à la prolifération des cellules musculaires lisses. Les cellules spumeuses des plaques athéroscléreuse dérivent à la fois des macrophages et des cellules musculaires lisses : (1) des macrophages par l'intermédiaire des récepteurs des VLDL (lipoprotéines de très basse densité), et des récepteurs éboueurs reconnaissant des LDL (lipoprotéines de basse densité) modifiées (ex. : des LDL oxydées) ; (2) des cellules musculaires lisses grâce à des mécanismes plus mal connus. Les lipides extracellulaires proviennent de la lumière du vaisseau (phénomène d'« insudation »), particulièrement en présence d'une hypercholestérolémie, et aussi de la dégradation de cellules spumeuses. L'accumulation du cholestérol dans la plaque est la conséquence d'un déséquilibre entre ses entrées et ses sorties, et il est possible que les lipoprotéines de haute densité (HDL) puissent aider à éliminer le cholestérol de ces amas. Les cellules musculaires lisses migrent vers l'intima, se multiplient et produisent des constituants de la matrice extracellulaire, notamment du collagène et des protéoglycanes. ¹ Référence : « Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces », par Jean-Louis Paul et Bruno Baudin. Revue francophone des laboratoires n° 409, février 2009.

Calibre des vaisseaux atteints*	Nom	Description
Vascularite des gros vaisseaux	Artérite à cellules géantes (maladie de Horton)	Artérite granulomateuse Atteinte fréquente de l'artère temporale Patients âgés de plus de 50 ans Pseudo-polyarthrite rhizomélisque fréquente.
	Artérite de Takayasu	Artérite granulomateuse Patients de moins de 50 ans
Vascularites des vaisseaux de moyen calibre	Périartérite noueuse	Vascularite nécrosante à l'origine d'anévrismes et de sténoses Absence d'ANCA.
	Maladie de Kawasaki	Artérite associée à un syndrome lympho-cutanéomuqueux, survenant habituellement chez l'enfant. Les artères coronaires sont souvent atteintes, avec formation de microanévrismes et/ou de thromboses.
Vascularites des petits vaisseaux	Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener)	Inflammation granulomateuse nécrosante touchant le tractus respiratoire. Vascularite nécrosante avec glomérulonéphrite fréquente. Présence d'ANCA anti-PR3.
	Polyangéite microscopique	Absence d'inflammation granulomateuse. Vascularite nécrosante avec glomérulonéphrite nécrosante et capillarite pulmonaire fréquentes. Présence d'ANCA anti-MPO.
	Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg et Strauss)	Inflammation granulomateuse nécrosante riche en polynucléaires éosinophiles atteignant le tractus respiratoire. Vascularite nécrosante. Asthme et hyperéosinophilie sanguine. Présence d'ANCA anti-MPO.

Tableau 04.02. Classification et caractéristiques des principales vascularites (classification de Chapel Hill). ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires. PR3 : antiprotéinase 3. MPO : antimyéloperoxydase.

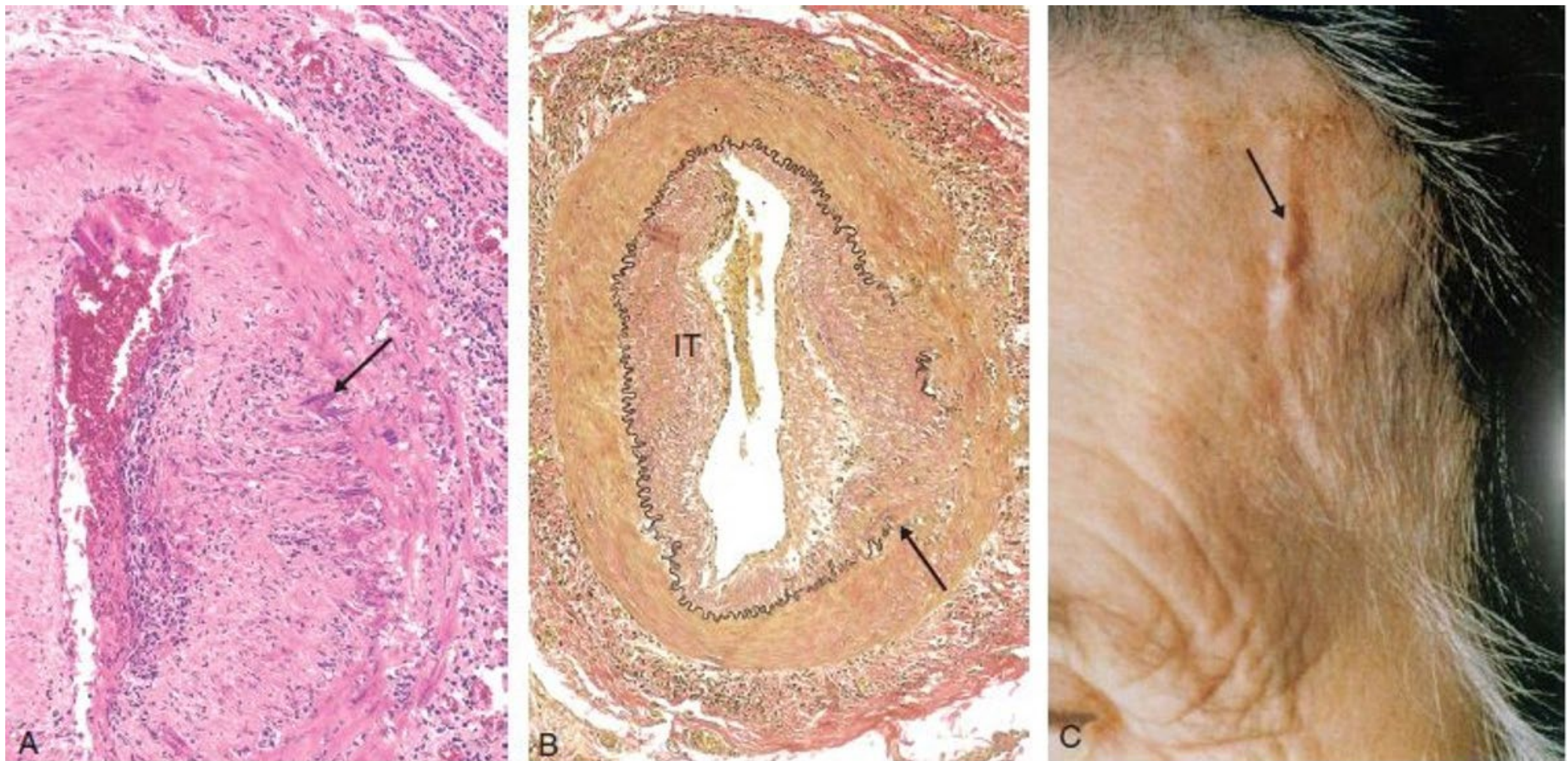


Figure 04.25. Artérite à cellules géantes. A. Coupe histologique colorée par l'hématéine-éosine d'une artère temporale, montrant des cellules géantes au contact de la limitante élastique interne partiellement détruite (flèche). B. Coloration des fibres élastiques mettant en évidence une destruction localisée de la limitante élastique interne (flèche) et un épaissement intimal (IT) caractéristique d'une artérite d'évolution prolongée ou cicatrisée. C. Artère temporale d'un patient atteint de la maladie de Horton : l'artère est visible sous la peau, épaisse, nodulaire et sensible.

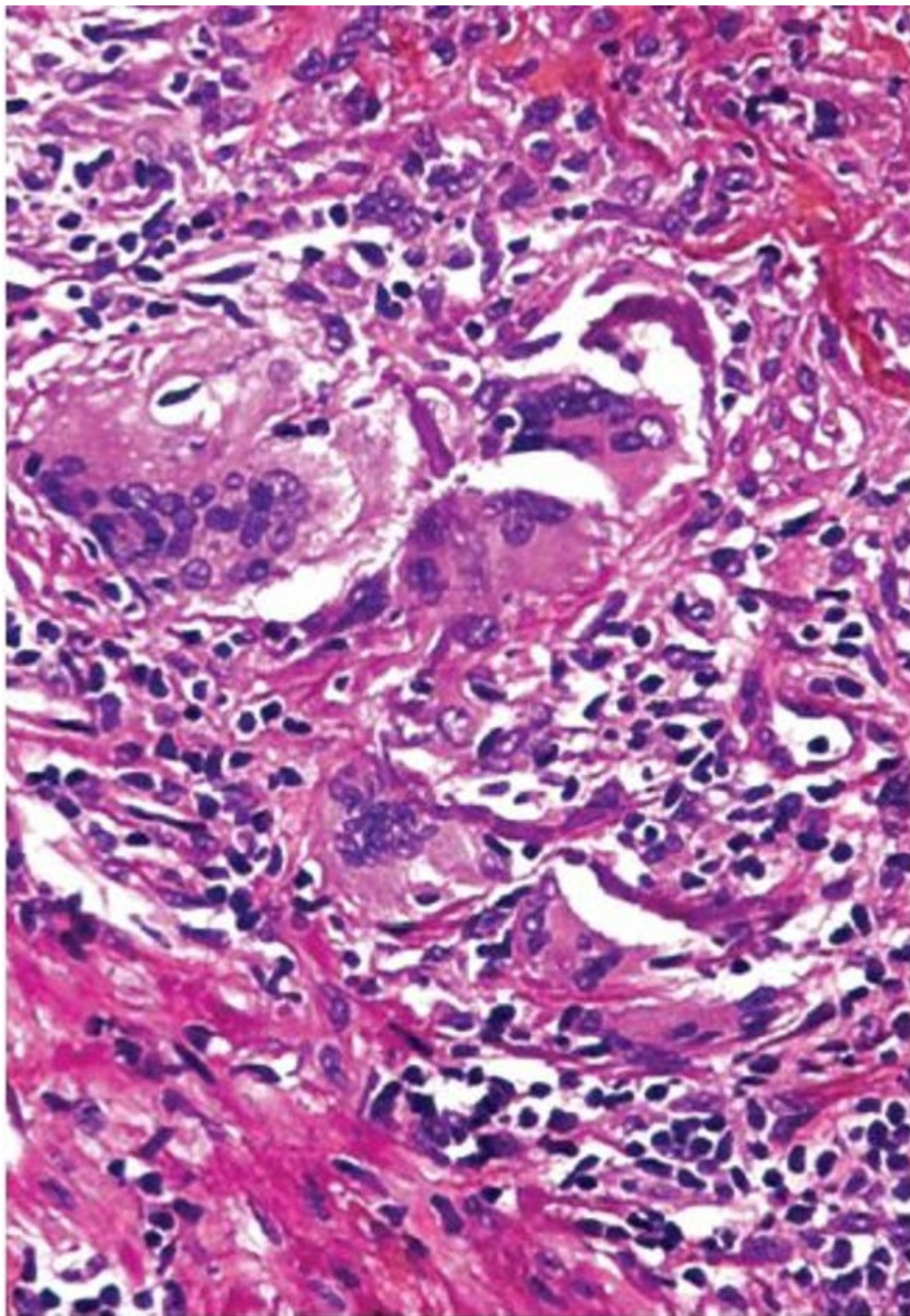


Figure 04.26. Artérite à cellules géantes. Infiltration de la paroi artérielle par des cellules géantes plurinucléées associées à des lymphocytes (HES, fort grossissement).

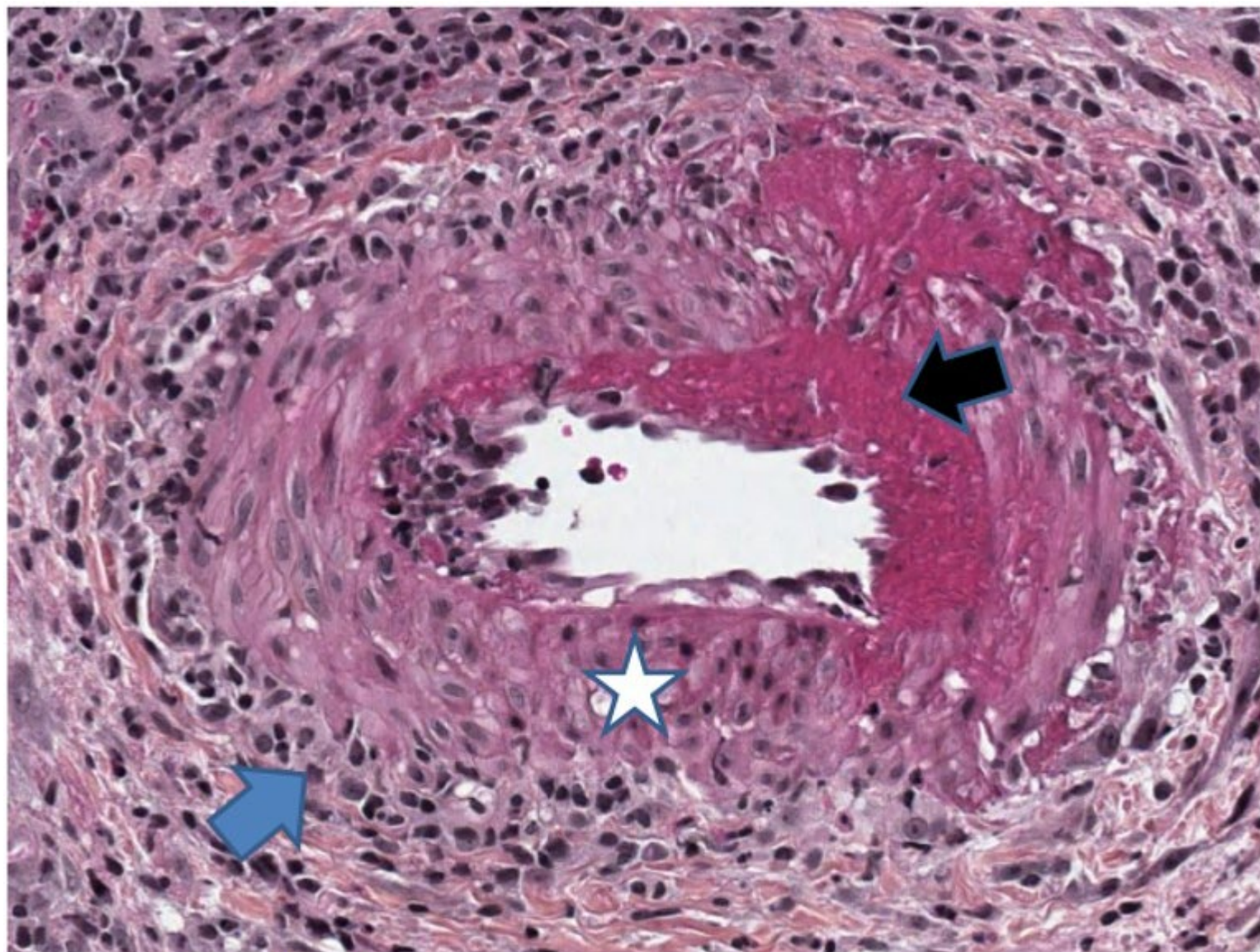


Figure 04.27. Périartérite noueuse. Flèche bleue : infiltrat inflammatoire péri-artériel. Flèche noire : nécrose fibrinoïde. Étoile : média.

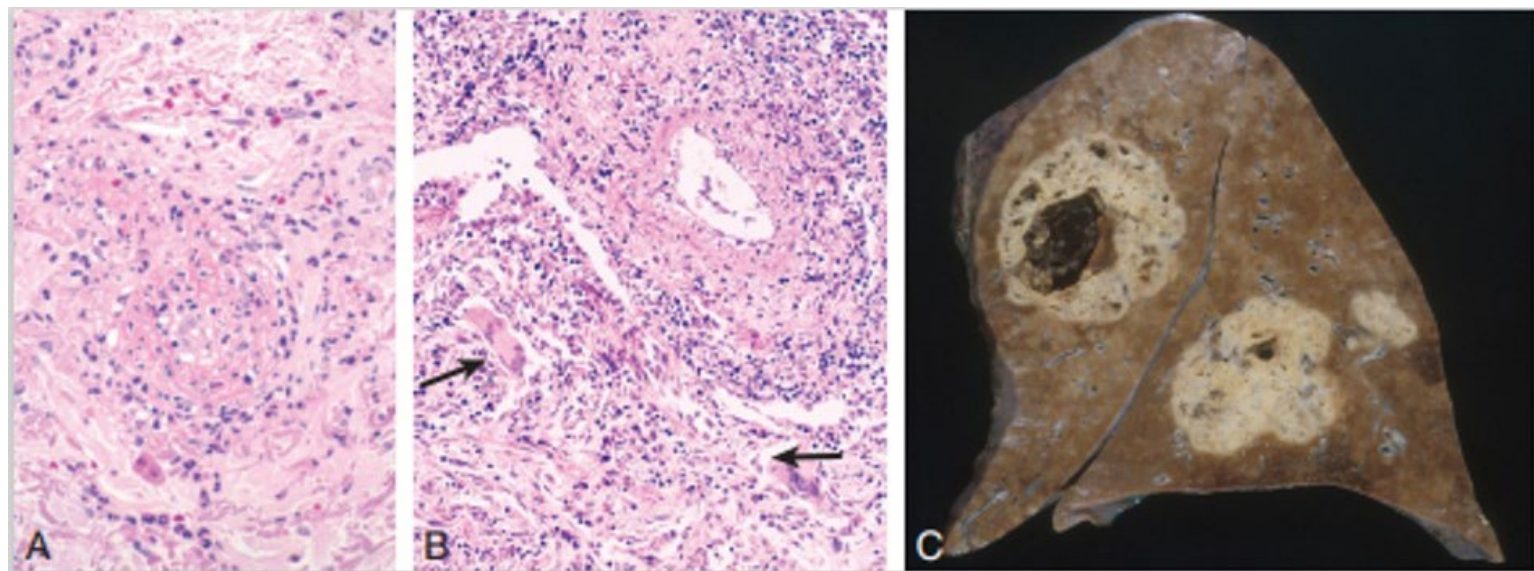


Figure 04.28. Aspects représentatifs des vascularites des petits vaisseaux associées aux ANCA. Glomérulonéphrite nécrisante à croissant au cours d'une granulomatose avec polyangéite : nécrose glomérulaire avec dépôts de fibrine (flèche noire) et croissant cellulaire dans la chambre urinaire (flèche blanche). B. Vascularite touchant une petite artère pulmonaire avec inflammation granulomateuse adjacente contenant des cellules épithélioïdes et des cellules géantes (flèches). C. Photographie macroscopique du poumon d'un patient ayant présenté une granulomatose avec polyangéite d'évolution fatale, montrant de volumineuses lésions nodulaires (flèches blanches) avec cavitation centrale (flèche noire).

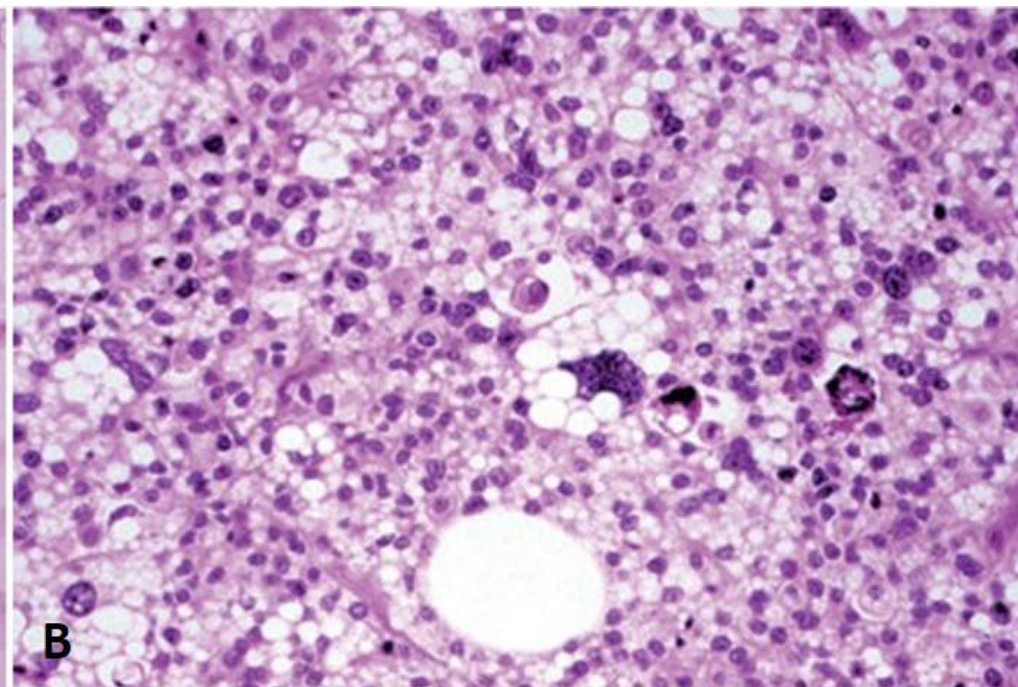
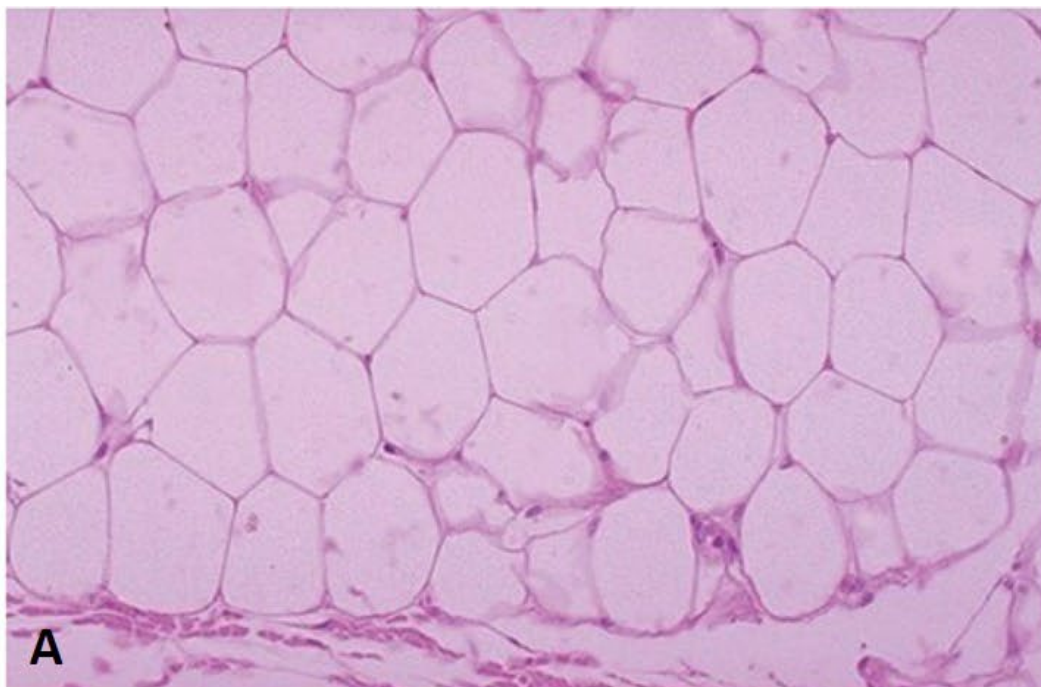


Figure 05.01. Différenciation tumorale : liposarcome bien différencié (A) ou peu différencié (B). Dans la forme peu différenciée, les grandes vacuoles lipidiques caractéristiques des adipocytes sont quasiment absentes.

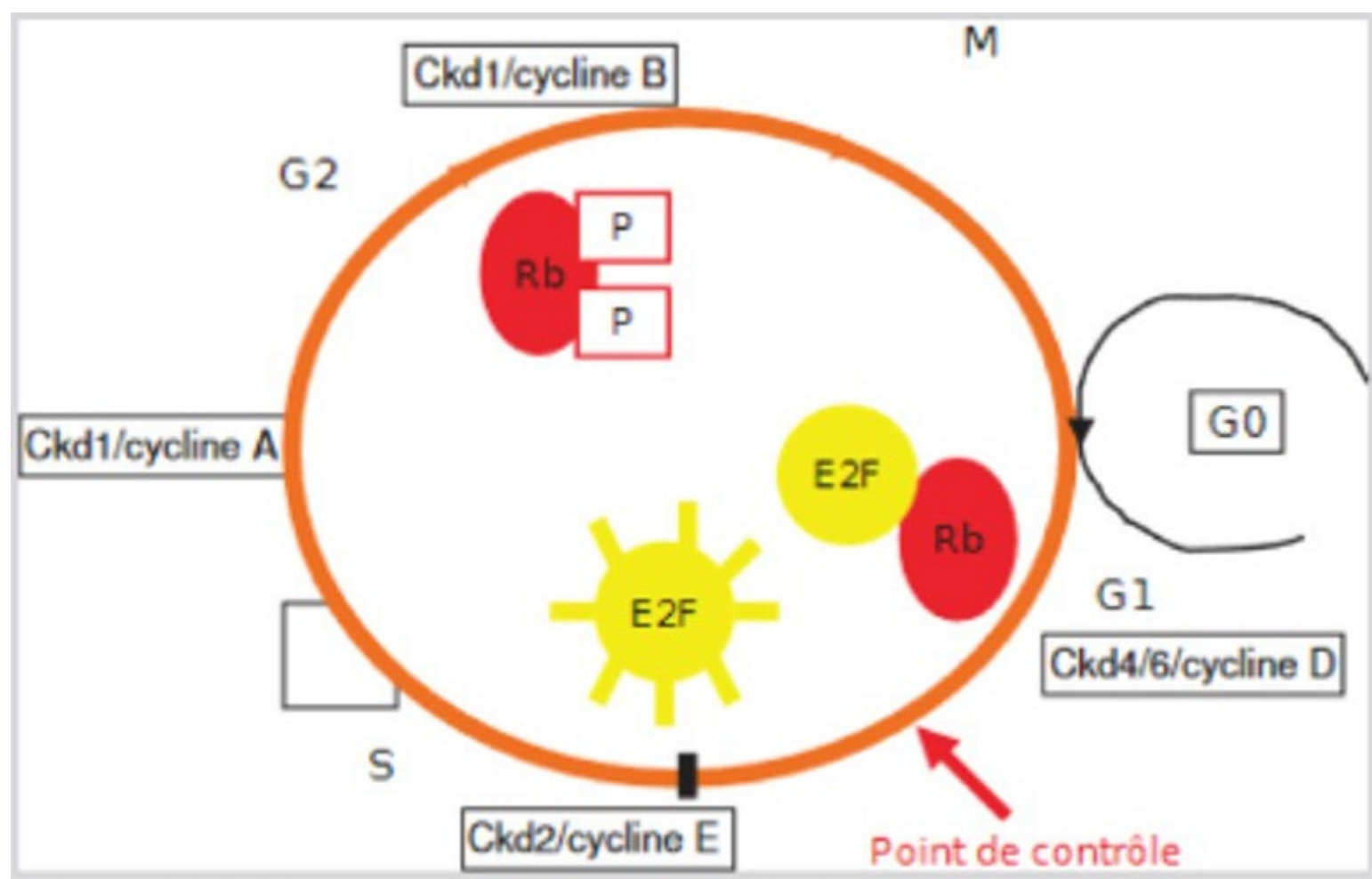


Figure 05.02. Bases moléculaires de la cancérogénèse.

Localisation cancéreuse	Agents cancérogènes
Pharynx	Boissons alcooliques Chique de bétel avec ajout de tabac Virus du papillome humain de type 16 (VPH 16) Tabagisme
Nasopharynx	Formaldéhyde Poussières de bois Tabagisme Virus d'Epstein-Barr
Estomac	Helicobacter pylori Rayons X, rayons gamma Tabagisme
Côlon et rectum	Boissons alcooliques Rayons X, Rayons gamma Tabagisme Viande transformée (consommation de)
Foie et voies biliaires	Boissons alcooliques Virus de l'hépatite B Virus de l'hépatite C
Poumon	Tabagisme Radon -222 et ses produits de désintégration Particules fines de la pollution atmosphérique
Peau (mélanome)	Appareils de bronzage émettant des UV Rayonnements solaires
Mésothéliome (plèvre et péritoine)	Amiante (toutes formes)
Seins	Boissons alcooliques Contraception œstroprogestative Rayons X ou rayons gamma Traitement œstroprogestatif de la ménopause
Col utérin	Contraception œstroprogestative Tabagisme Virus du papillome humain de type 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 Virus de l'immunodéficience humaine de type 1

Localisation cancéreuse	Agents cancérogènes
Endomètre	Tamoxifène Traitement œstrogénique de la ménopause Traitement œstroprogestatif de la ménopause
Ovaire	Amiante (toutes formes) Tabagisme Traitement œstrogénique de la ménopause
Pénis	Virus du papillome humain de type 16
Rein	Rayons X ou rayons gamma Tabagisme Trichloroéthylène
Vessie	Arsenic et composés inorganiques de l'arsenic Industrie de fabrication du caoutchouc Métier de peintre Production d'aluminium Rayons X ou rayons gamma Schistosoma haematobium Tabagisme
Thyroïde	Iode radioactif, dont Iode 131 Rayons X ou rayons gamma
Leucémie et/ou lymphome	Benzène Formaldéhyde Helicobacter pylori Herpes virus associé au sarcome de Kaposi Lindane Industrie de fabrication du caoutchouc Tabagisme Virus d'Epstein-Barr Virus de l'hépatite C Virus de l'immunodéficience humaine de type 1 Virus lymphotrope T humain de type 1 Rayons X ou rayons gamma

Tableau 05.01. Principaux agents environnementaux dont il existe des preuves suffisantes de l'effet cancérogène pour l'homme (classés dans le groupe 1 par le Centre international de recherche sur le cancer).

Proto-oncogènes	Type d'anomalie	Exemples de tumeurs impliquées
<i>ERBB1</i> (EGFR)	sur-expression ou mutation activatrice	nombreux carcinomes
<i>ERBB2</i> (HER2)	amplification	carcinomes mammaires, ovariens, gastriques
<i>FLT3</i>	mutation activatrice	leucémies aiguës myéloïdes
<i>RET</i>	mutation activatrice	carcinomes thyroïdiens
<i>PDGFR</i>	mutation activatrice	sarcomes, gliomes
<i>KIT</i>	mutation activatrice	tumeurs stromales gastro-intestinales
<i>KRAS</i>	mutation activatrice	carcinomes coliques, bronchiques, pancréatiques
<i>NRAS</i>	mutation activatrice	leucémies, mélanomes
<i>BRAF</i>	mutation activatrice	mélanomes
<i>ABL</i>	translocation	leucémie myéloïde chronique
<i>CMYC</i>	translocation	lymphome de Burkitt
<i>NMYC</i>	amplification	neuroblastomes
<i>CCND1</i> (cycline D1)	translocation	lymphomes du manteau
<i>CDK4</i>	mutation activatrice	mélanomes

Tableau 05.02 . Exemples de proto-oncogènes impliqués dans des tumeurs humaines.

Gènes suppresseurs	Exemples de tumeurs impliquées
<i>TP53</i>	nombreux cancers
<i>NF1</i>	tumeurs des nerfs périphériques
<i>NF2</i>	méningiomes
<i>APC</i>	carcinomes coliques
<i>WT1</i>	néphroblastome (tumeur de Wilms)

Tableau 05.03 . Exemples de gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans des tumeurs humaines.

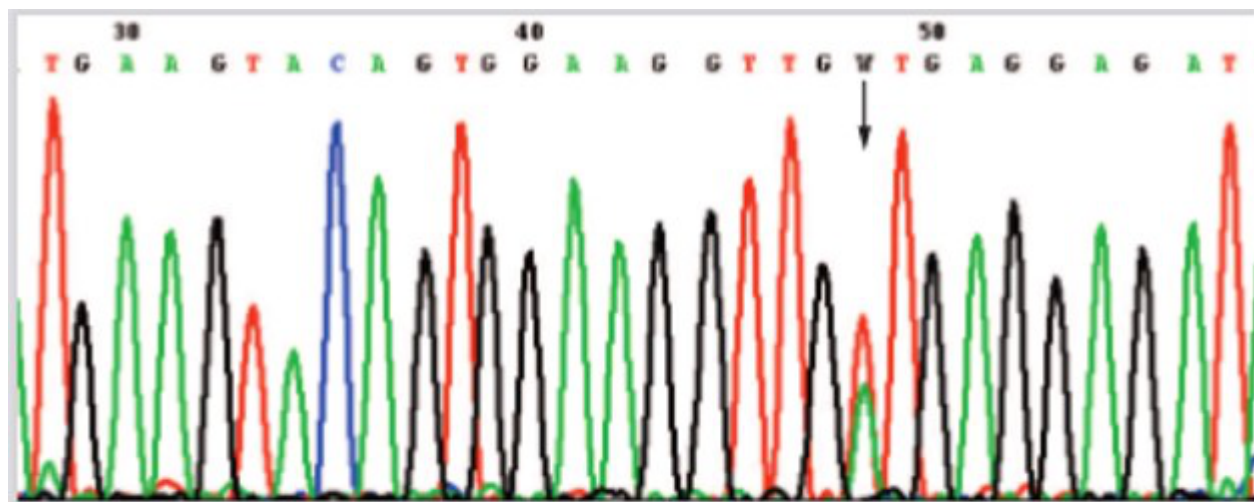


Figure 05.03. Mutation « gain de fonction » du proto-oncogène *KIT* dans une tumeur stromale digestive. Le séquençage après amplification de l'ADN extrait des cellules tumorales permet de mettre en évidence une substitution d'une base (en position 48 sur ce graphe), correspondant à la mutation c.1679T > A, p.(Val560Asp). Cette délétion est responsable de l'expression d'une protéine oncogénique, car constitutivement activée.

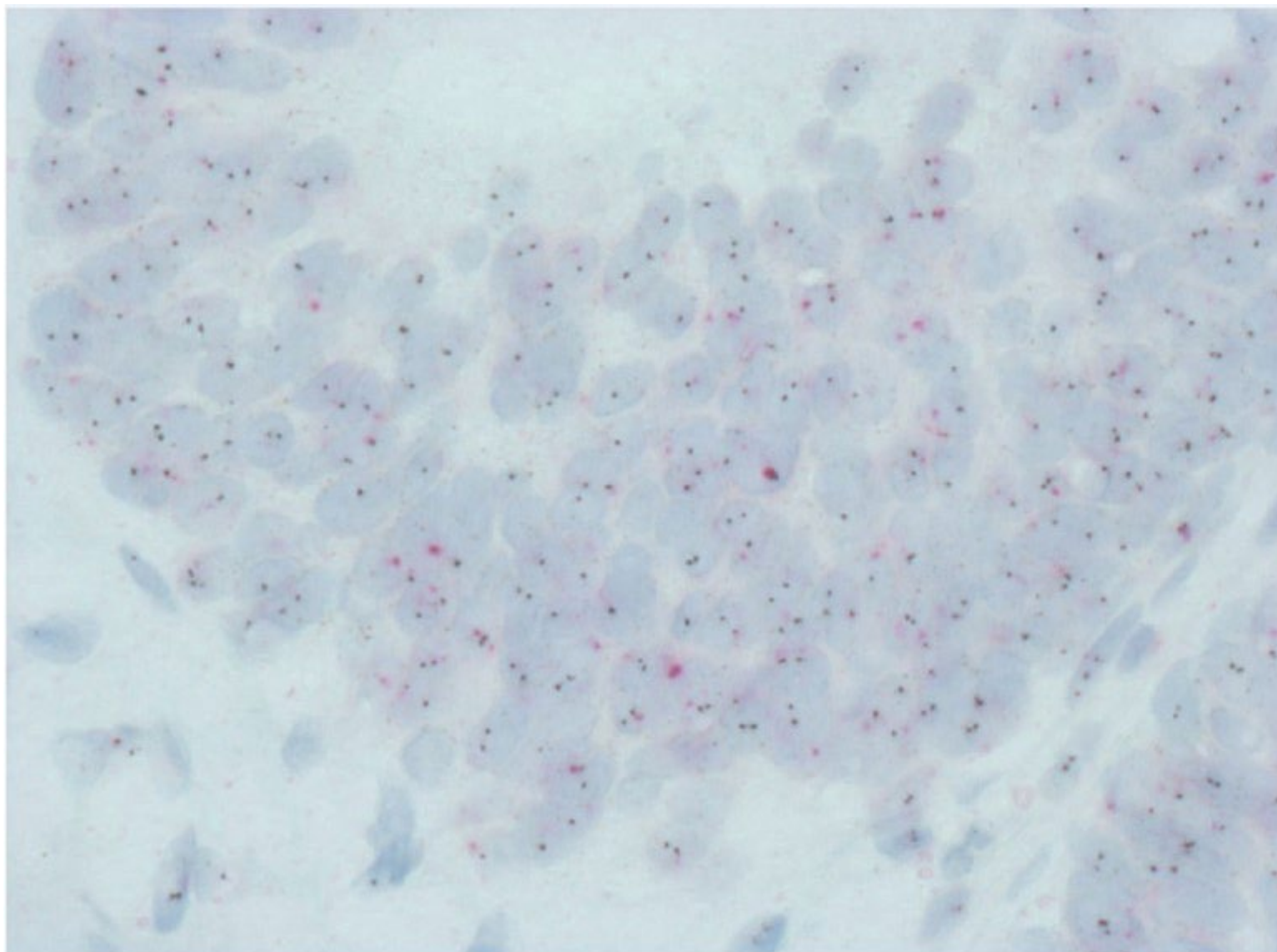


Figure 05.04. Détection d'une amplification de *HER2* par CISH (hybridation *in situ* révélée par un chromogène) dans un adénocarcinome gastrique. Les points rouges correspondent à l'hybridation de la sonde *HER2* et les noirs à l'hybridation de la sonde centromérique.

Gènes	Tumeurs ou prédisposition familiale
Proto-oncogènes	
<i>MEN1, RET</i> <i>KIT, PDGFRA</i> <i>CDK4</i>	néoplasies endocriniennes multiples tumeurs stromales gastro-intestinales mélanomes
Gènes suppresseurs de tumeur	
<i>RB</i> <i>TP53</i> <i>NF1</i>	rétinoblastome syndrome de Li Fraumeni tumeurs nerveuses (neurofibromatose)
Gènes impliqués dans le maintien de l'intégrité de l'ADN	
<i>XPA</i> <i>BRCA1</i> <i>MLH1, MSH2</i>	xeroderma pigmentosum de type A, tumeurs cutanées carcinomes endométriaux et ovariens carcinomes colorectaux

Tableau 05.04. Exemples de prédispositions familiales aux tumeurs chez l'homme.

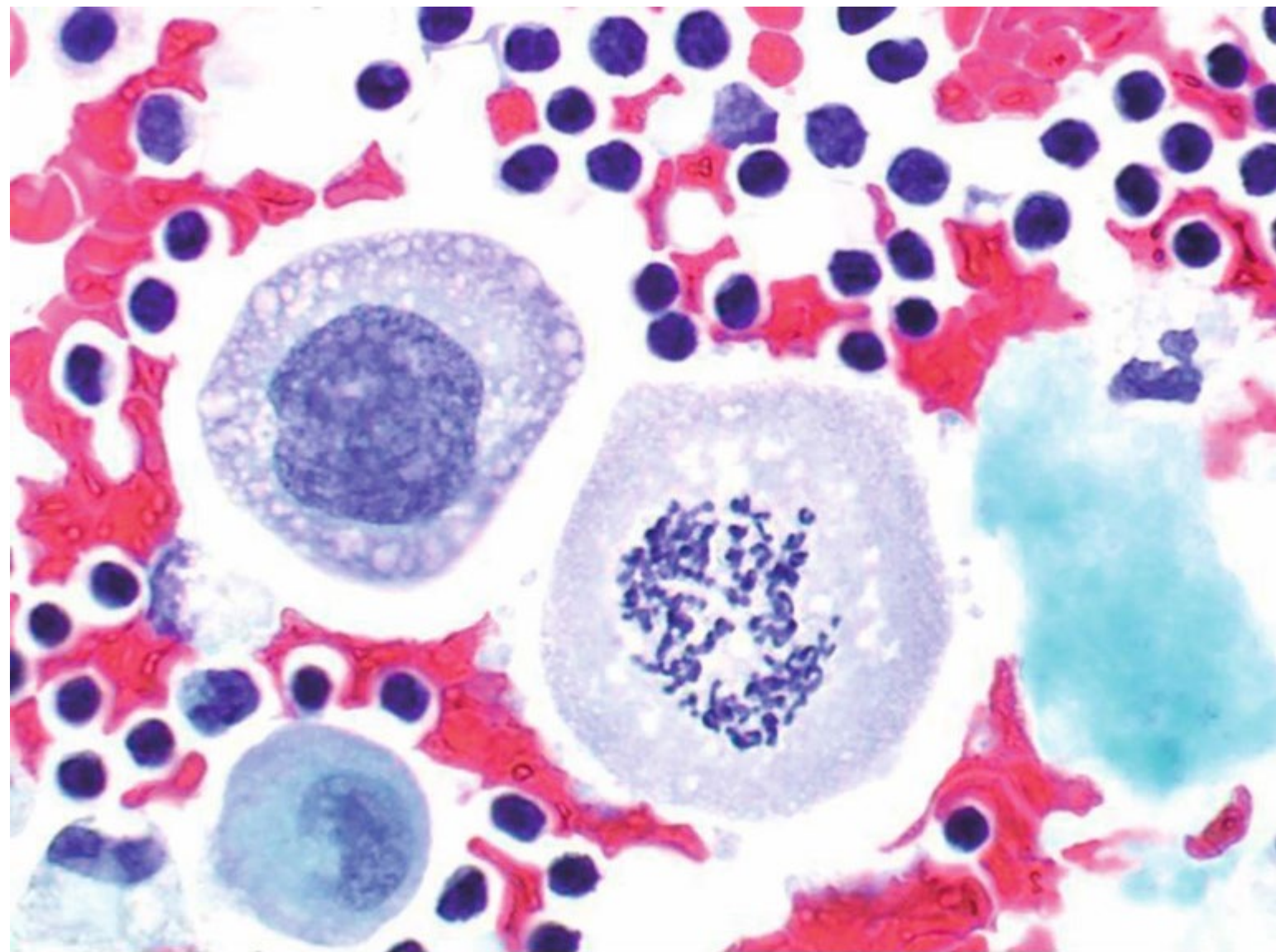


Figure 05.05. Une mitose anormale et une cellule à noyau irrégulier.

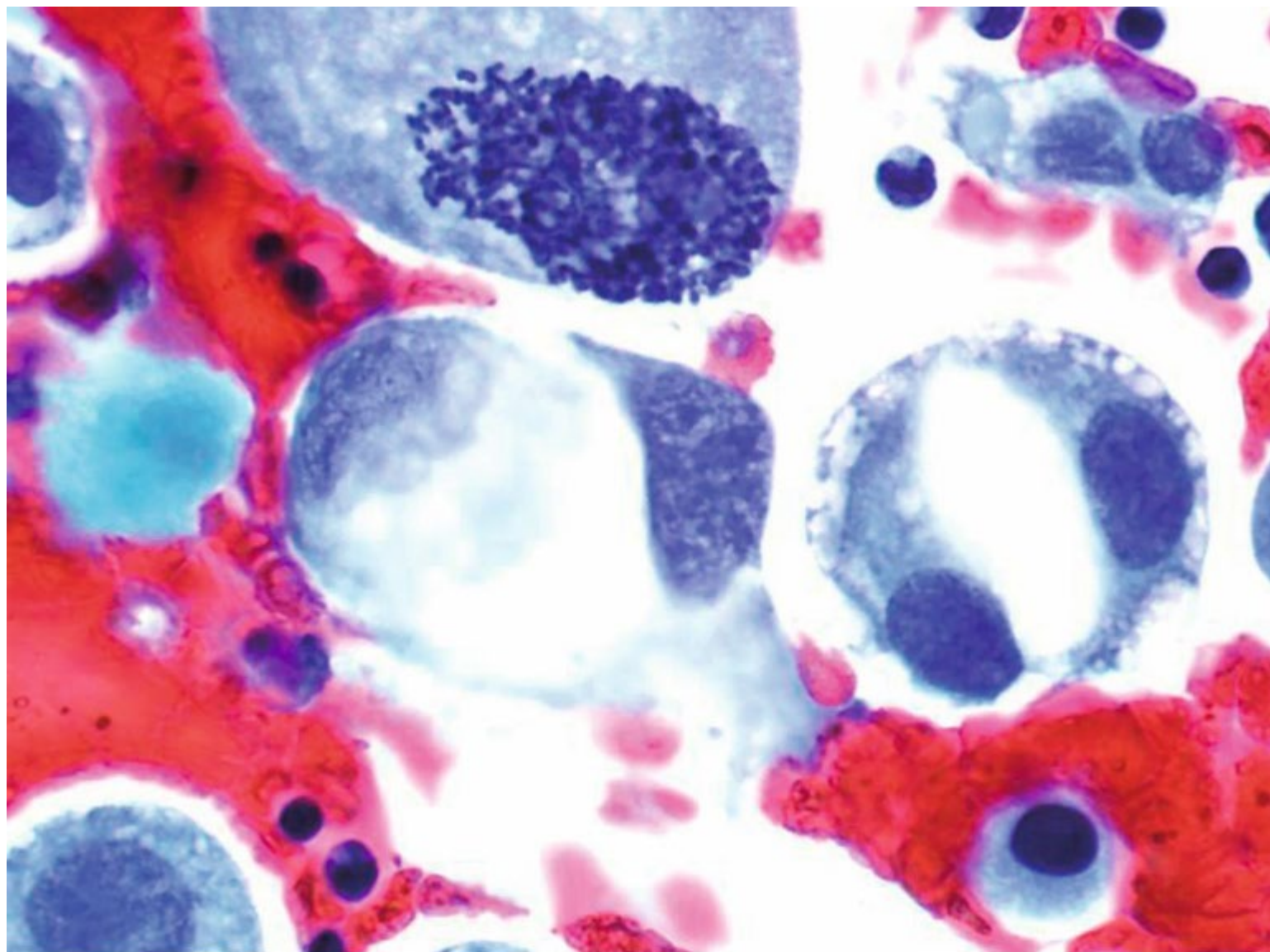


Figure 05.06. Une mitose anormale, noyaux hyperchromatiques irréguliers repoussés par une volumineuse vacuole cytoplasmique. Noter l'anisocaryose : différence de taille des noyaux d'une cellule à l'autre.

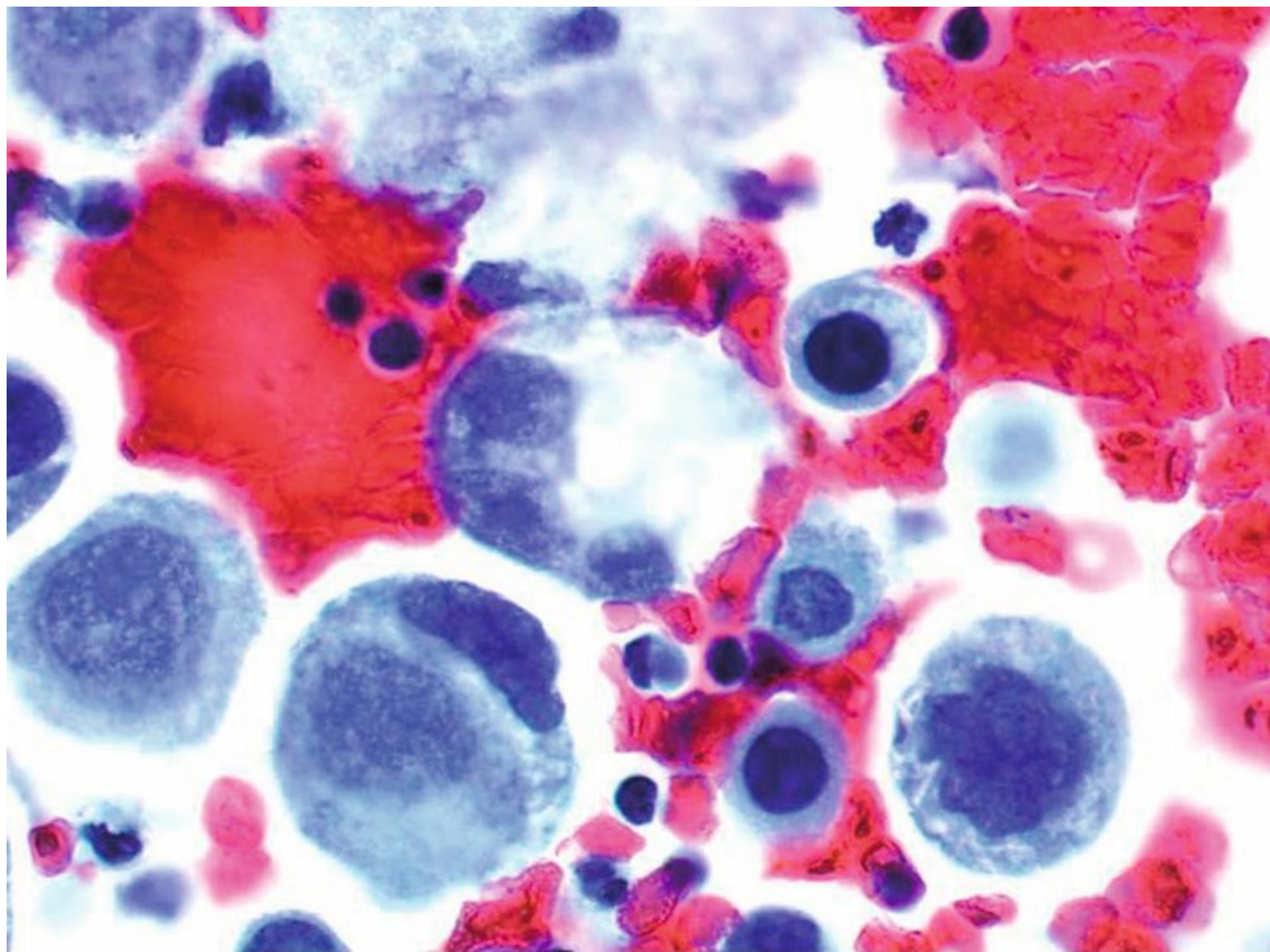


Figure 05.07. Cellules cancéreuses avec noyaux hyperchromatiques et augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique. À noter la présence de deux cellules en apoptose.

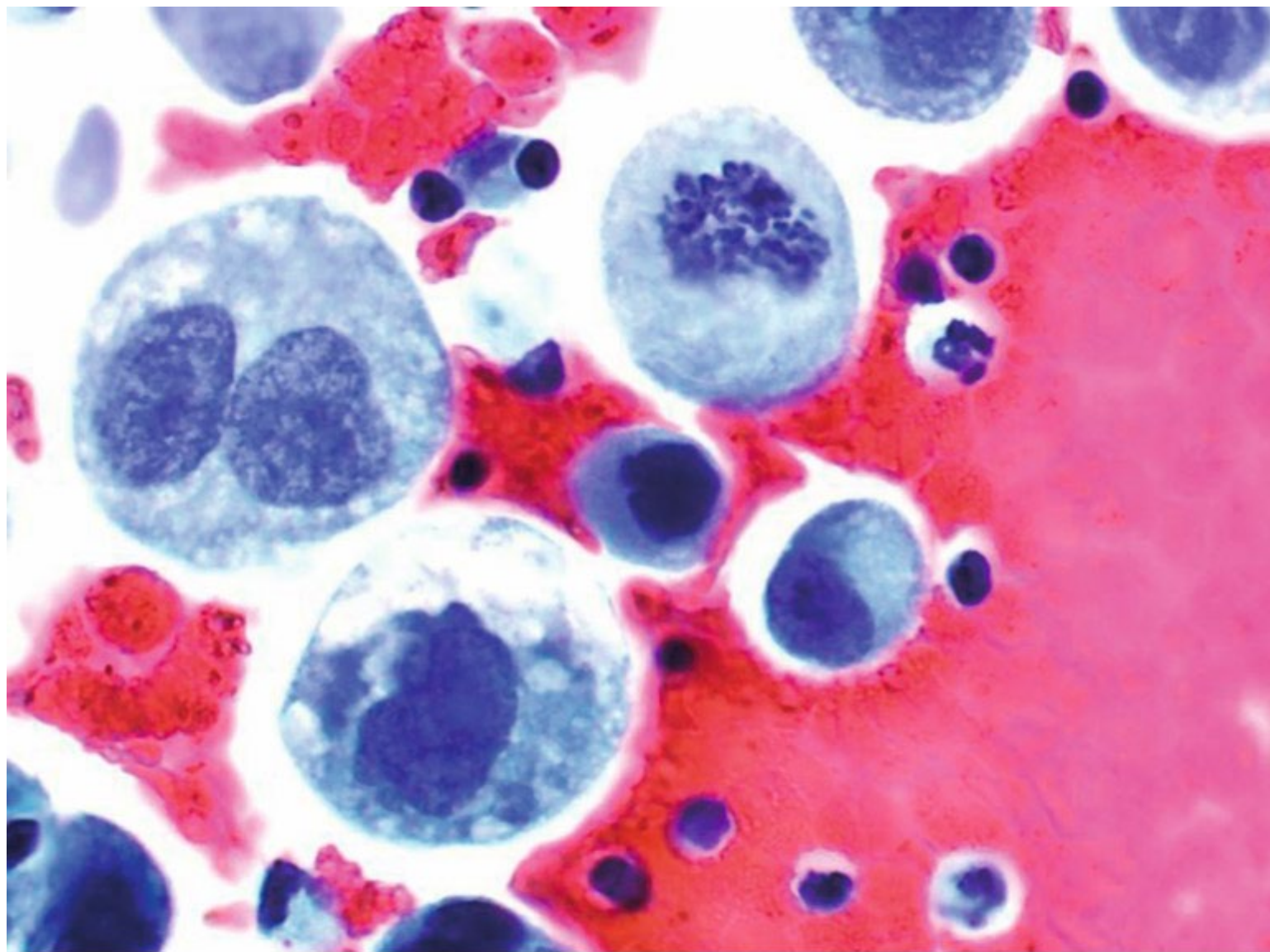


Figure 05.08. Cellule binucléée avec noyaux hyperchromatiques, volumineux nucléoles et augmentation du rapport nucléocytoplasmique. Une mitose anormale. Au centre : une cellule en apoptose

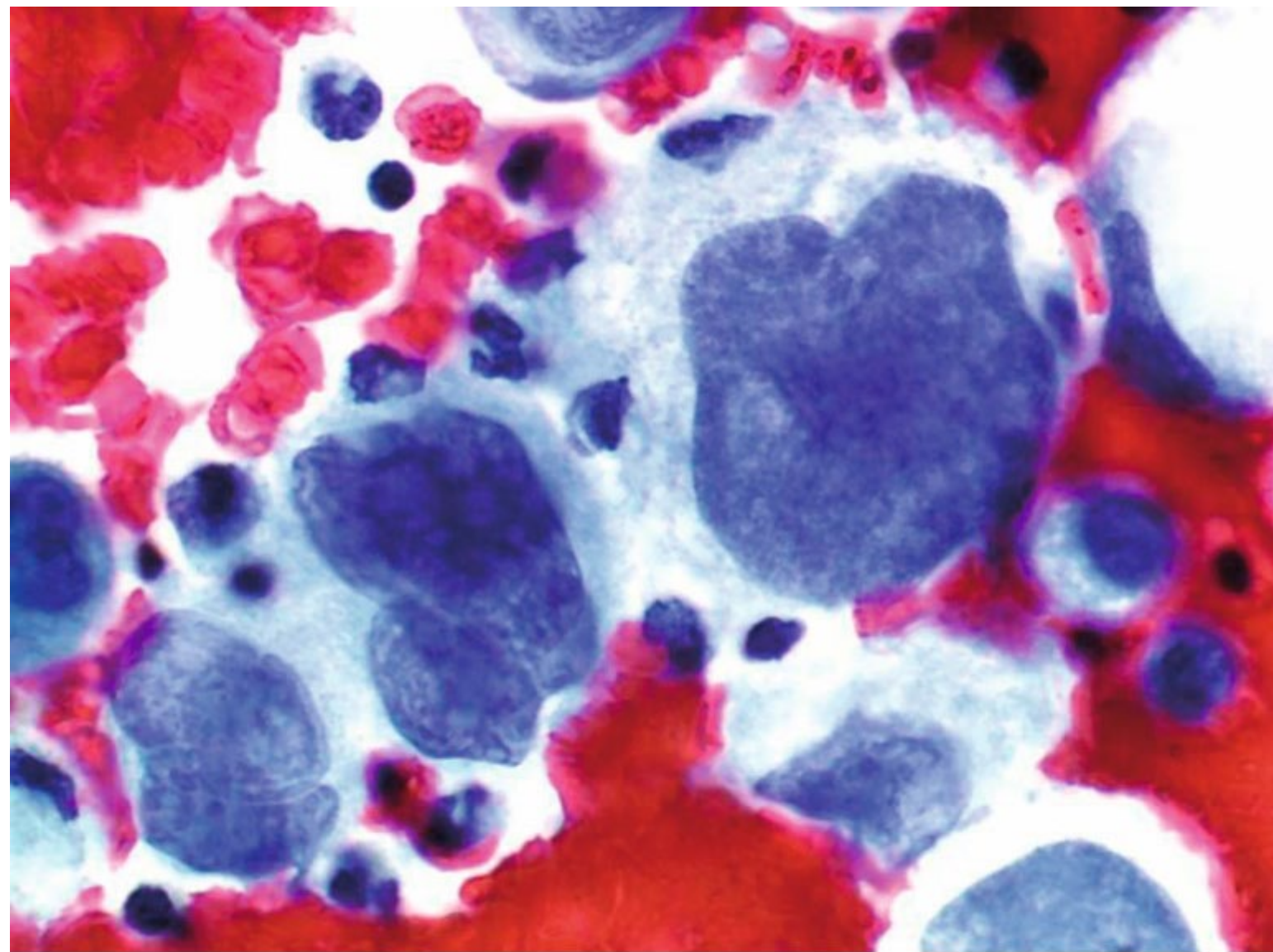


Figure 05.09. Noyaux hyperchromatiques avec contours irréguliers

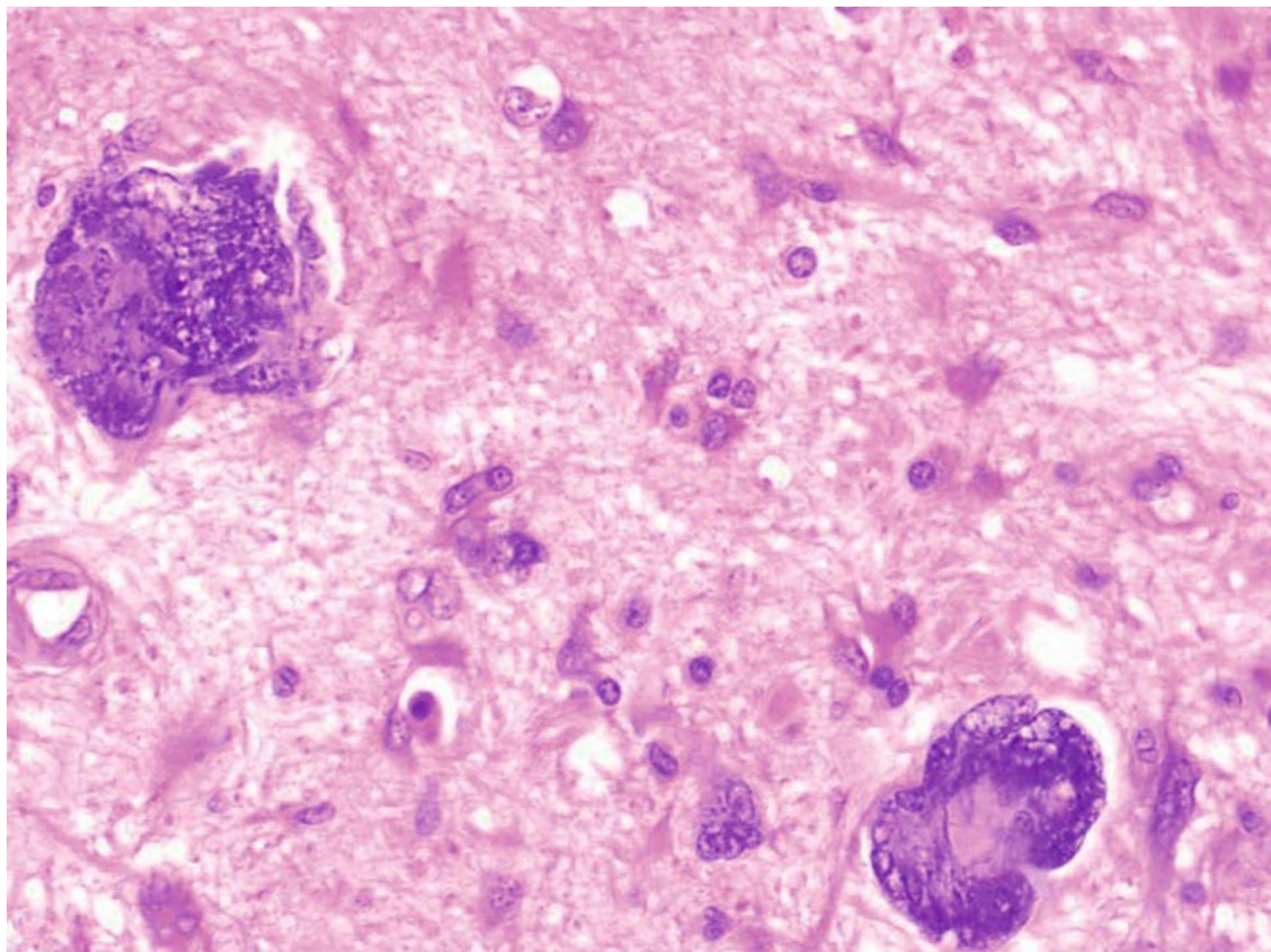


Figure 05.10. Cellules monstrueuses de très grandes tailles avec noyaux multiples irréguliers (glioblastome : tumeur gliale de haut grade). Noter la taille des noyaux du tissu glial normal en comparaison.

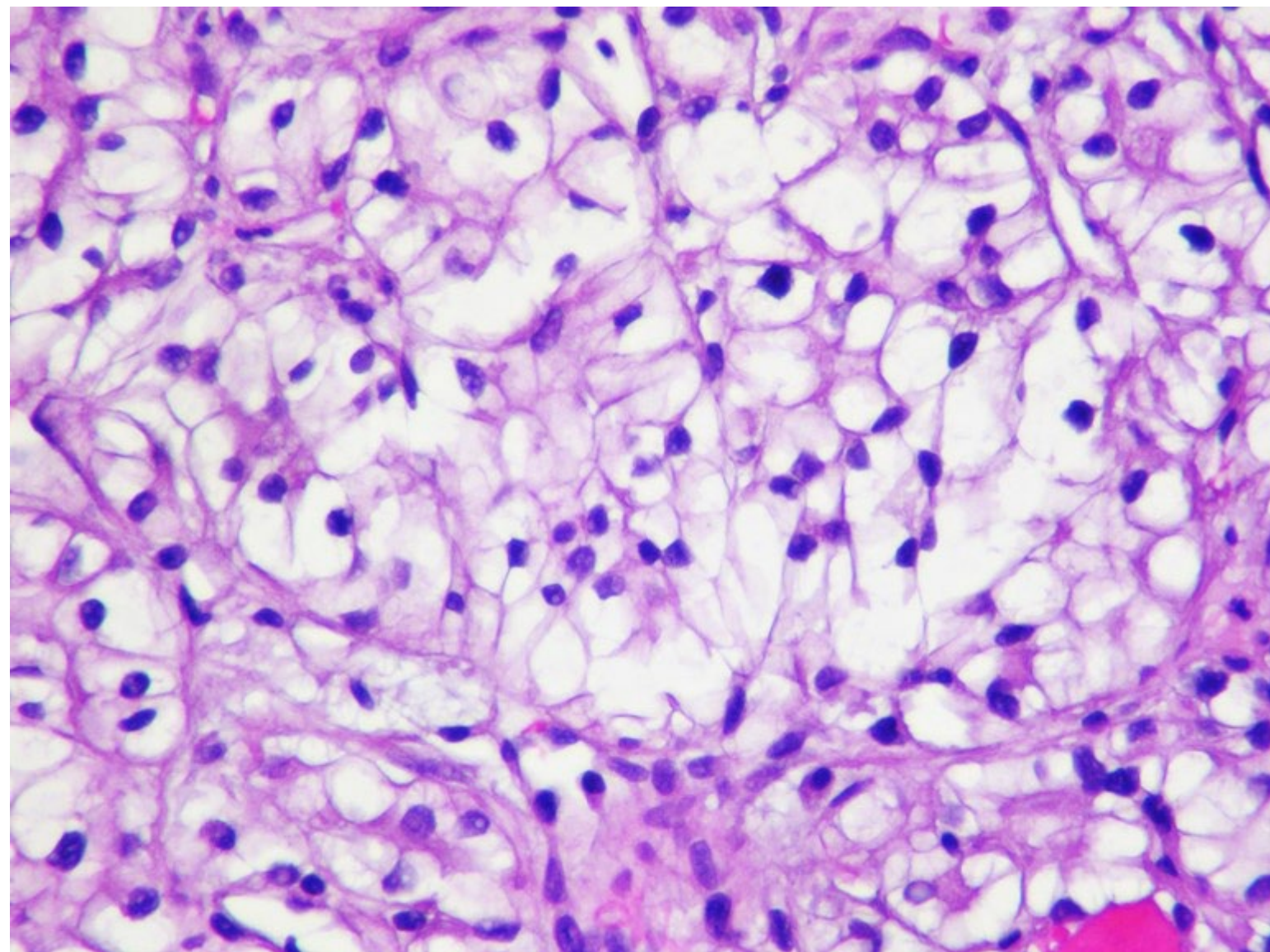


Figure 05.11. Adénocarcinome à cellules claires du rein : les cytoplasmes des cellules tumorales sont chargés de glycogène ce qui leur donne cet aspect clair.

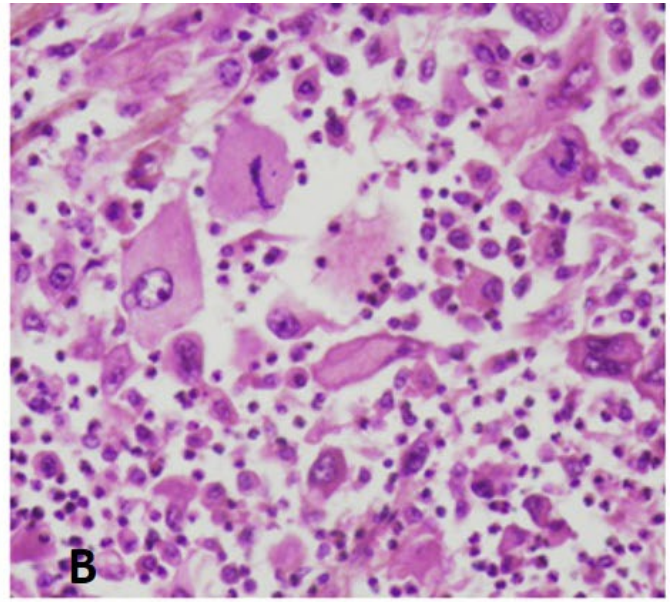
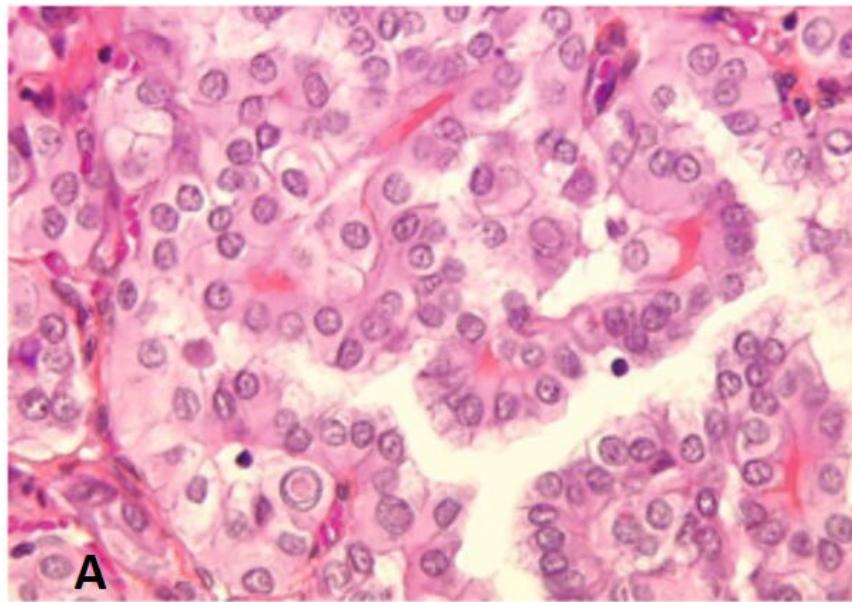


Figure 05.12. Stroma tumoral : dans ces deux carcinomes thyroïdiens, le stroma est pratiquement absent, réduit à quelques capillaires, dans une variante bien différenciée (A), ou particulièrement abondant et riche en polynucléaires dans une variante anaplasique (B).

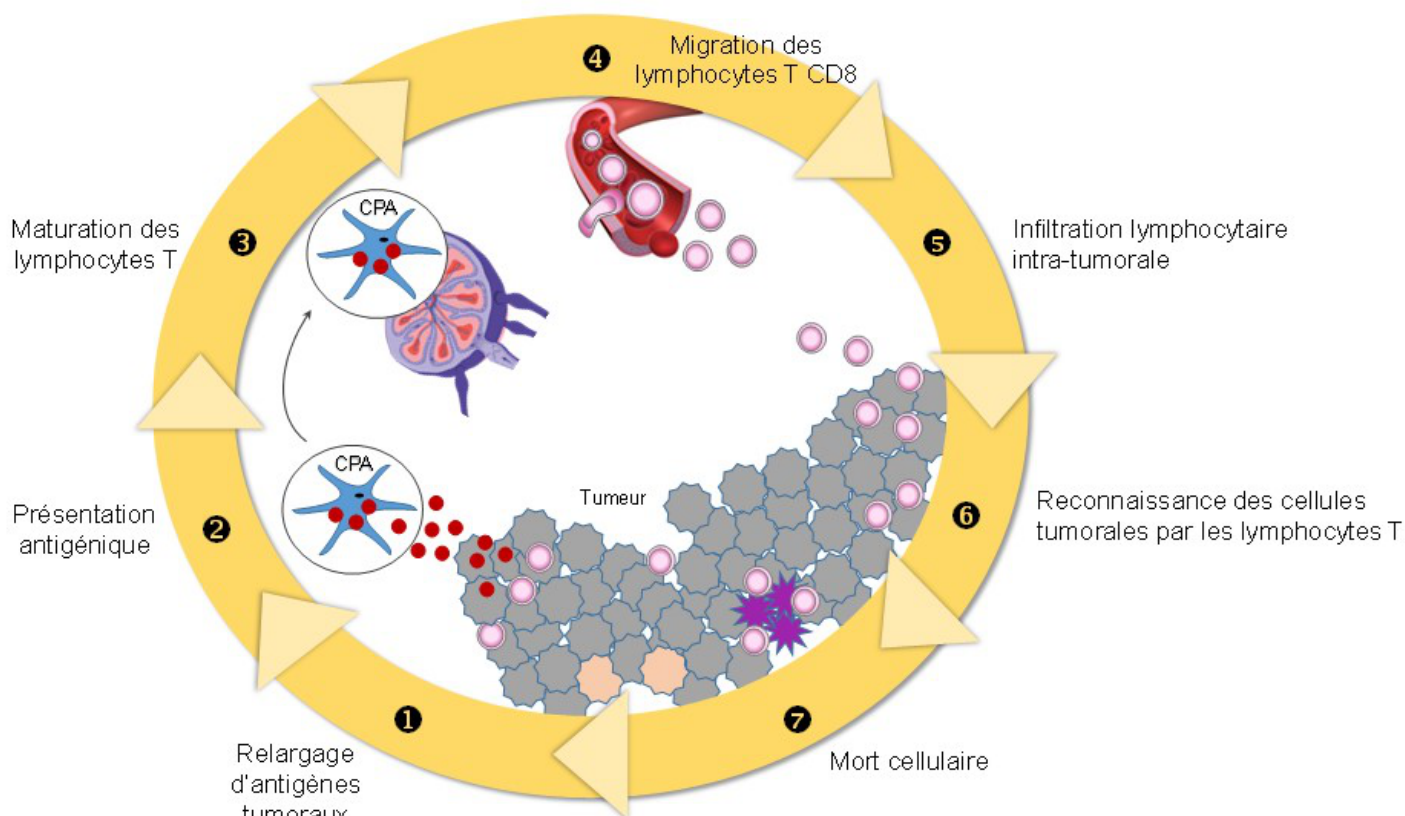
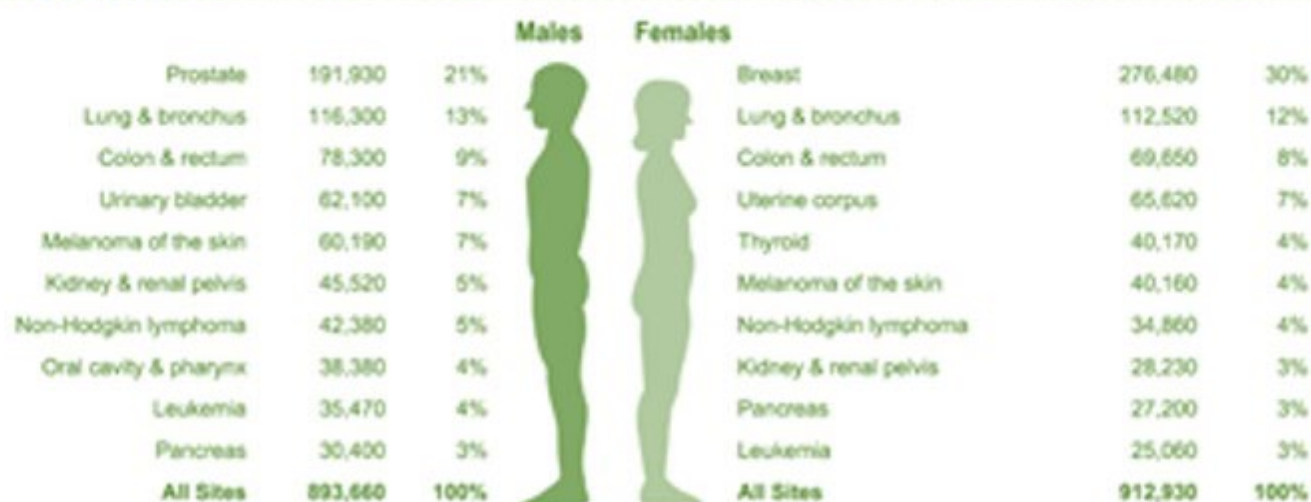


Figure 05.13. Le cycle de l'immunité contre le cancer. Source : J Benzaquen, et al. Rationnel biologique de l'immunothérapie des cancers. Rev Mal Respir 2018 Feb ;35(2):206-222. © 2018 SPLF publié par Elsevier Masson SAS.

Figure 5.2

Estimated New Cases



Estimated Deaths

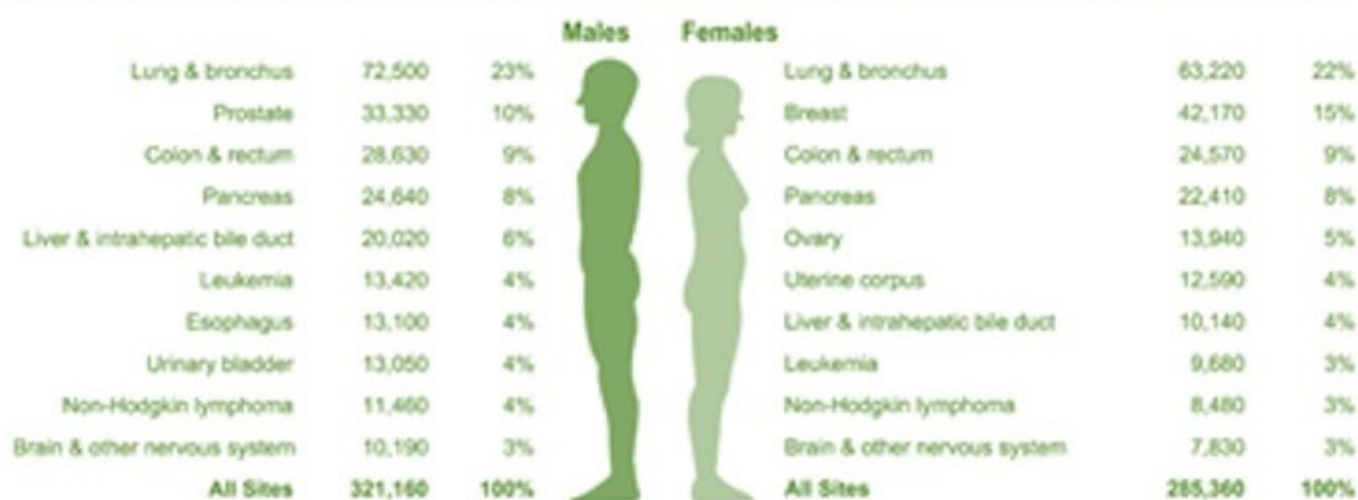


Figure 05.14. Incidence des cancers par localisation et sexe. Estimations 2020, sans prendre en compte les carcinomes basocellulaires et spinocellulaires cutanés, ni les carcinomes in situ (sauf ceux de la vessie). Source : Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020 Jan ;70(1):7-30.

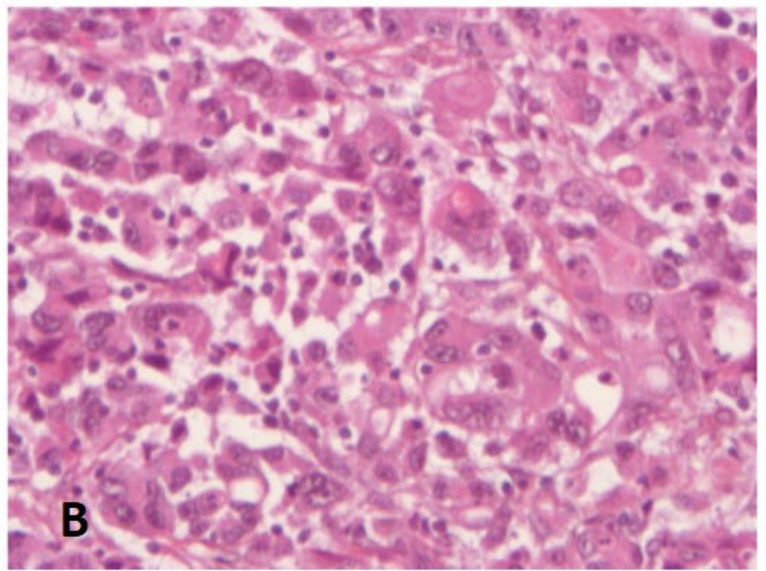
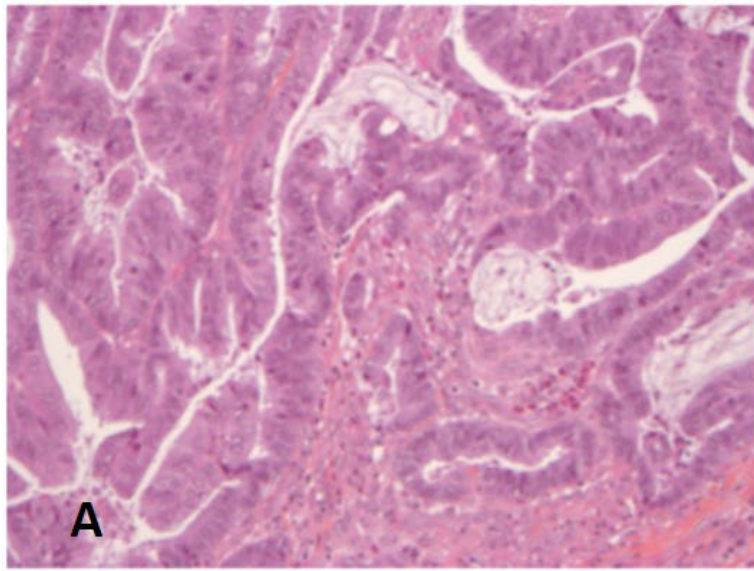


Figure 05.15. Différenciation tumorale : adénocarcinome bien différencié (A) ou peu différencié (B). Dans la forme peu différenciée, l'architecture glandulaire est absente.

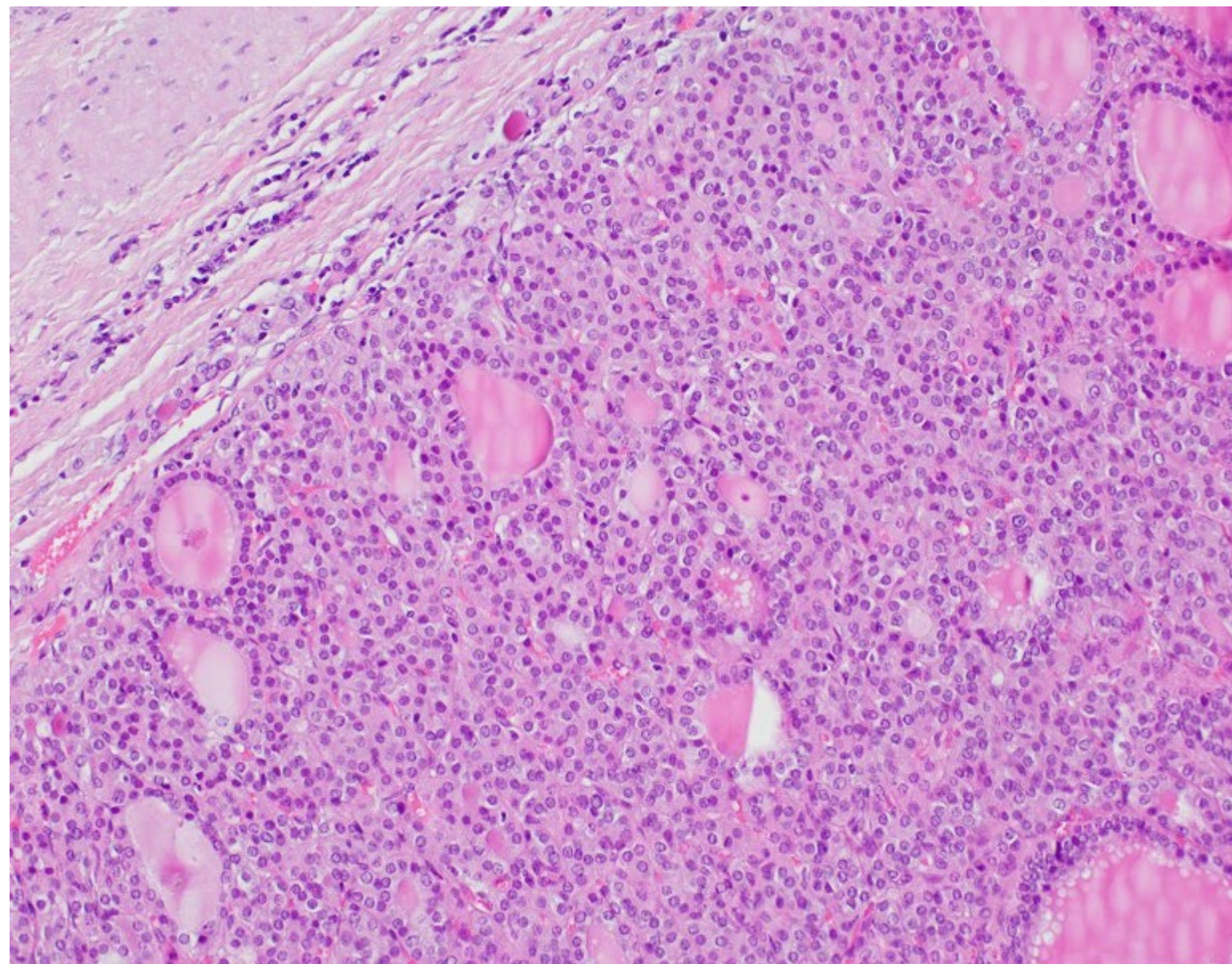


Figure 05.16. Tumeur bénigne : adénome de la thyroïde. L'histologie est très proche de celle observée dans le parenchyme thyroïdien normal.

Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes
Bien limitées	Mal limitées
Encapsulées	Non encapsulées
Histologiquement semblable au tissu d'origine (bien différenciée)	Différenciation variable (de bien à peu ou pas semblable au tissu d'origine)
Cellules régulières	Cellules cancéreuses (anomalies du cytoplasme et du noyau)
Croissance lente	Croissance rapide
Refoulement sans destruction des tissus voisins	Envahissement des tissus voisins
Pas de récurrence locale après exérèse complète	Exérèse complète difficile. Récurrence possible après exérèse supposée complète
Pas de métastase	Métastase(s)

Tableau 05.05. Tableau récapitulatif tumeurs bénignes/malignes.

Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Épithélium malpighien	Papillome malpighien ou condylome	Carcinome épidermoïde
Épithélium urothélial	Papillome urothélial	Carcinome urothélial
Épithélium glandulaire	Adénome	Adénocarcinome

Tableau 05.06. Classification de quelques tumeurs épithéliales.

Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Fibroblastes	Fibrome	Fibrosarcome
Cellules musculaires lisses	Léiomyome	Léiomyosarcome
Cellules musculaires striées	Rhabdomyome	Rhabdomyosarcome
Adipocytes	Lipome	Liposarcome
Cellules endothéliales	Angiome	Angiosarcome
Cellules cartilagineuses	Chondrome	Chondrosarcome
Cellules osseuses	Ostéome	Ostéosarcome

Tableau 05.07. Classification de quelques tumeurs conjonctives.

Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Lymphocytes		Lymphomes Leucémies aiguës lymphoblastiques
Myéloïdes		Syndromes myéloprolifératifs chroniques Leucémies aiguës myéloïdes

Tableau 05.08. Classification de quelques tumeurs des tissus hématopoïétiques

Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Mélanocyte	Nævus nævocellulaire	Mélanome
Mésothélium	Mésothéliome bénin	Mésothéliome malin
Tissu méningé	Méningiome	Méningiome malin
Nerf périphérique	Schwannome	Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques
Cellules gliales	Astrocytome	Glioblastome

Tableau 05.09. Classification de quelques tumeurs dérivées d'autres tissus.

Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Gonies		Séminome
Sac vitellin		tumeur vitelline
Placenta	Mole hydatiforme	Choriocarcinome
Disque embryonnaire		Carcinome embryonnaire
Complexes (pluritissulaire)	Tératome mature	Tératome immature (malin)

Tableau 05.10. Classification des tumeurs du tissu germinale et des annexes embryonnaires.

Tissu embryonnaire	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Nerveux		Neuroblastome
Rénal		Néphroblastome
Hépatique		Hépatoblastome

Tableau 05.11. Classification de quelques tumeurs du blastème embryonnaire.

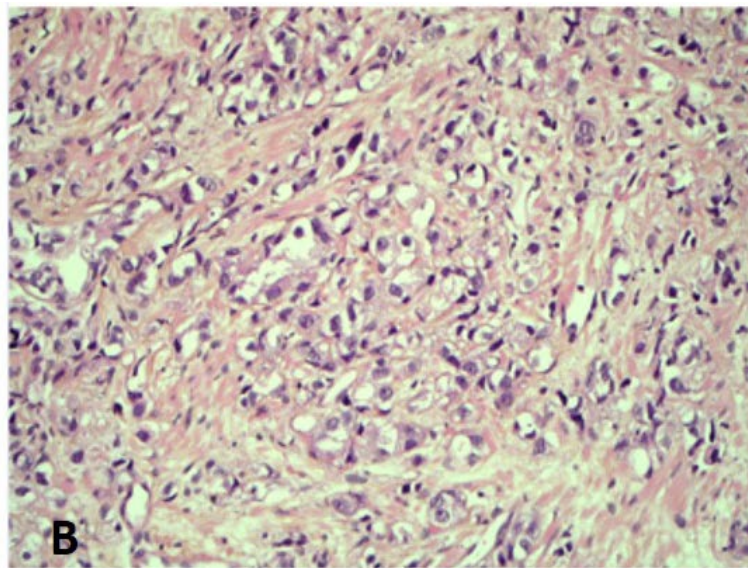
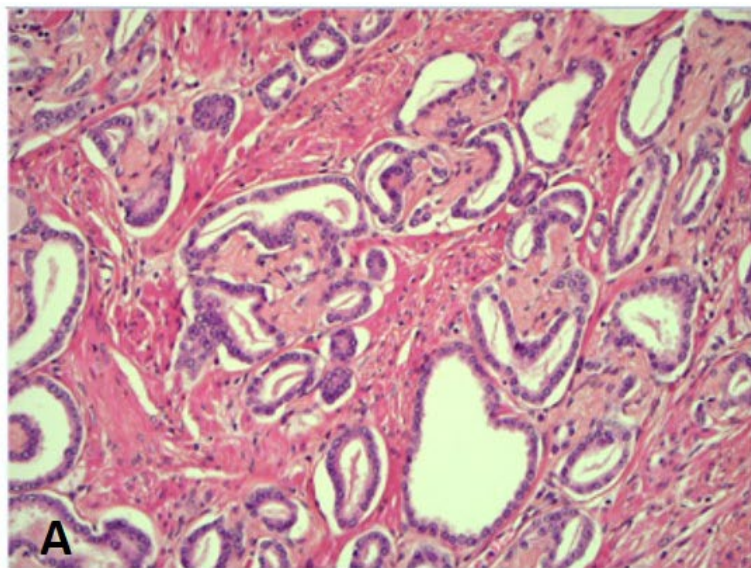


Figure 05.17. Le score de Gleason est important pour évaluer le pronostic des adénocarcinomes prostatiques. Ce score s'établit en additionnant le grade des 2 contingents tumoraux les plus abondants. Dans cet exemple grade 3 (A) + 5 (B) = score 8.

	Score SBR		
Formation de glandes (architecture)	100 %	score 1	score total de 3, 4 ou 5 : grade I ; score total de 6 ou 7 : grade II ; score total de 8 ou plus : grade III.
	99 % à 1 %	score 2	
	0 %	score 3	
Pléiomorphisme (nucléaire)	léger	score 1	
	modéré	score 2	
	marqué	score 3	
Nombre de mitoses (sur 10 champs à l'objectif × 40)	0 à 1	score 1	
	2	score 2	
	3 ou plus	score 3	

Tableau 05.12. Évaluation du score Scarff-Bloom-Richardson.

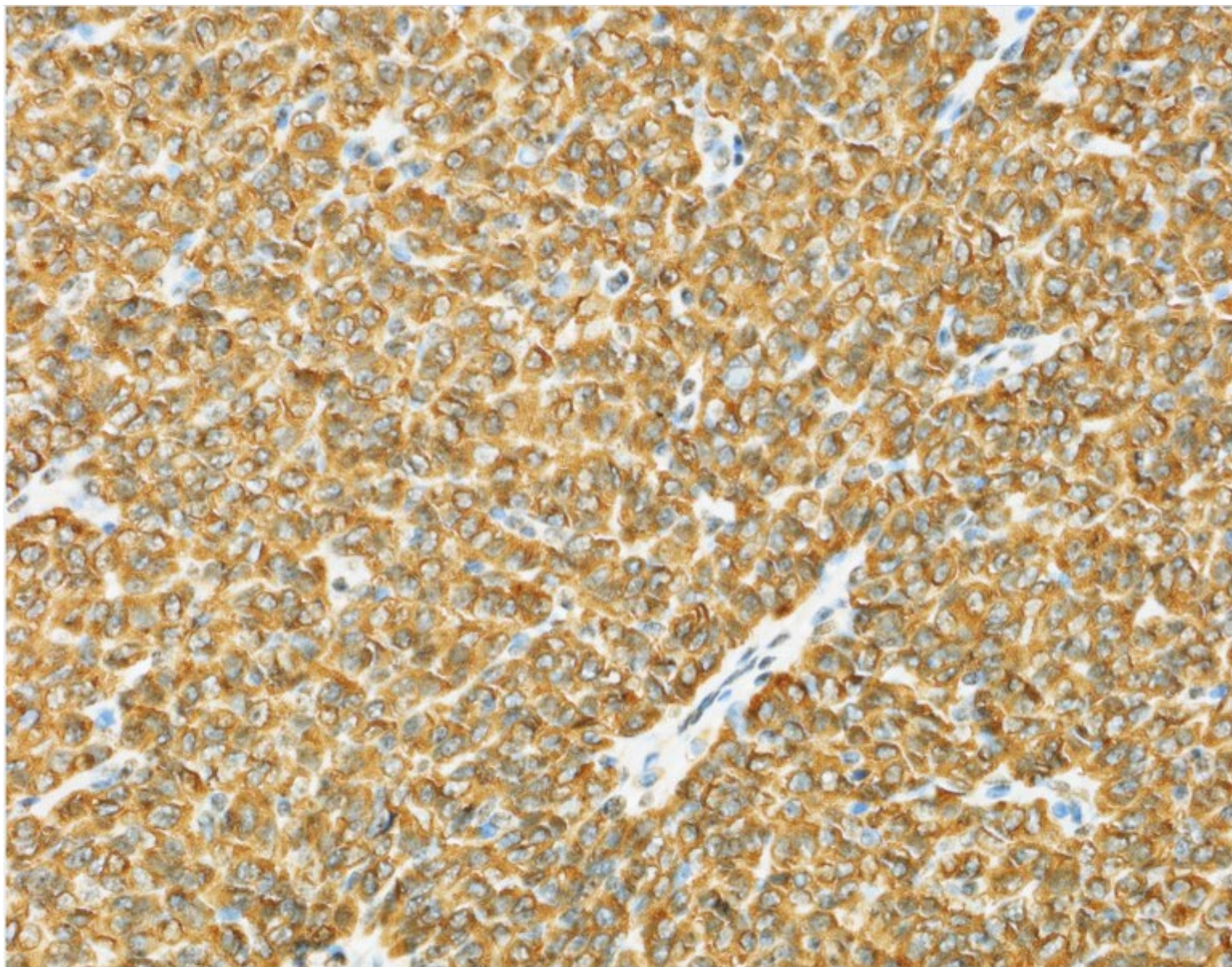


Figure 05.18. Détection de marqueurs de différenciation tumorale par immunohistochimie. Expression de la chromogranine A par les cellules de cette tumeur carcinoïde typique pulmonaire.

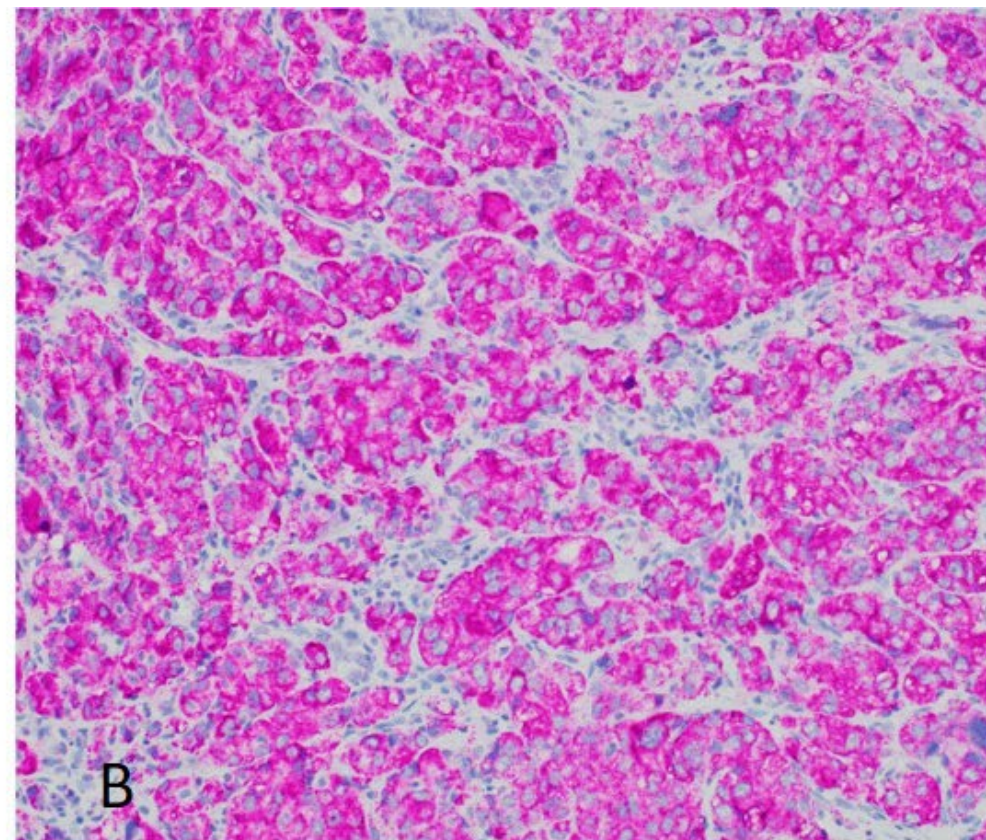
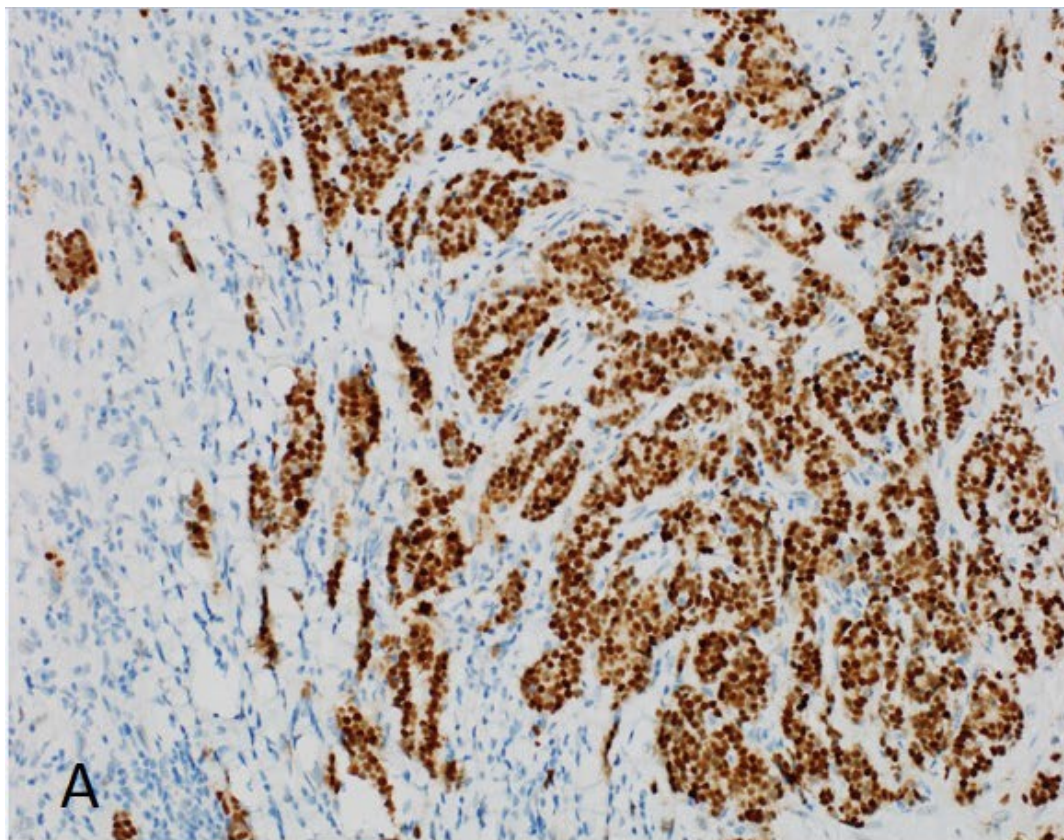


Figure 05.19. Deux exemples de marqueurs immunohistochimiques dont le résultat impacte la prise en charge thérapeutique du cancer. A. Dans cette métastase pulmonaire d'adénocarcinome mammaire, les cellules tumorales expriment des récepteurs aux œstrogènes, ce qui permet d'envisager un traitement de la patiente par modulation hormonale. B. Dans cet adénocarcinome pulmonaire, la surexpression de ALK, révélée par une technique d'immunohistochimie multiplexée (ALK, violet ; ROS1, DAB ; BRAFV600E, bleu) conduit à prescrire une thérapie anti-ALK.

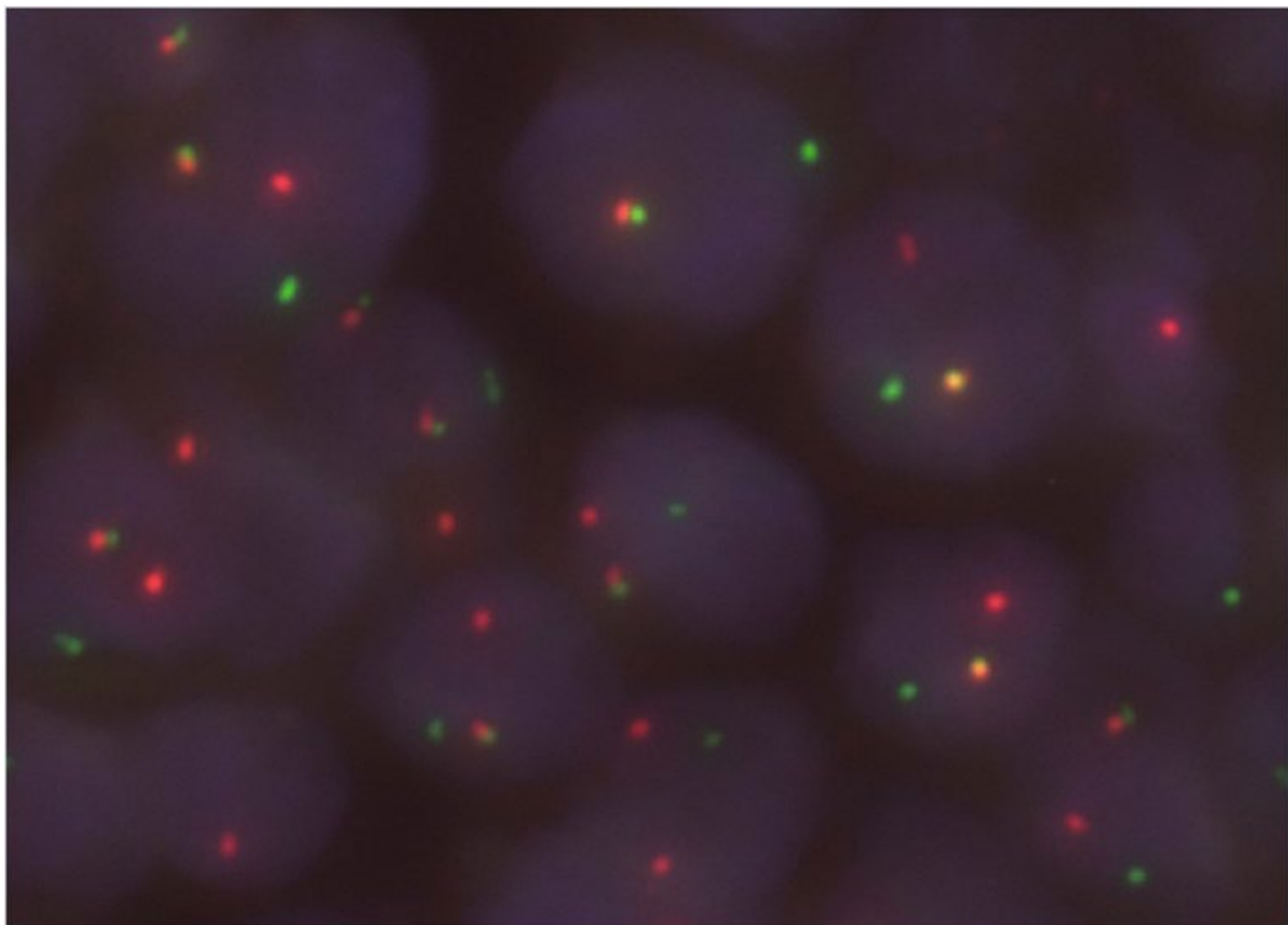


Figure 05.20. Détection par FISH sur noyau interphasique d'une translocation impliquant le proto-oncogène *CMYC* dans les cellules de ce lymphome. Dans les cellules normales, les signaux vert et rouge sont toujours étroitement associés, alors qu'on observe ici une dissociation, pour un des deux chromosomes, dans la plupart des cellules.

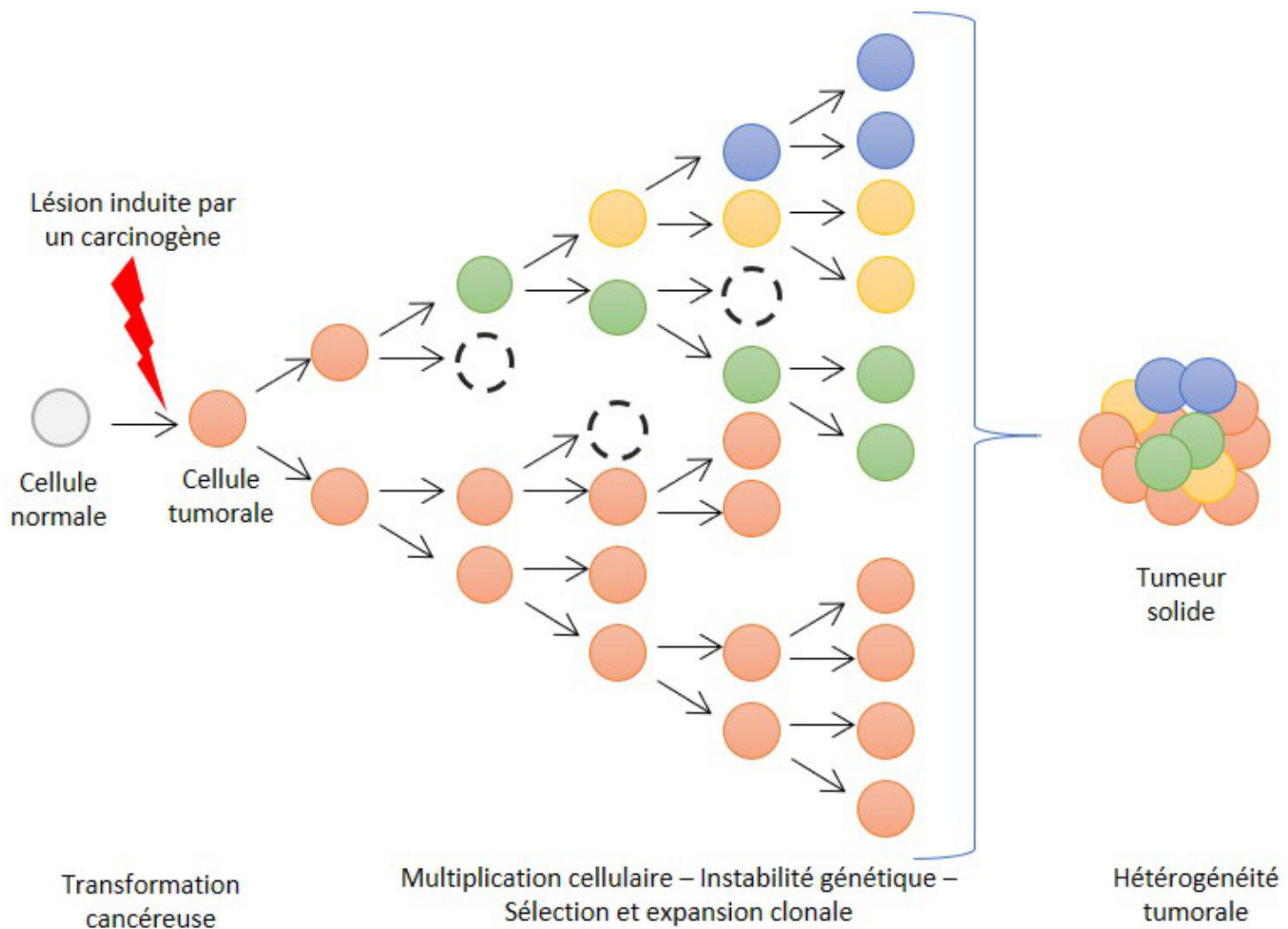
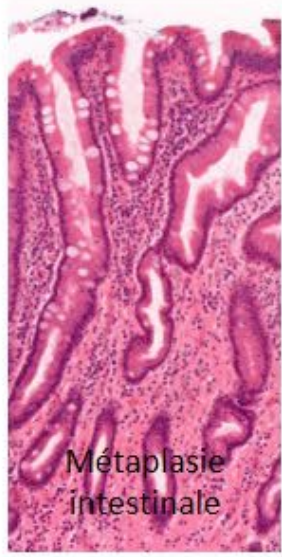
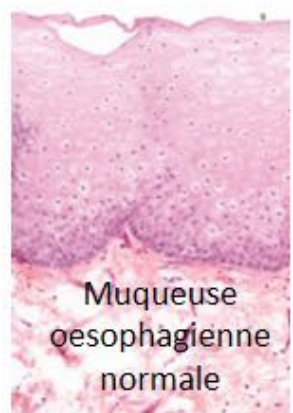
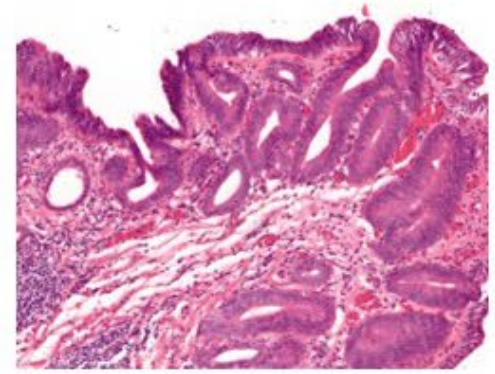


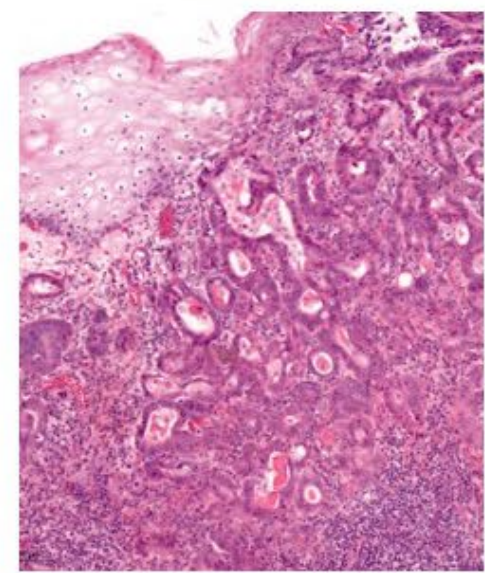
Figure 06.01. Progression tumorale et hétérogénéité clonale : développement d'une tumeur solide composée de populations cellulaires de caractéristiques différentes (ex. : capacités d'invasion, antigénicité, capacité à initier une métastase, etc.).



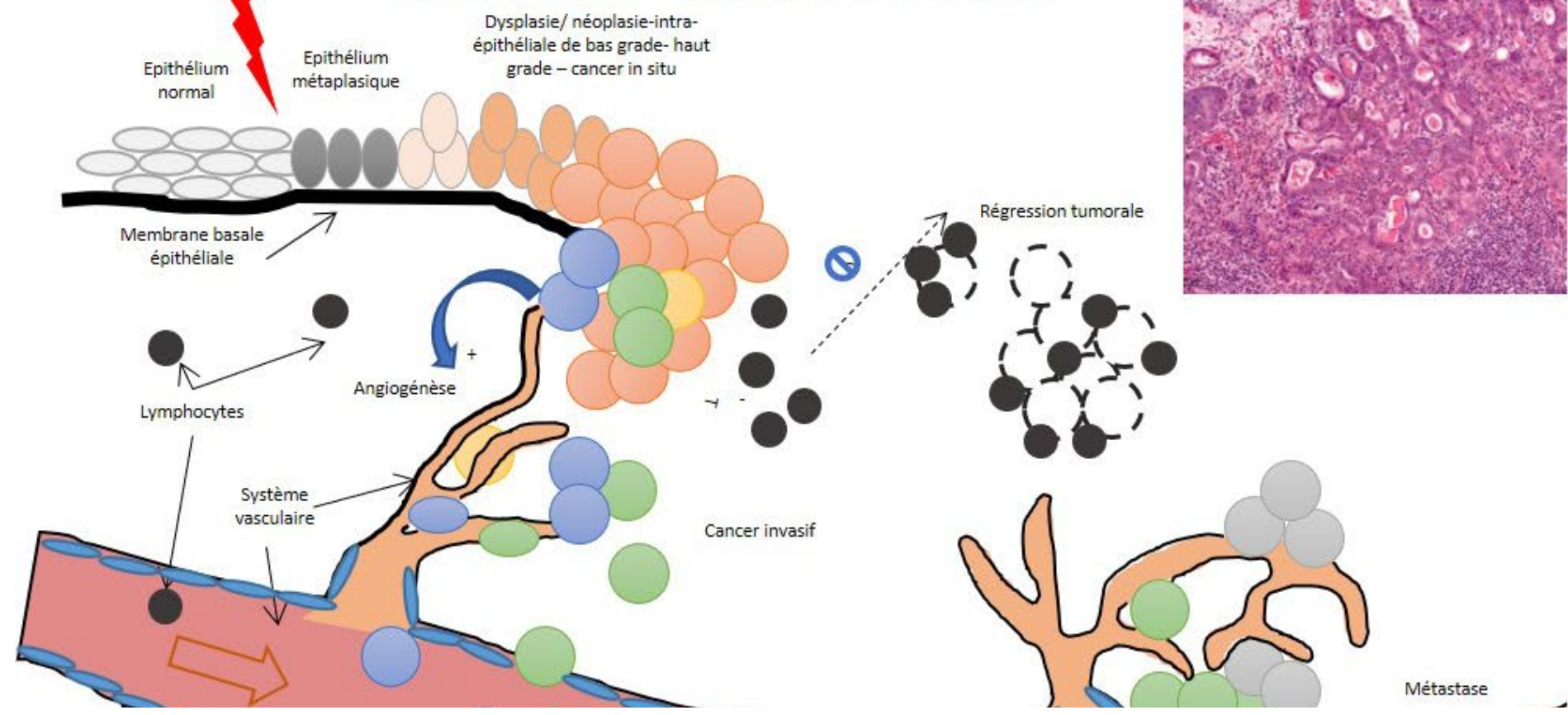
Dysplasie- Néoplasie intra-épithéliale



Adénocarcinome infiltrant



Reflux gastro-oesophagien



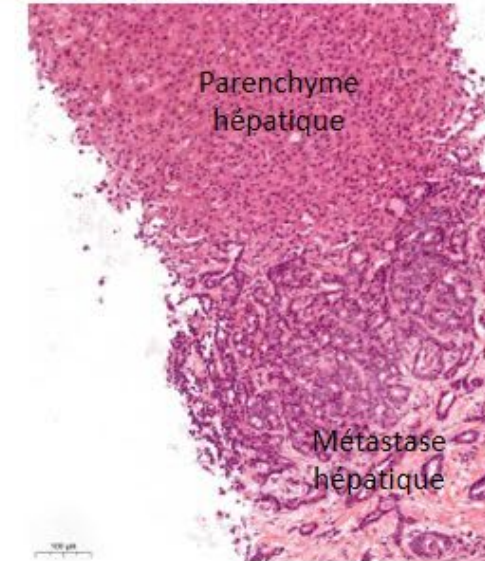
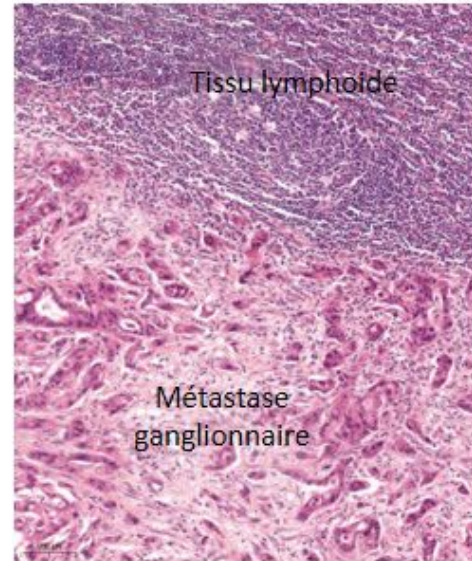
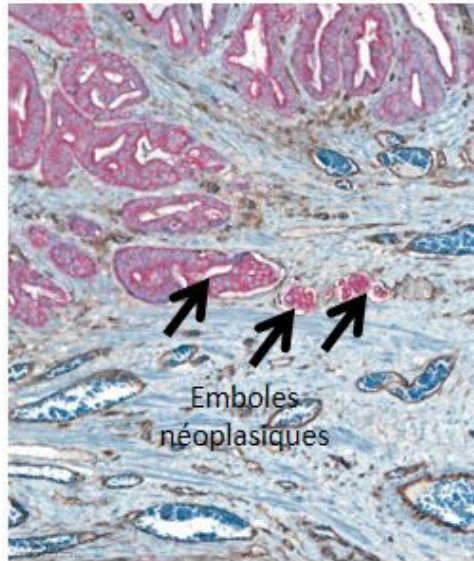
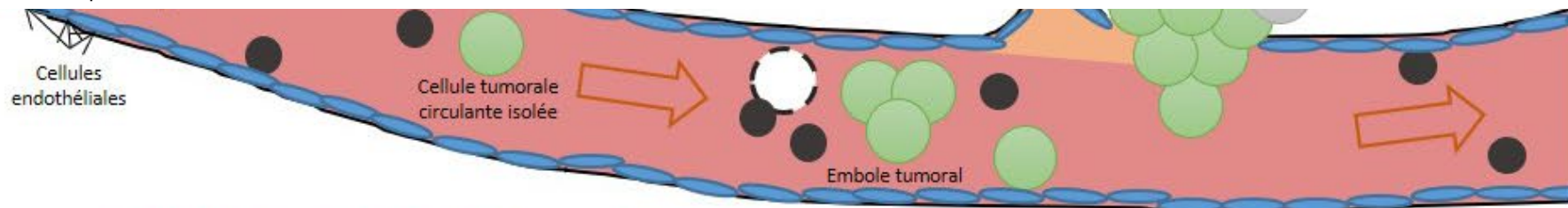


Figure 06.02. Histoire naturelle du cancer : illustration à propos d'un adénocarcinome de la jonction œso-gastrique. Toutes les images sont au grossissement $\times 10$, toutes en coloration par hématoxyline-éosine-safran sauf l'image illustrant les emboles néoplasiques qui présente un double marquage immunohistochimique : anti-cytokératine marquant les cellules tumorales en rouge et anti-endothélium marquant les cellules endothéliales en brun : noter les amas de cellules tumorales entourés d'endothélium (flèches).

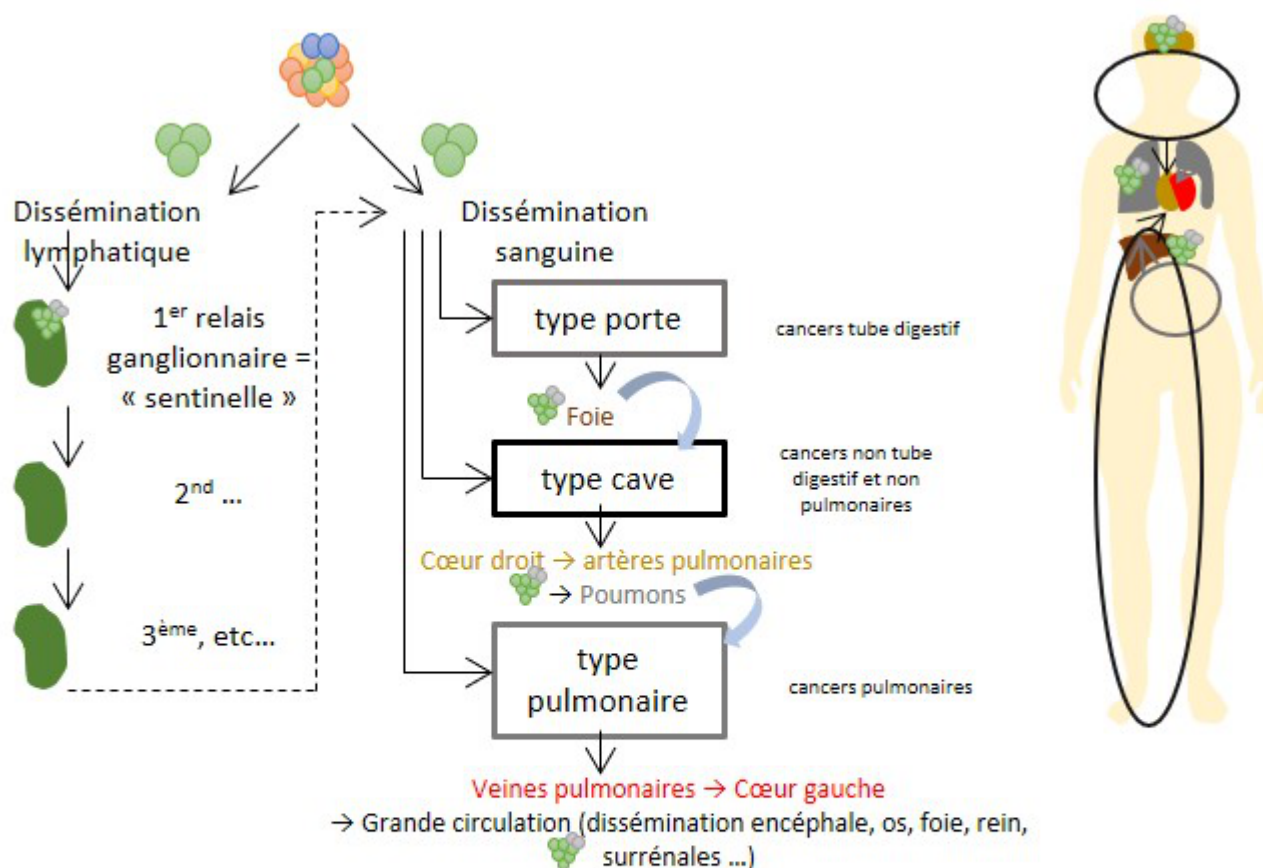


Figure 06.03. Voies de dissémination lymphatique et hématogènes des cellules cancéreuses. Le dépassement/connexion des différentes voies par colonisation successive peut entraîner des métastases dans différents sites de l'organisme.

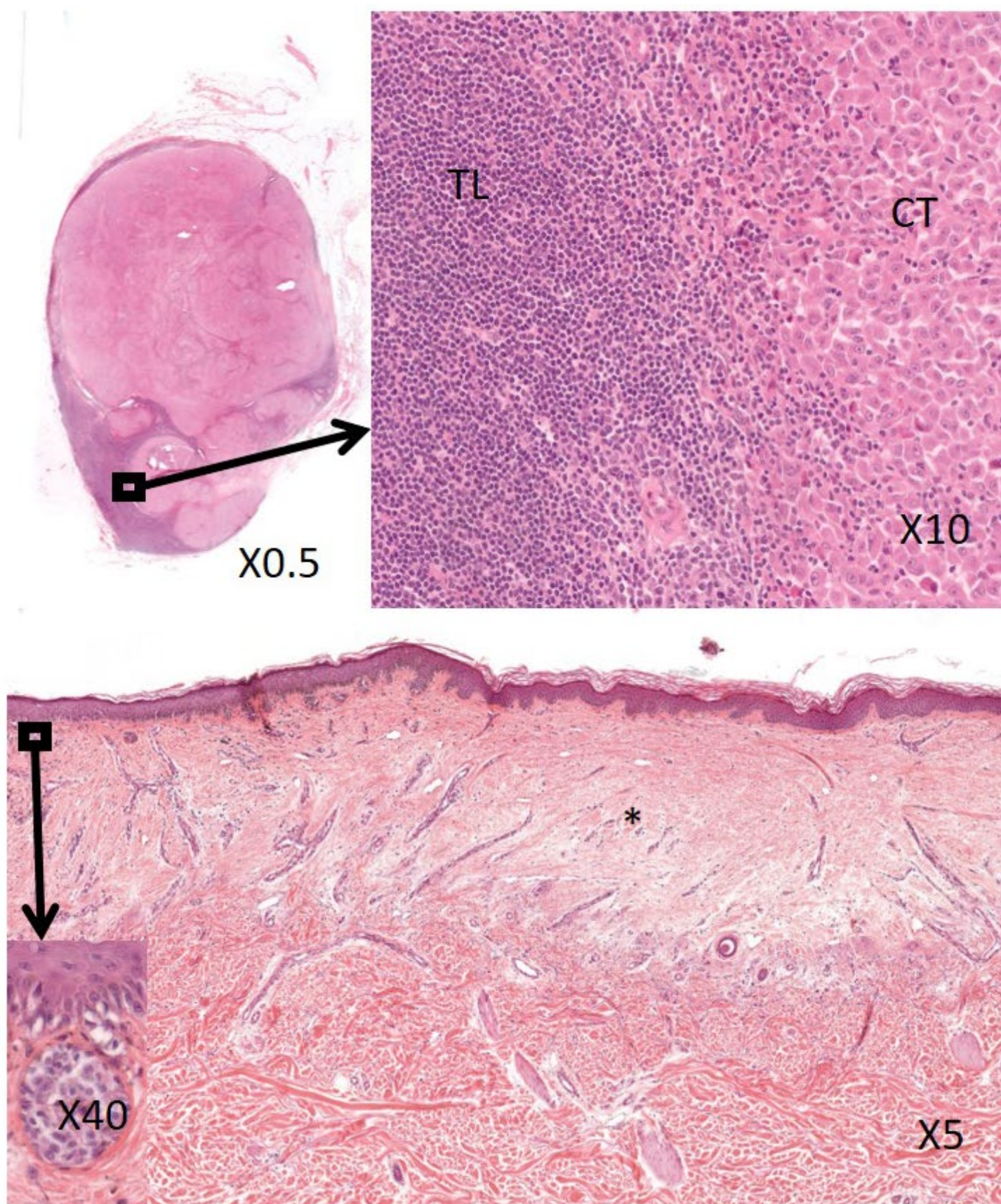


Figure 06.04. Découverte fortuite d'une métastase ganglionnaire d'un mélanome chez un patient sans antécédent connu (en haut, vue topographique à gauche, zoom sur interface entre tissu lymphoïde (TL) et cellules tumorales (CT) à droite). L'examen clinique a permis de retrouver une lésion cutanée évocatrice d'un mélanome régressif sur nævus préexistant confirmé histologiquement avec une fibrose cicatricielle du

derme (*) au voisinage d'un faible résidu tumoral naevique bénin non affecté par la régression (encadré) (en bas).

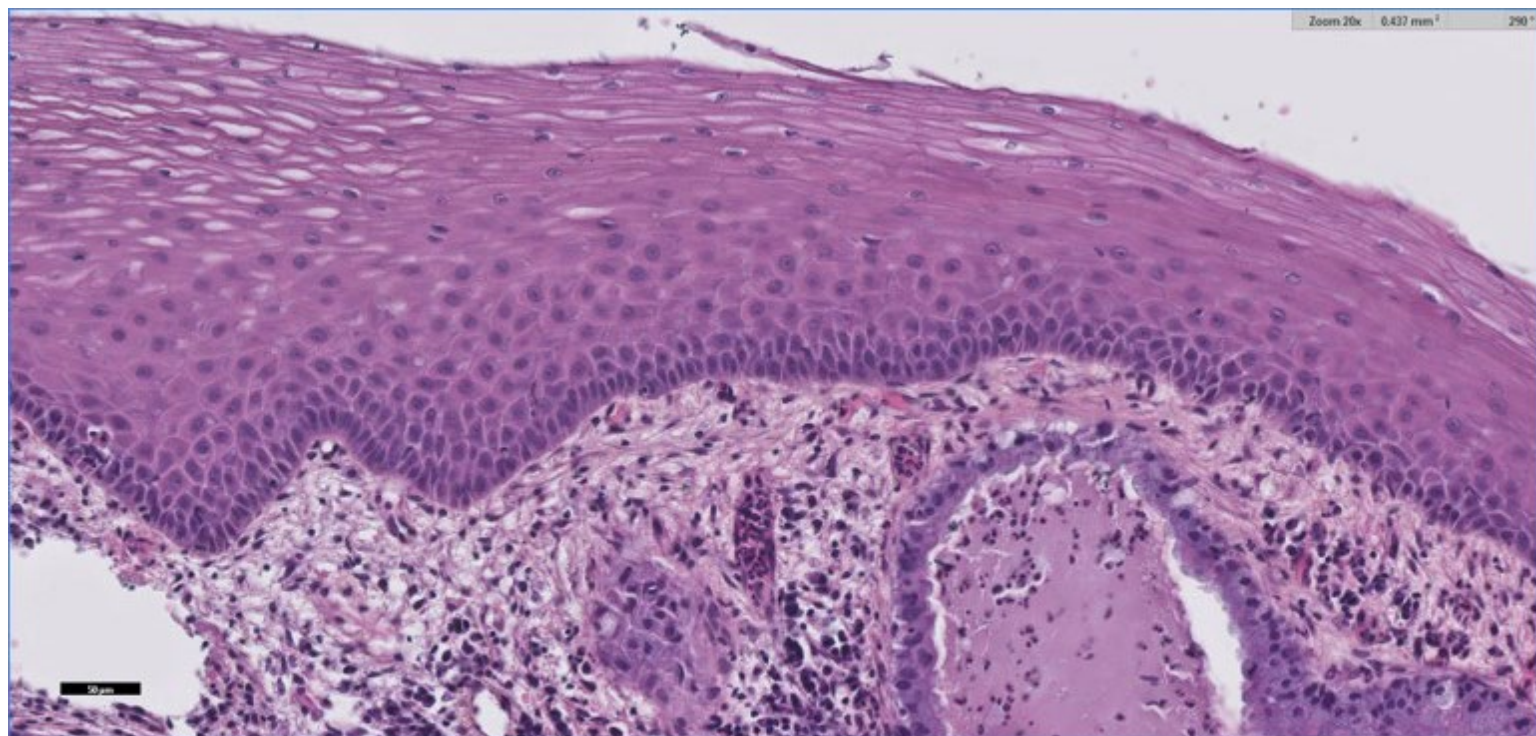


Figure 07.01. Épithélium malpighien normal : épithélium pavimenteux pluristratifié kératinisé provenant du col utérin.

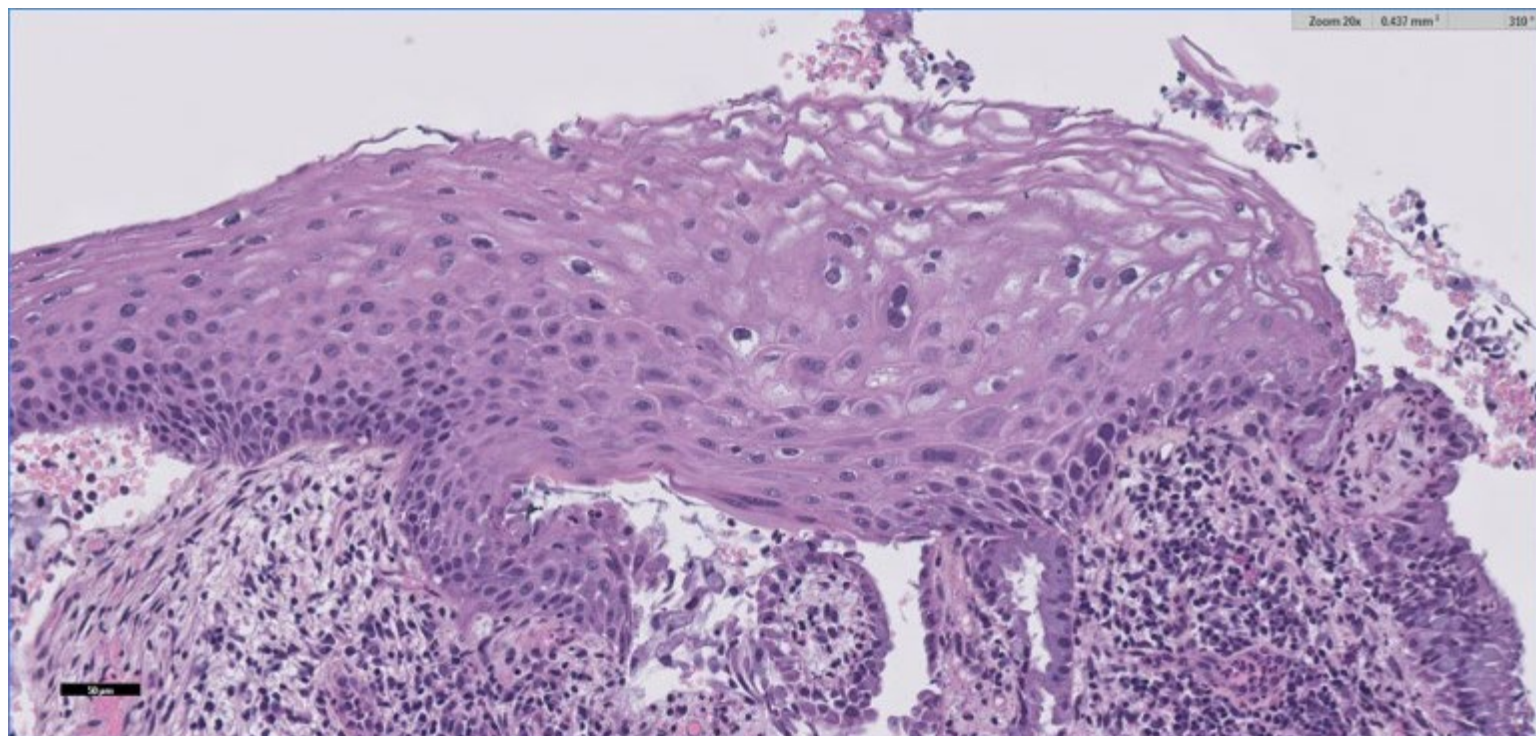


Figure 07.02. Aspects cytopathogènes d'une infection HPV à la jonction exocol-endocol : halos clairs périnucléaires, cellules multi nucléées



Figure 07.03. Aspect macroscopique d'un carcinome épidermoïde au niveau de la main droite chez un sujet âgé.

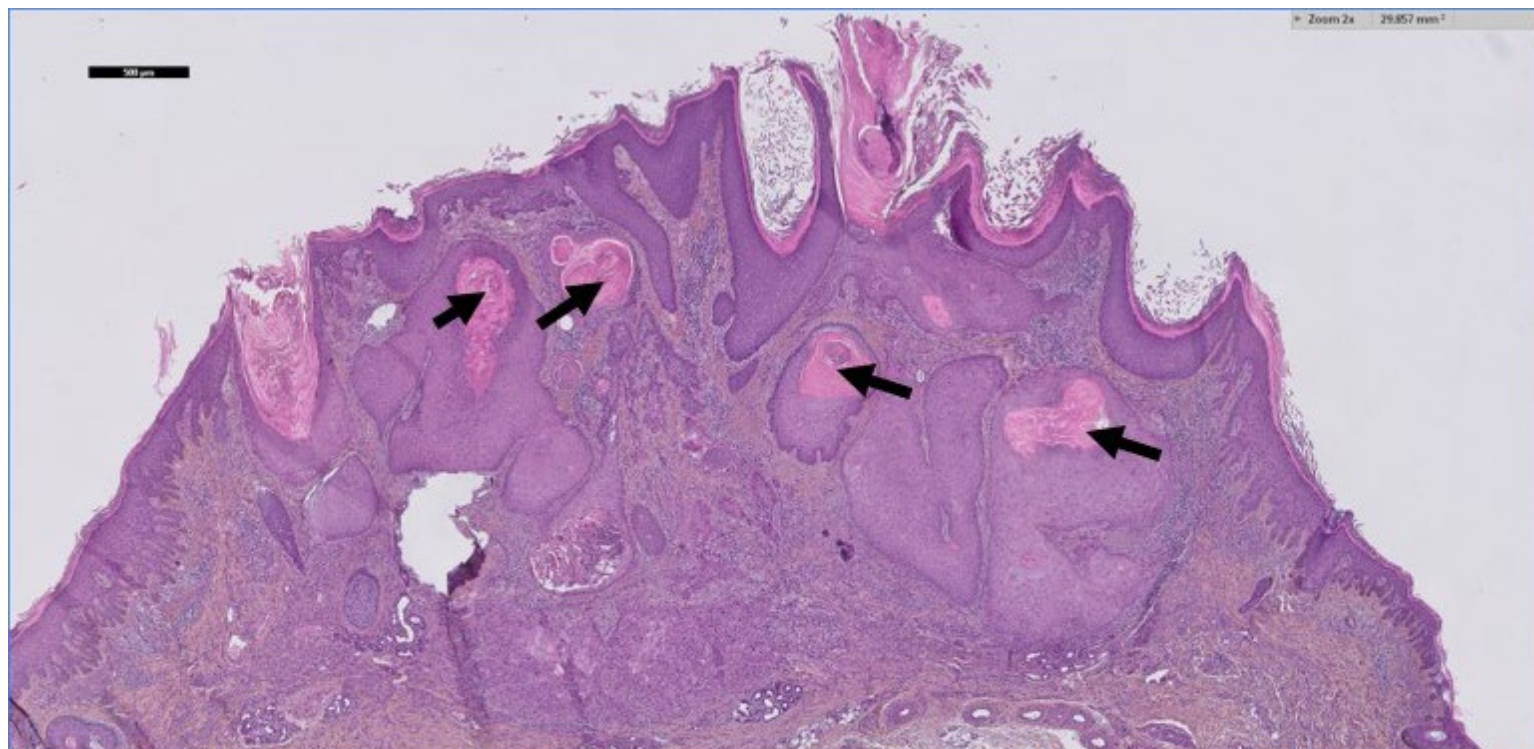


Figure 07.04. Aspect histologique : massifs épithéiaux cohésifs infiltrant profondément le derme. Dès ce grandissement, la différenciation malpighienne est évidente, avec une maturation traduite par une élaboration de kératine vers le centre des massifs (flèches).



Figure 07.05. Aspect macroscopique d'un carcinome basocellulaire au niveau du front chez un sujet âgé.

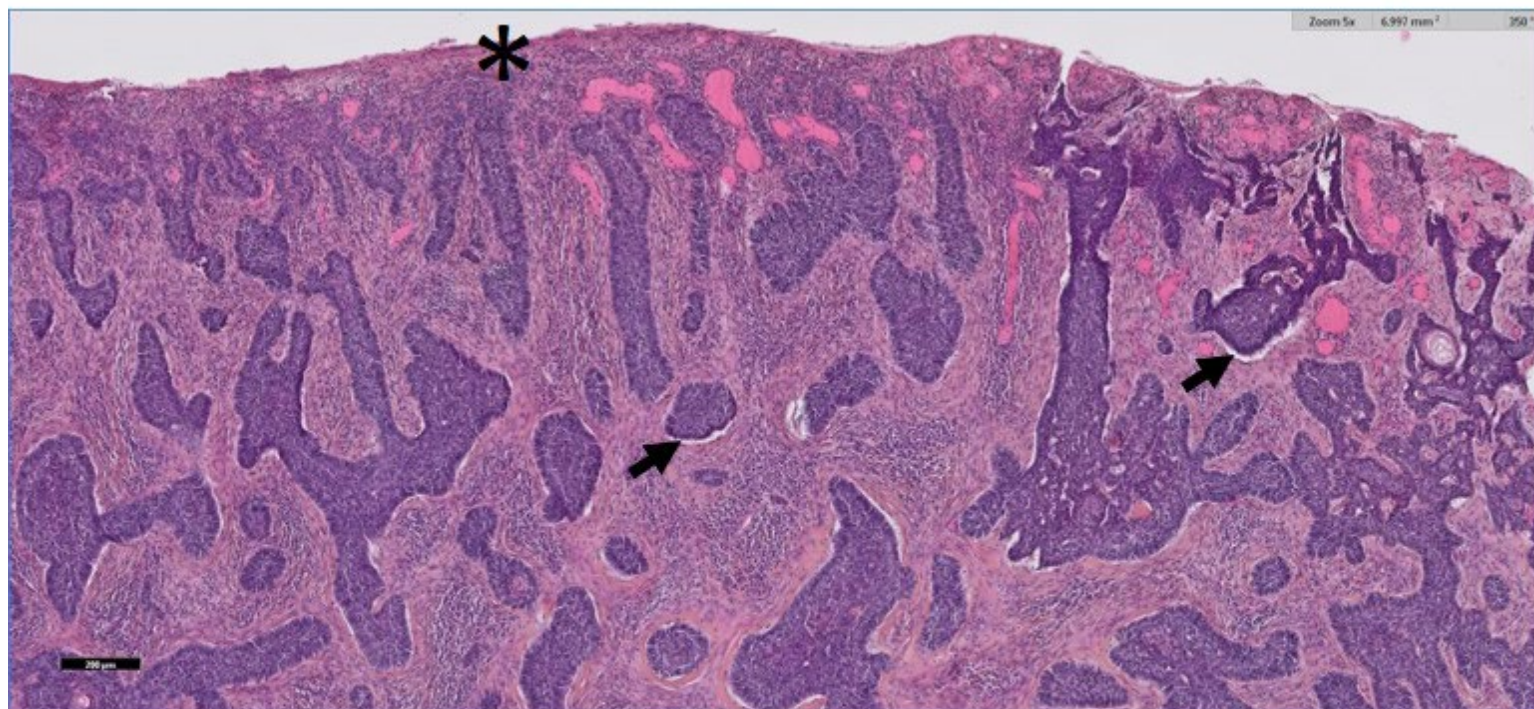


Figure 07.06. Aspect histologique de carcinome basocellulaire montrant des amas de cellules cohésives de petite taille avec présence d'artefacts de rétraction (flèches) entourés d'un stroma fibreux. L'épiderme est ulcéré (astérisque).

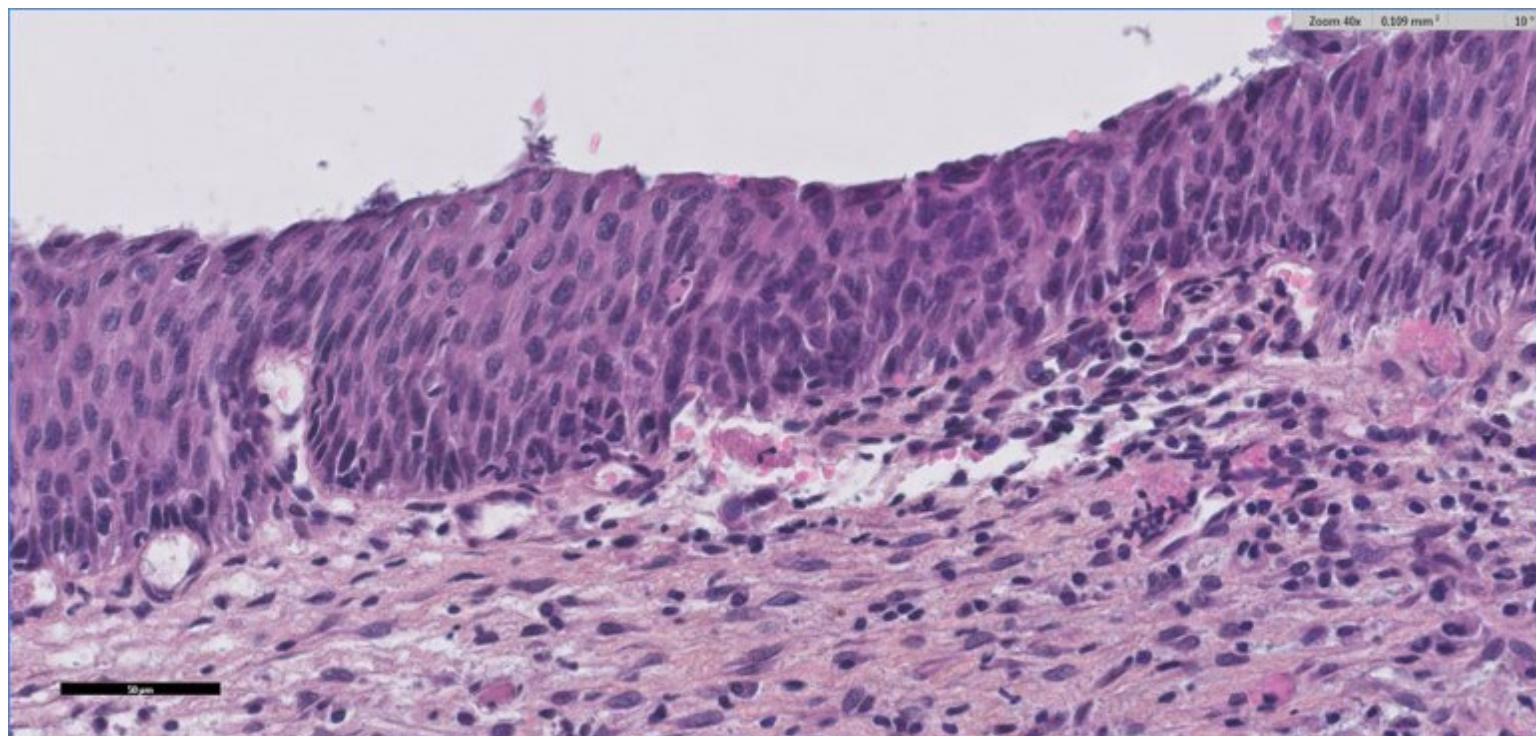


Figure 07.07. Aspect histologique de dysplasie sévère du col utérin à haut potentiel de dégénérescence vers un carcinome épidermoïde infiltrant.

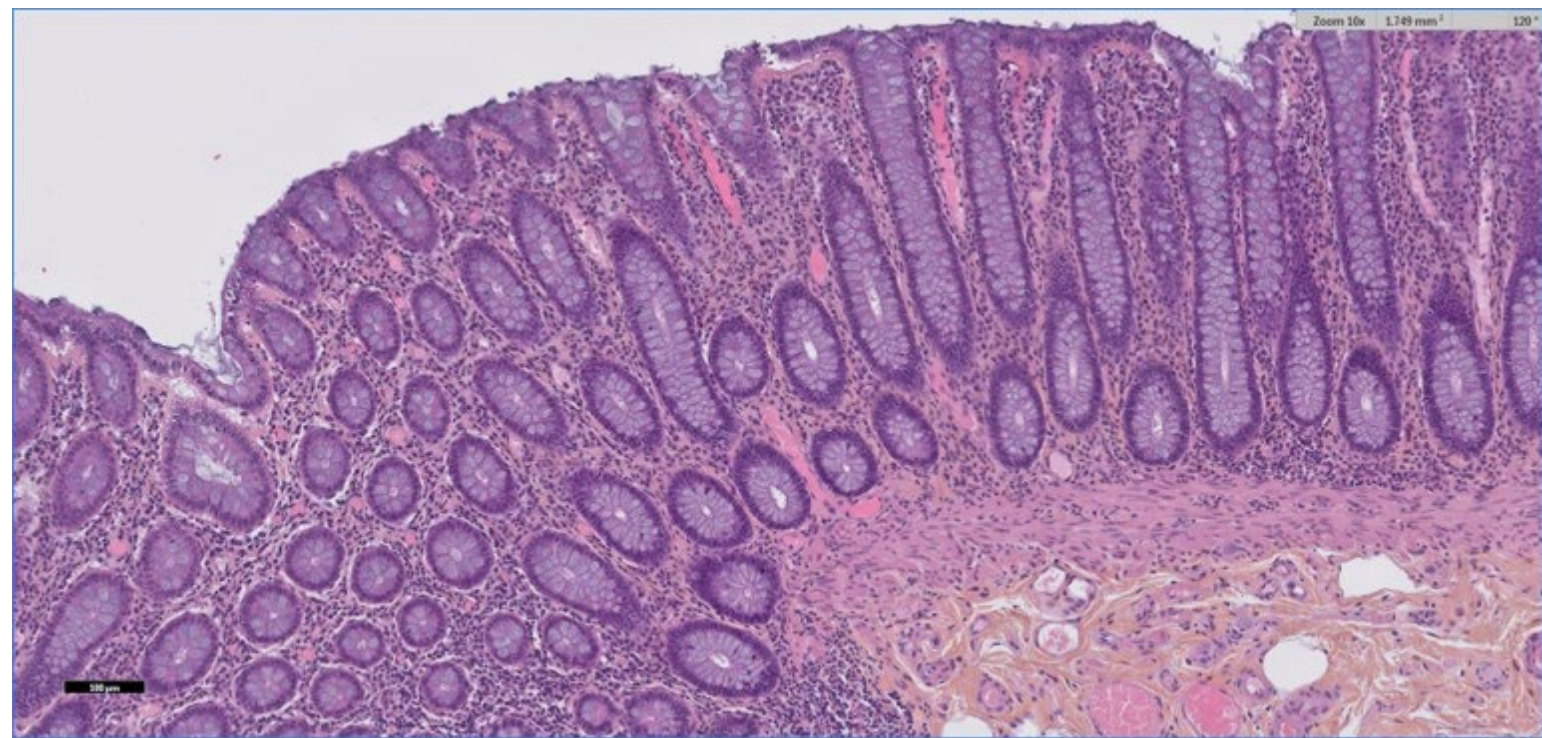


Figure 07.08. Aspect histologique de glandes coliques normales

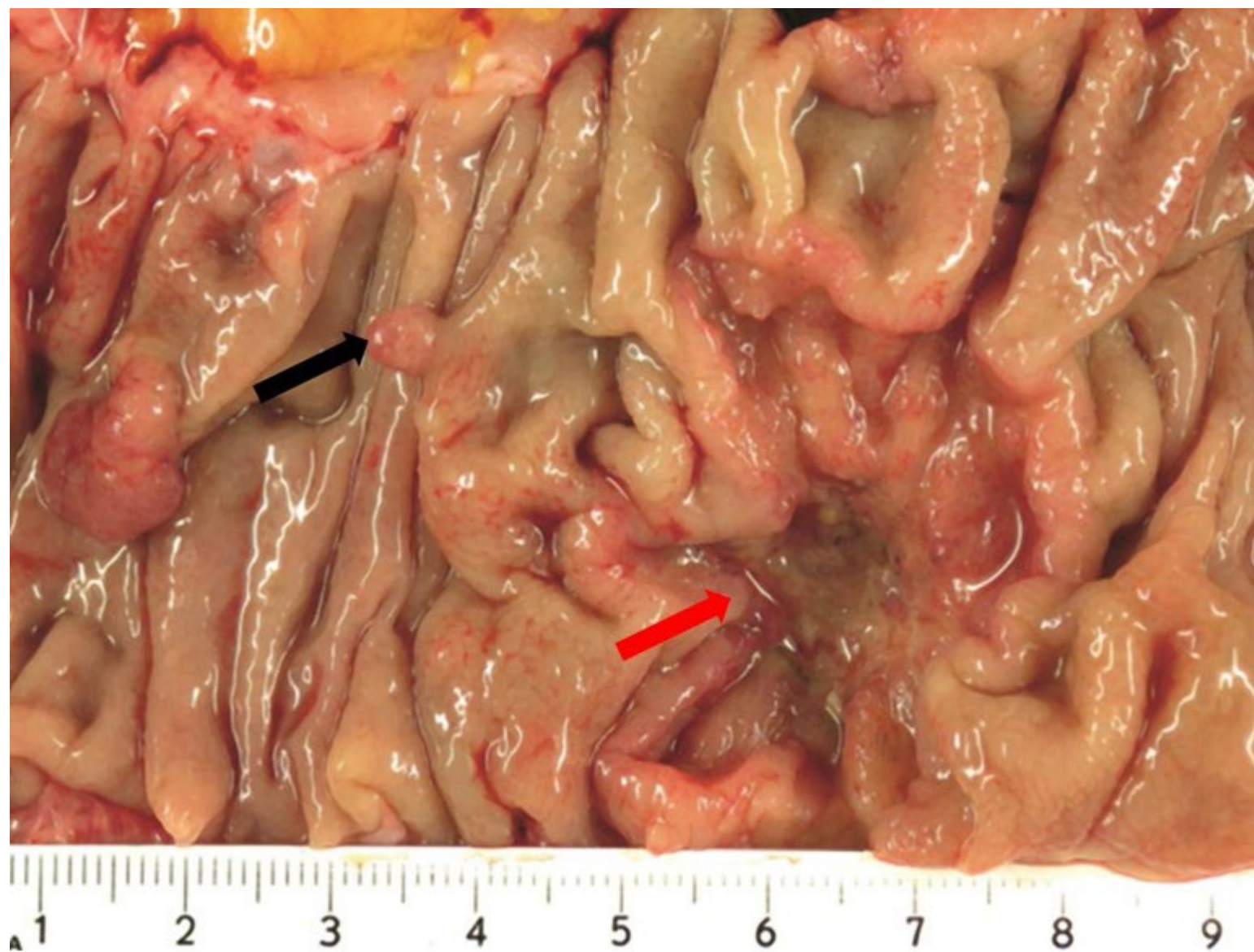


Figure 07.09. Aspect macroscopique d'une colectomie comportant un polype pédiculé (flèche noire) au voisinage de la masse tumorale principale (flèche rouge).

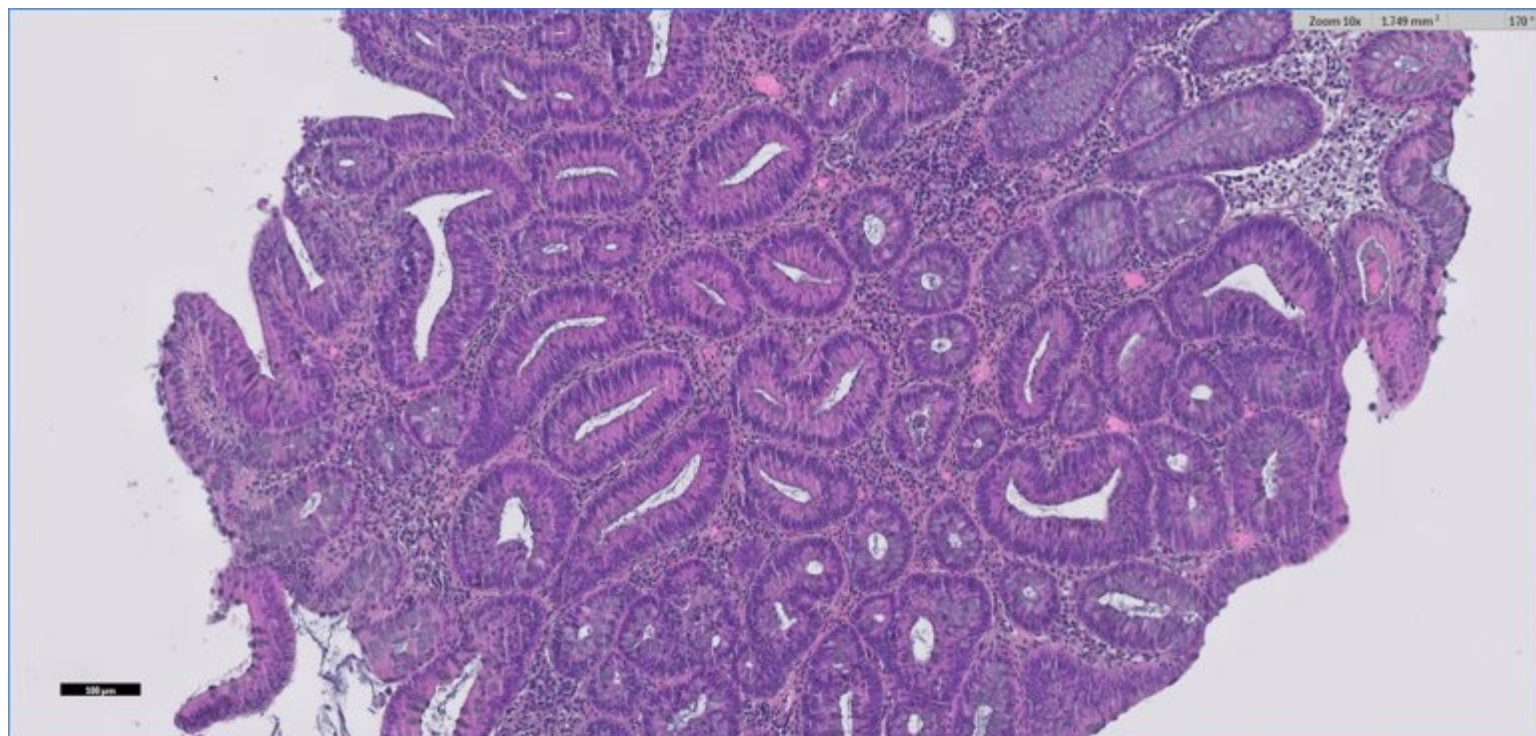


Figure 07.10. Aspect histologique d'un adénome tubuleux en dysplasie de bas grade.

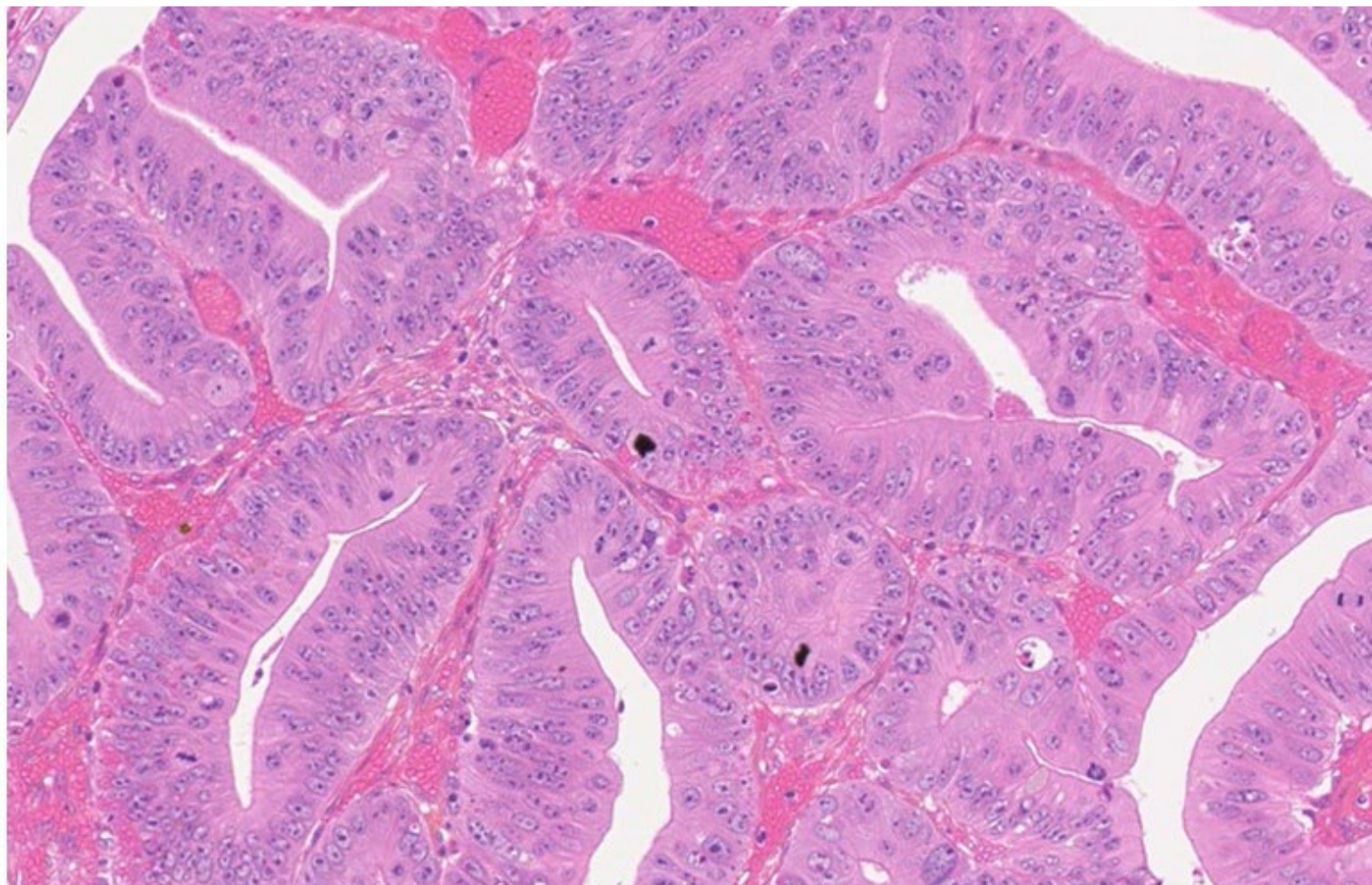
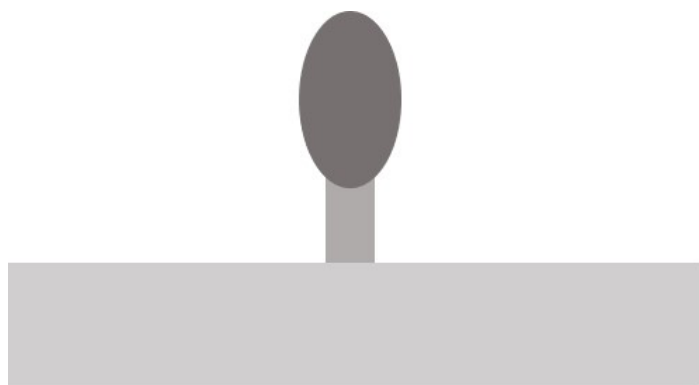


Figure 07.11. Aspect histologique d'un adénome tubuleux avec dysplasie de haut grade.



Polype pédiculé



Polype sessile

Figure 07.12. Schéma illustrant les polypes pédiculés ou sessiles.

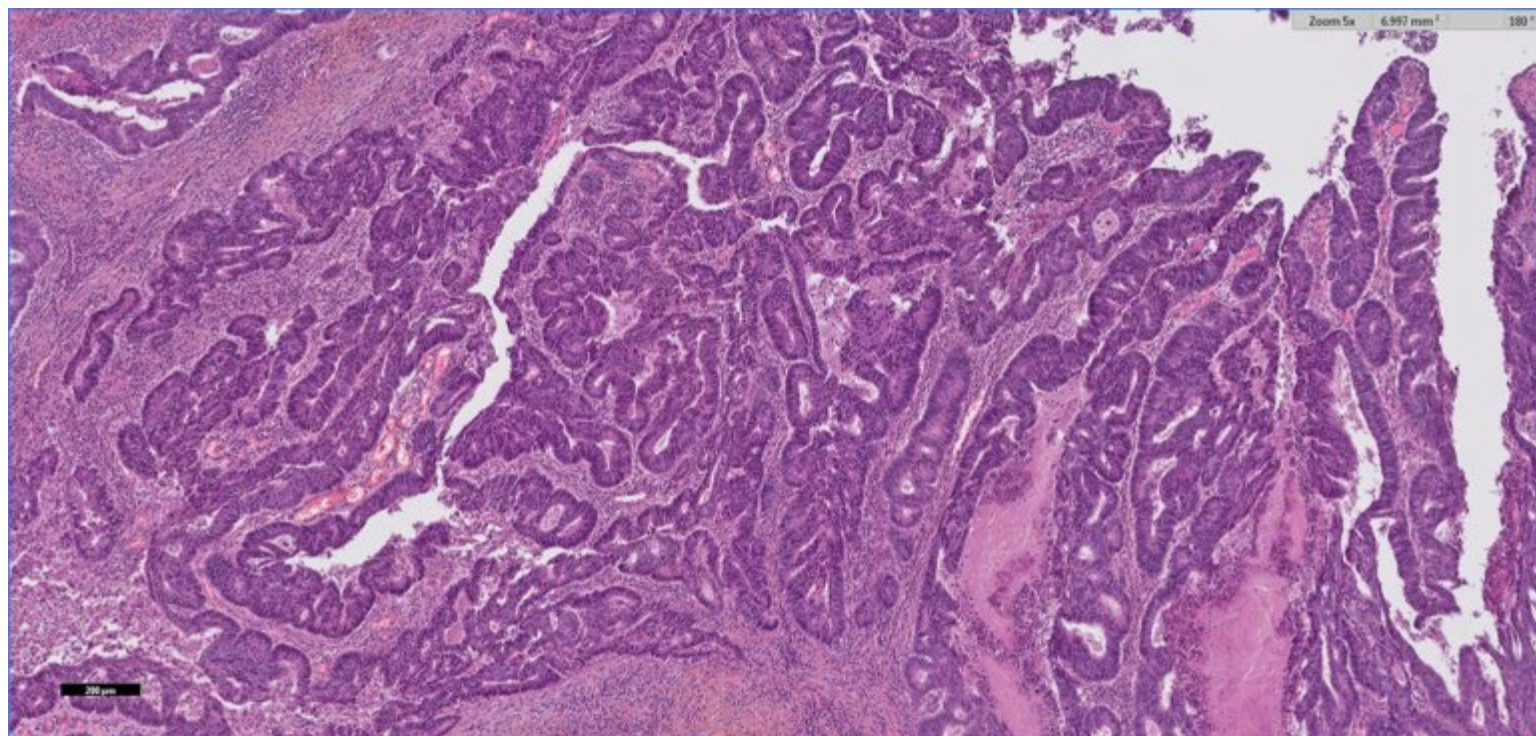


Figure 07.13. Aspect microscopique d'un adénocarcinome colique bien différencié.

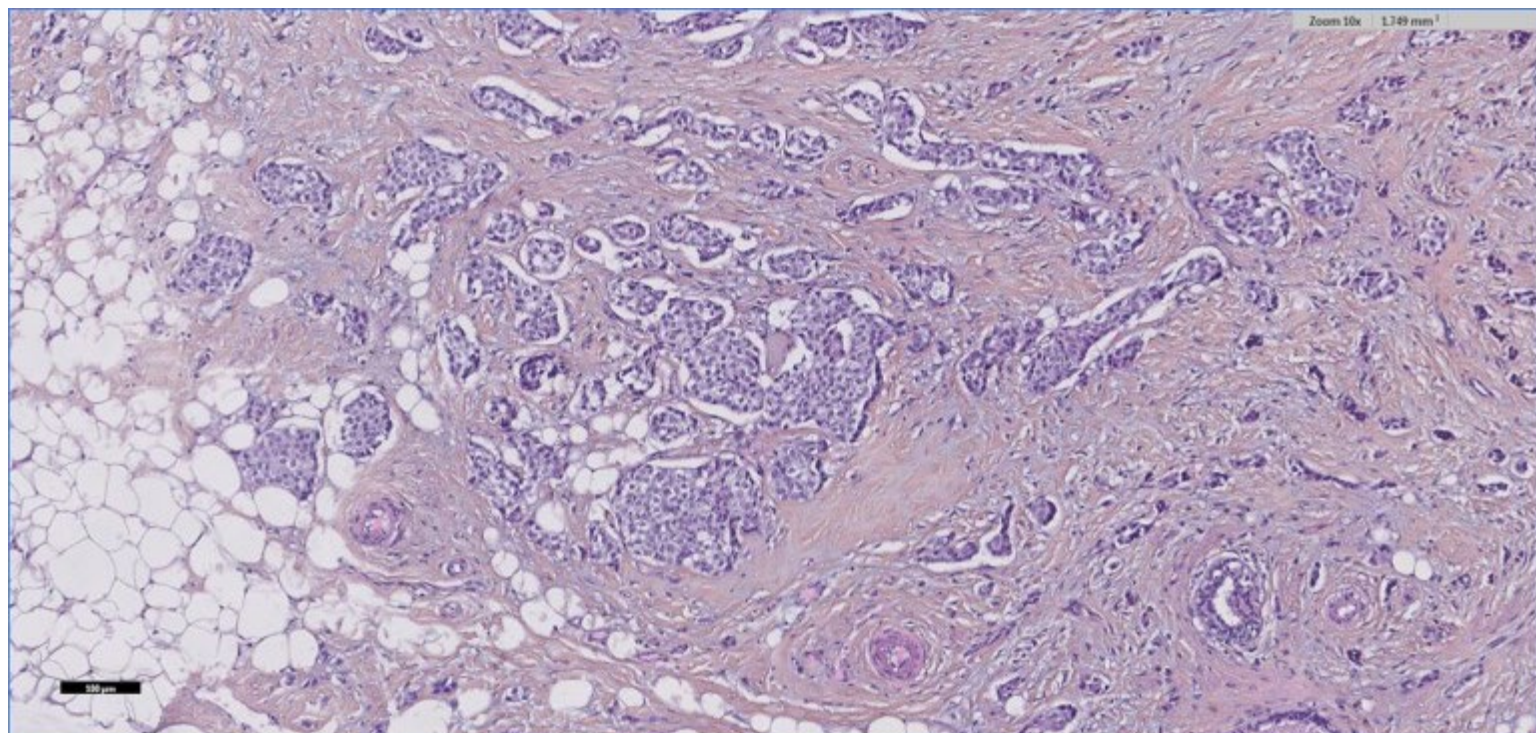


Figure 07.14. Carcinome mammaire infiltrant de grade II (différenciation : 3, anomalies cytonucléaires : 2 et activité mitotique : 1).

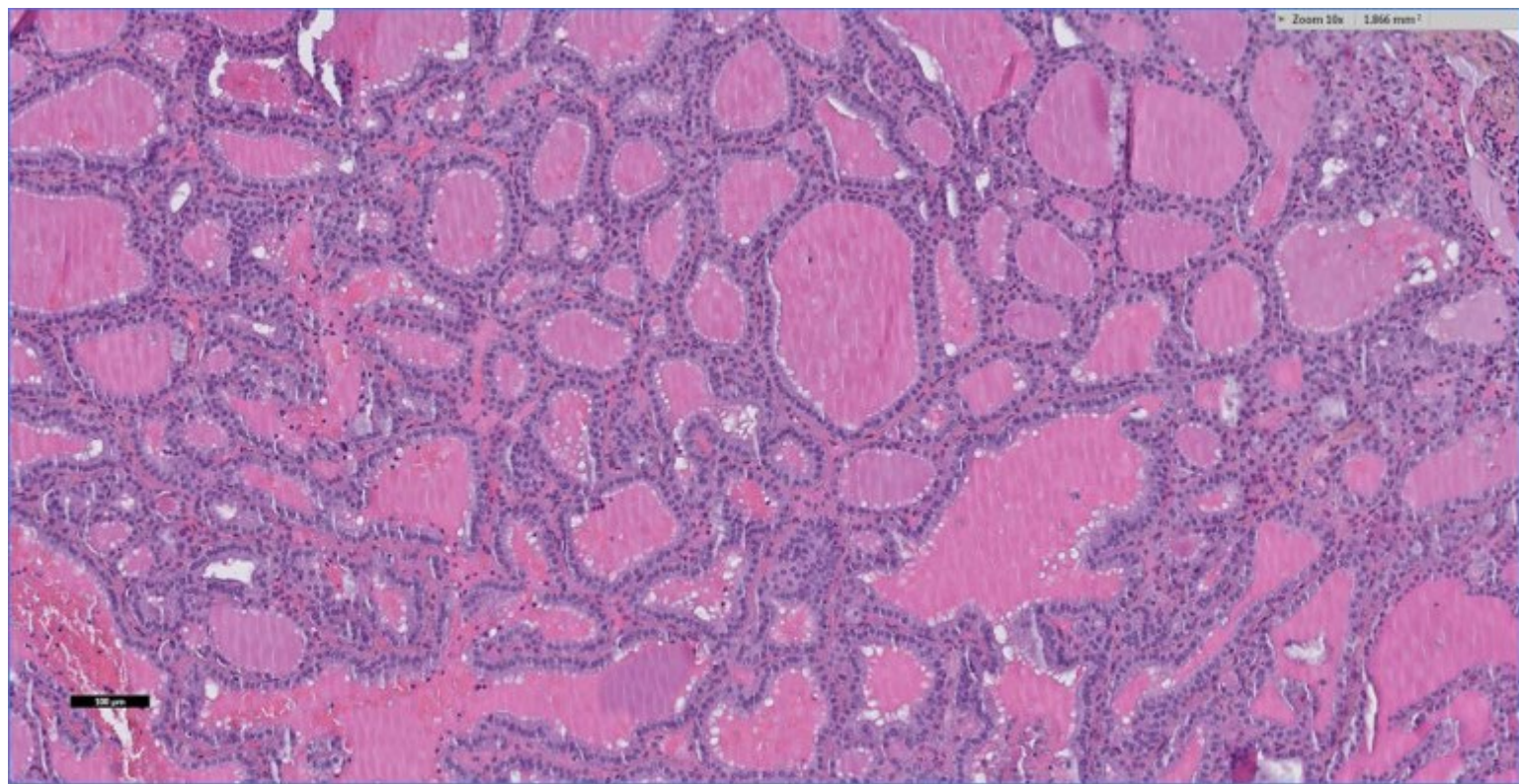


Figure 07.15. Aspect microscopique d'un adénome vésiculaire de la thyroïde.

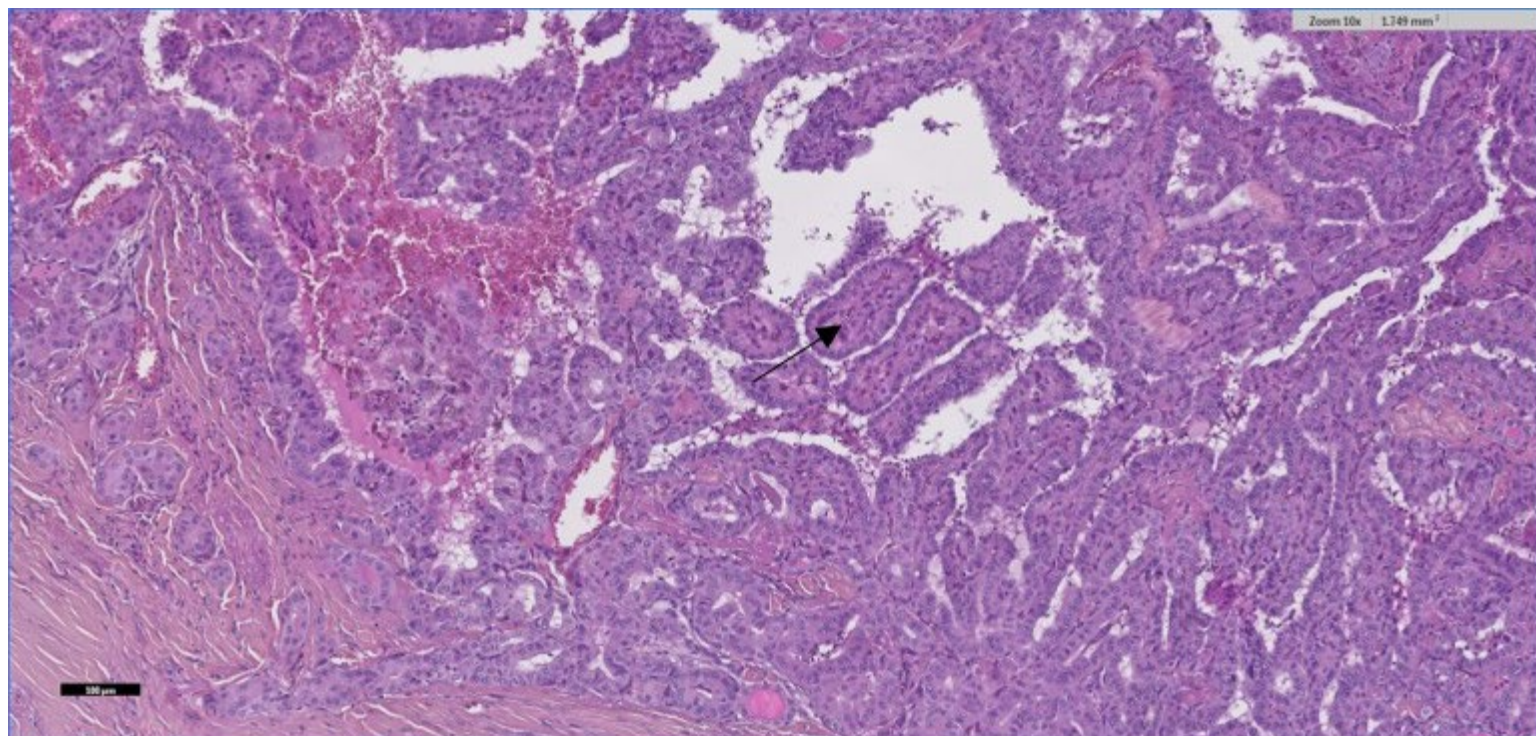


Figure 07.16. Aspect microscopique d'un adénocarcinome papillaire de la thyroïde. L'architecture est papillaire (flèche).

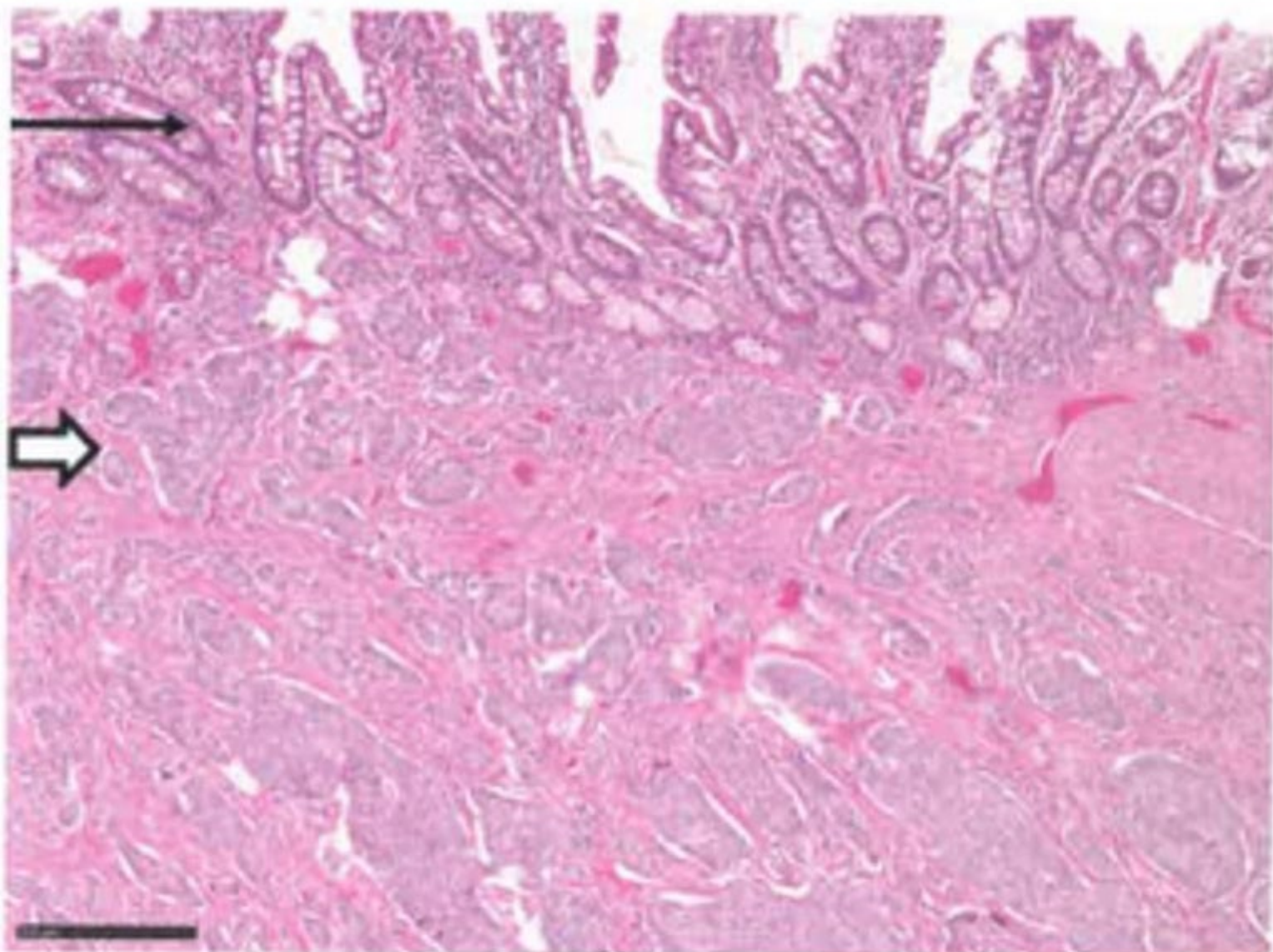


Figure 07.17. Tumeur neuroendocrine bien différenciée de l'intestin grêle. En surface (flèche noire) : muqueuse intestinale ; en profondeur (flèche blanche) infiltration de la paroi intestinale par une tumeur faite de cellules régulières agencées en cordons et en îlots.

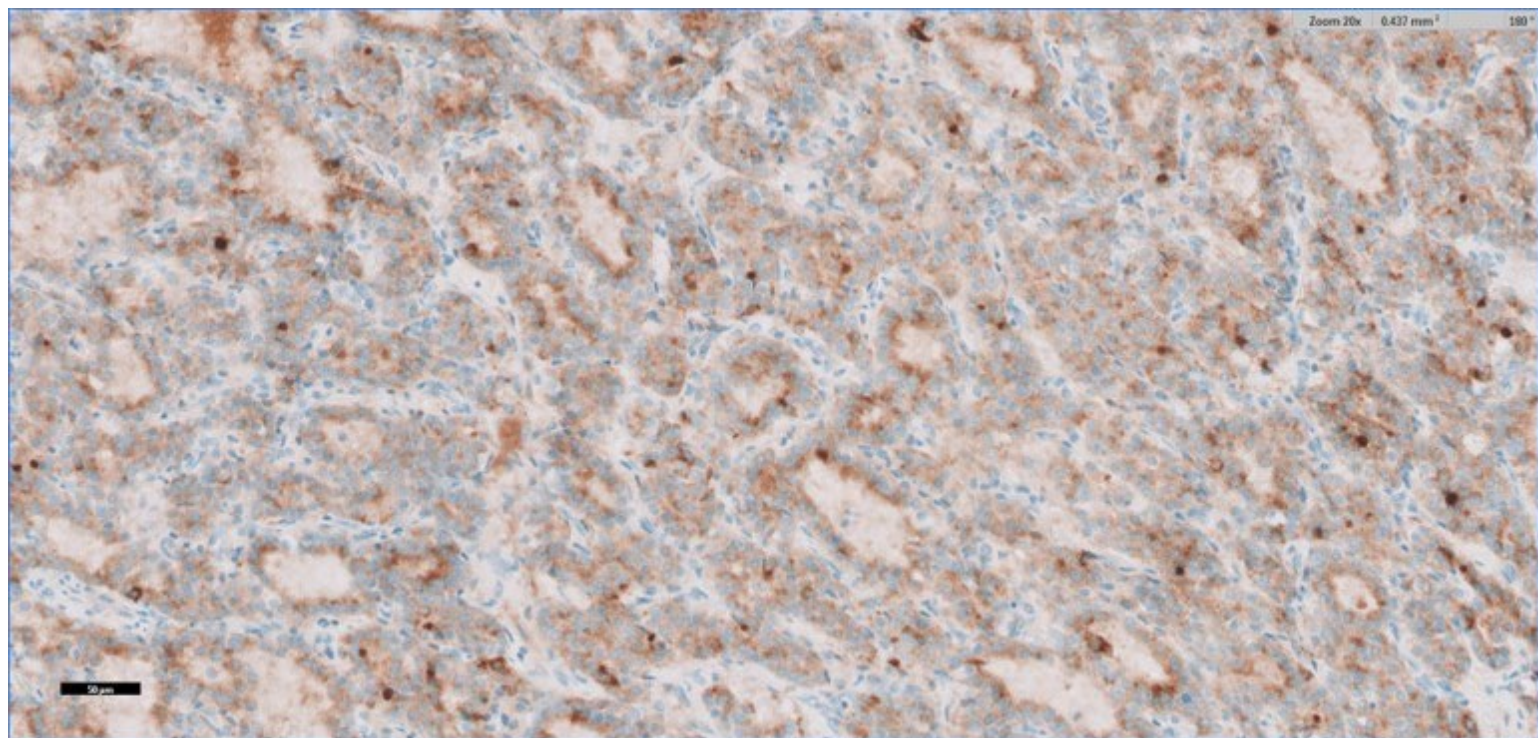


Figure 07.18. Expression de la chromogranine en immunohistochimie.

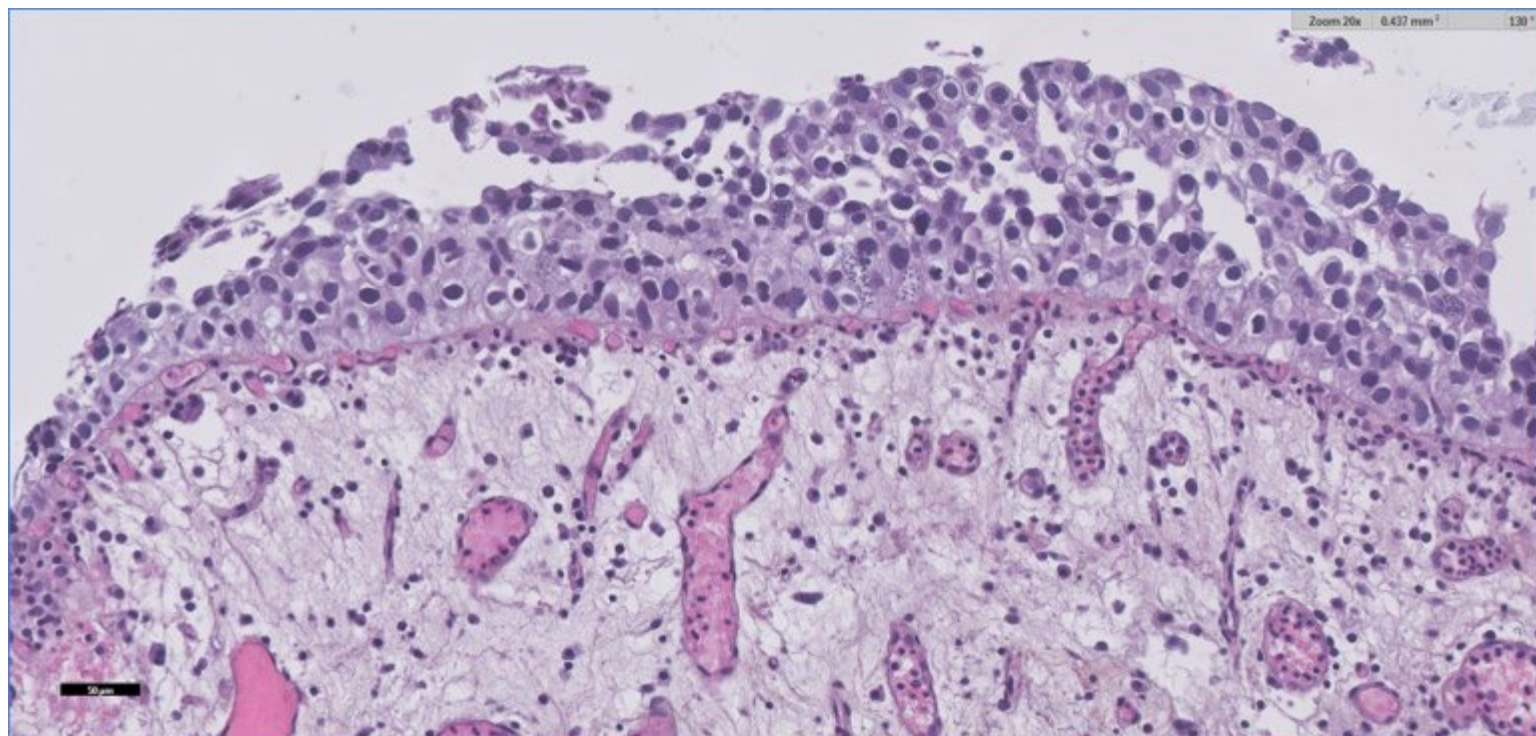


Figure 07.19. Aspect histologique de carcinome urothélial *in situ*. Présence d'une désorganisation architecturale, d'un pléomorphisme nucléaire et d'une activité mitotique augmentée.

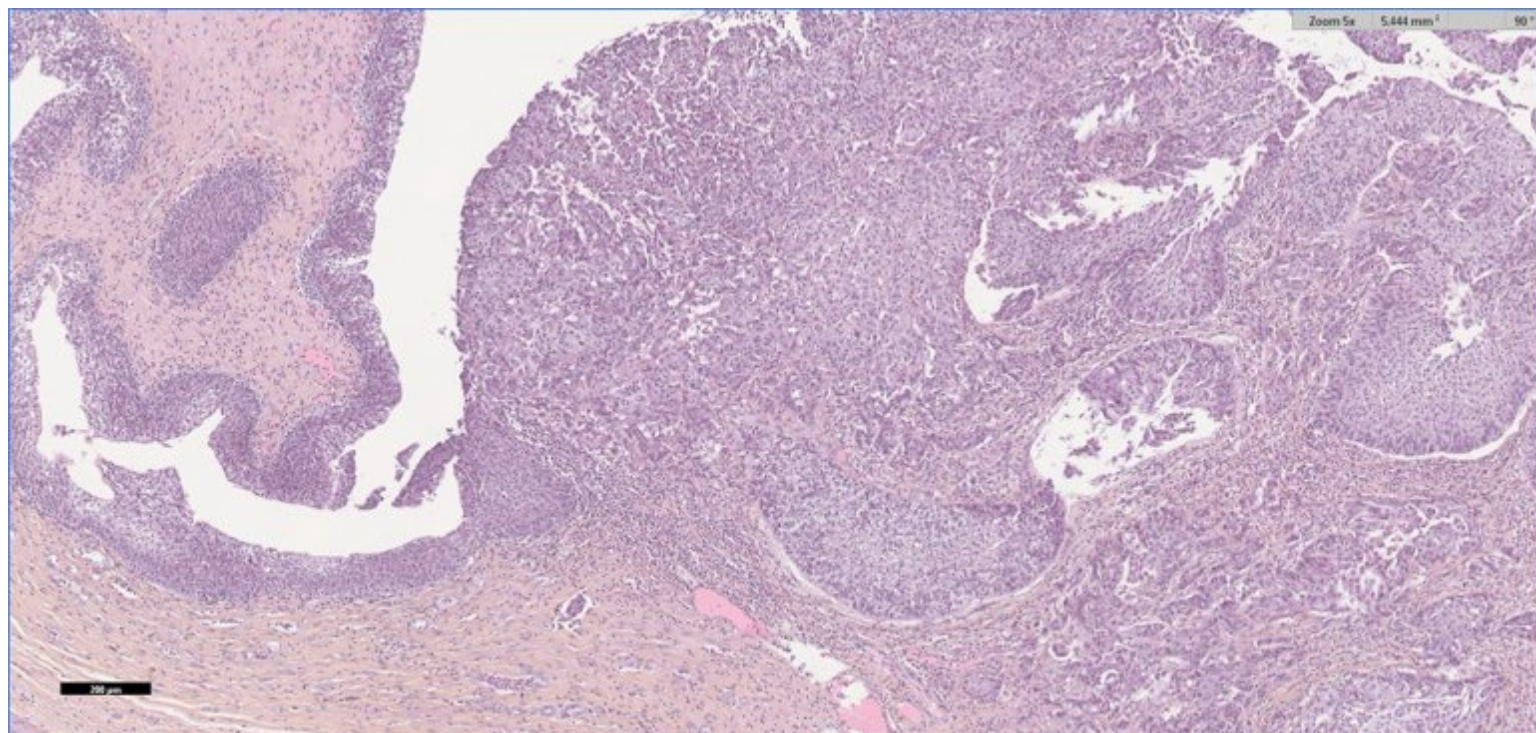


Figure 07.20. Aspect histologique de carcinome urothelial infiltrant.

Lignée cellulaire d'origine	Cellule tumorale immature (indifférenciée)	Cellule tumorale mature (différenciée)
Myéloïde	Leucémie aiguë myéloïde (LAM)	Néoplasies myéloprolifératives chroniques (SMP) Syndromes myélodysplasiques (SMD) Syndromes mixtes myéloprolifératifs/myélodysplasiques (SMP/MD)
Lymphoïde	Leucémie/lymphome lymphoblastique	Lymphomes hodgkiniens Lymphomes non hodgkiniens

Tableau 08.01. Les hémopathies malignes myéloïdes et lymphoïdes en fonction de leur histogenèse et de leur degré de différenciation.

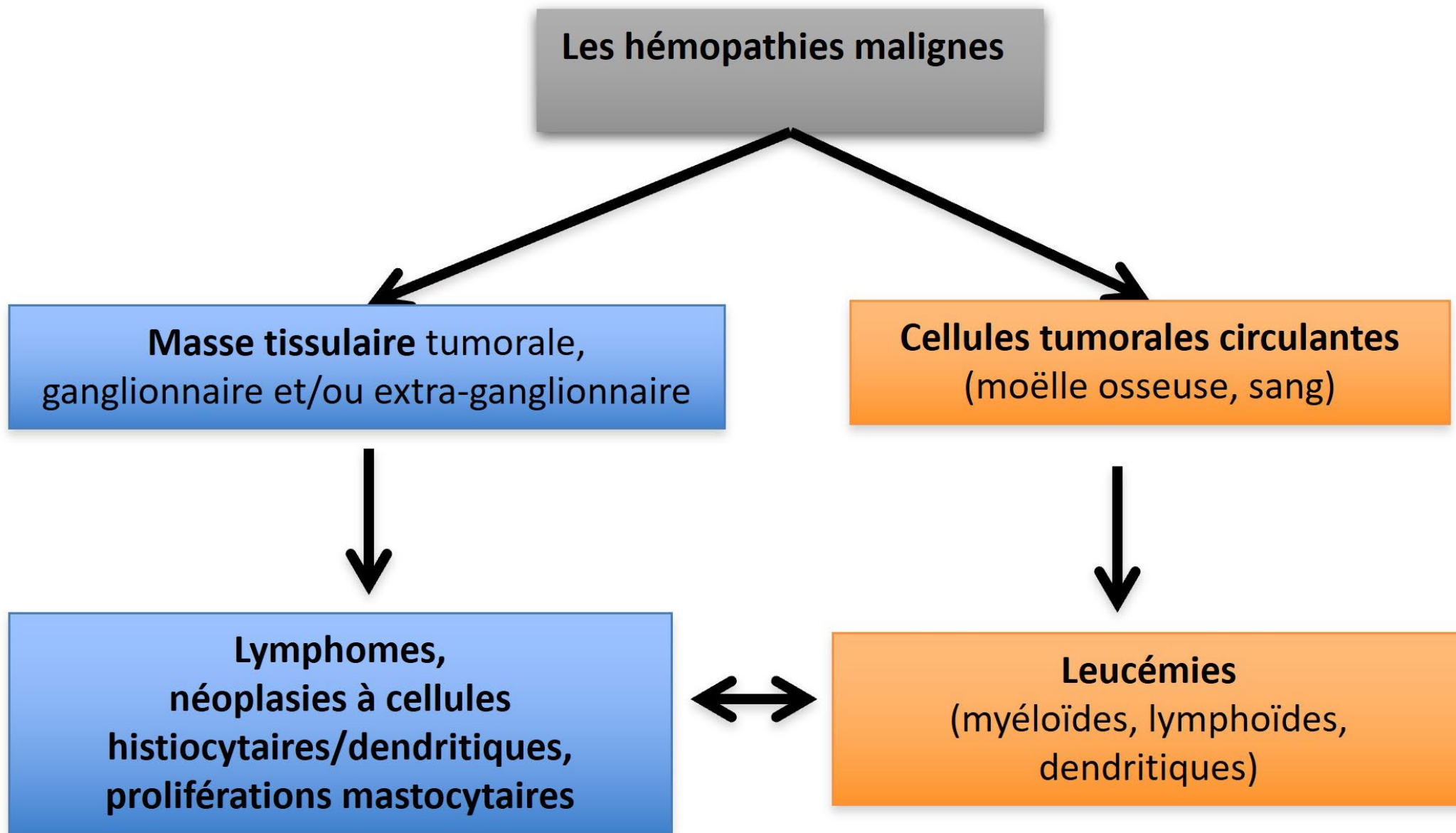


Figure 8.1. Présentation tumorale ou leucémique des différentes hémopathies malignes

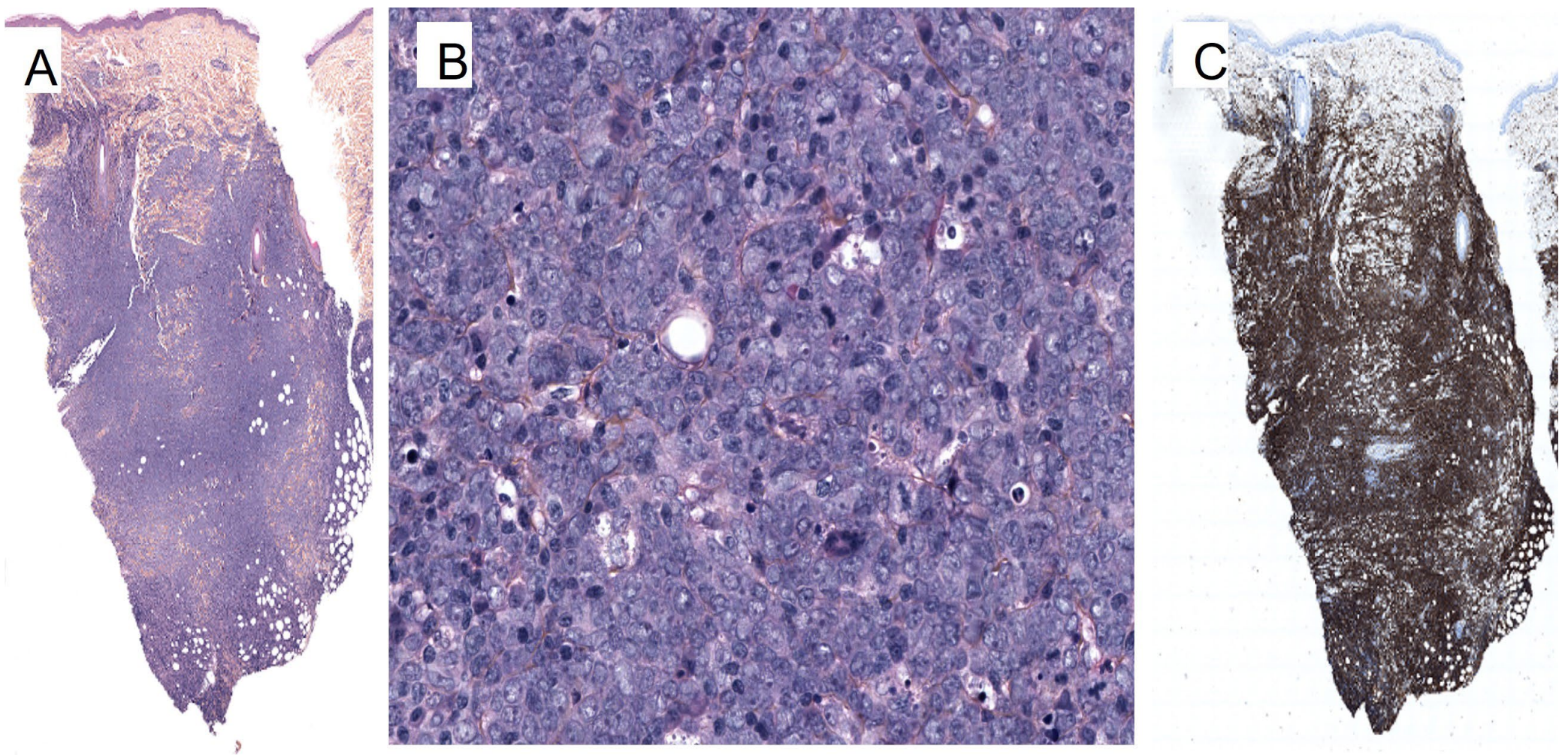
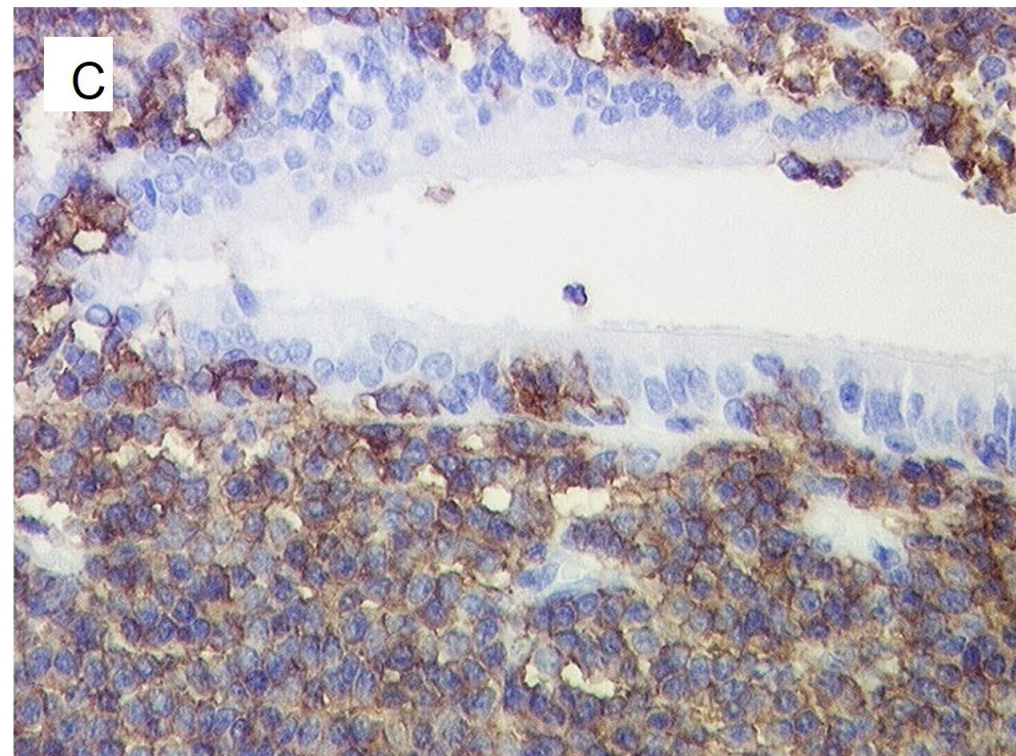
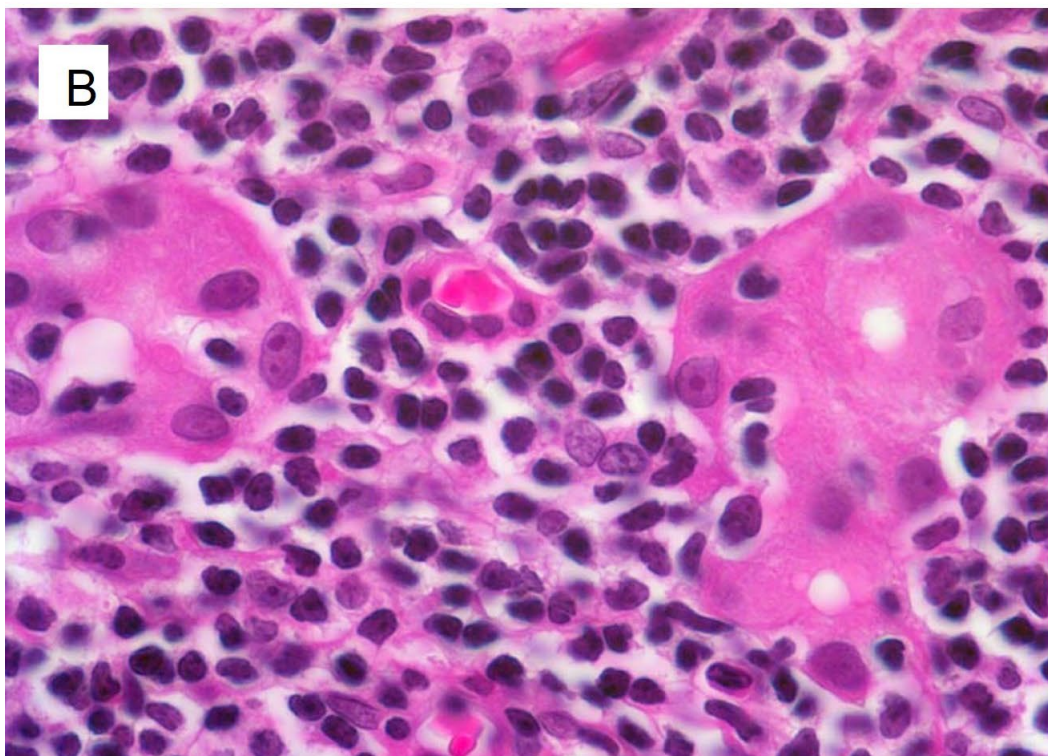
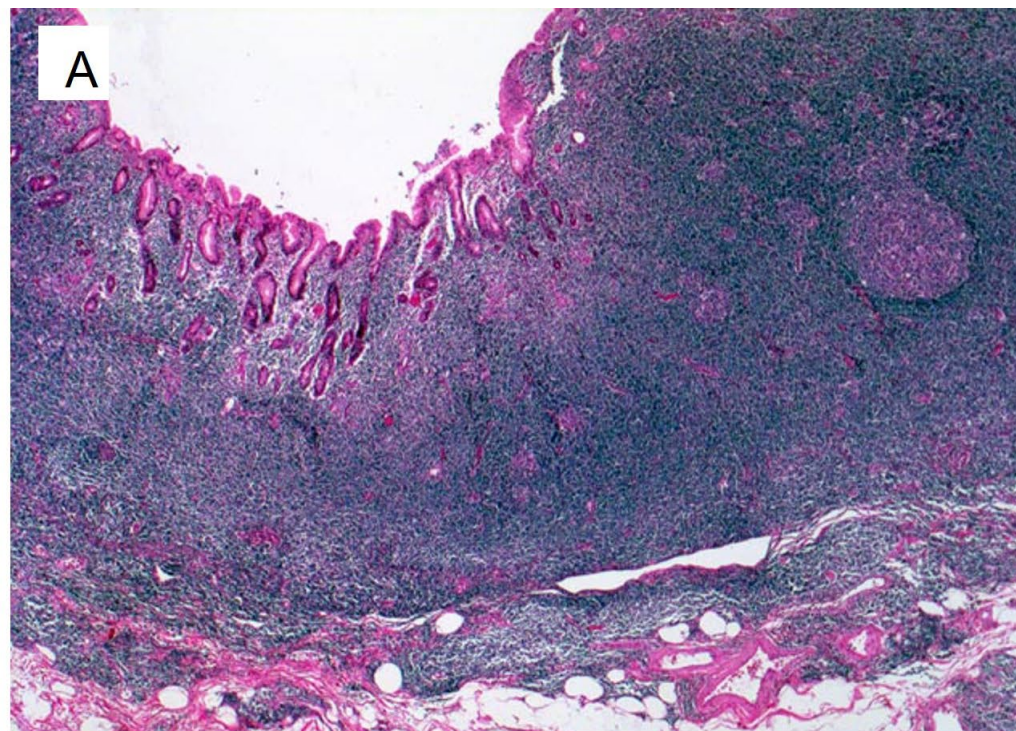


Figure 8.2. Leucémie aigüe myéloïde. A. Infiltration cutanée dermique et hypodermique (leucémide). B. Il s'agit de nappes de cellules blastiques, immatures avec un noyau de taille moyenne à la chromatine fine. C. Toutes les cellules tumorales expriment le marqueur d'immaturité CD34 en immunohistochimie (C).

Figure 8.3. Lymphome du MALT (Mucosal-associated lymphoid tissue) gastrique. A. Infiltration massive de la paroi gastrique par la prolifération lymphomateuse constitué de petites cellules matures détruisant les glandes gastriques (B) et exprimant le CD20 comme tous les lymphomes B (C).





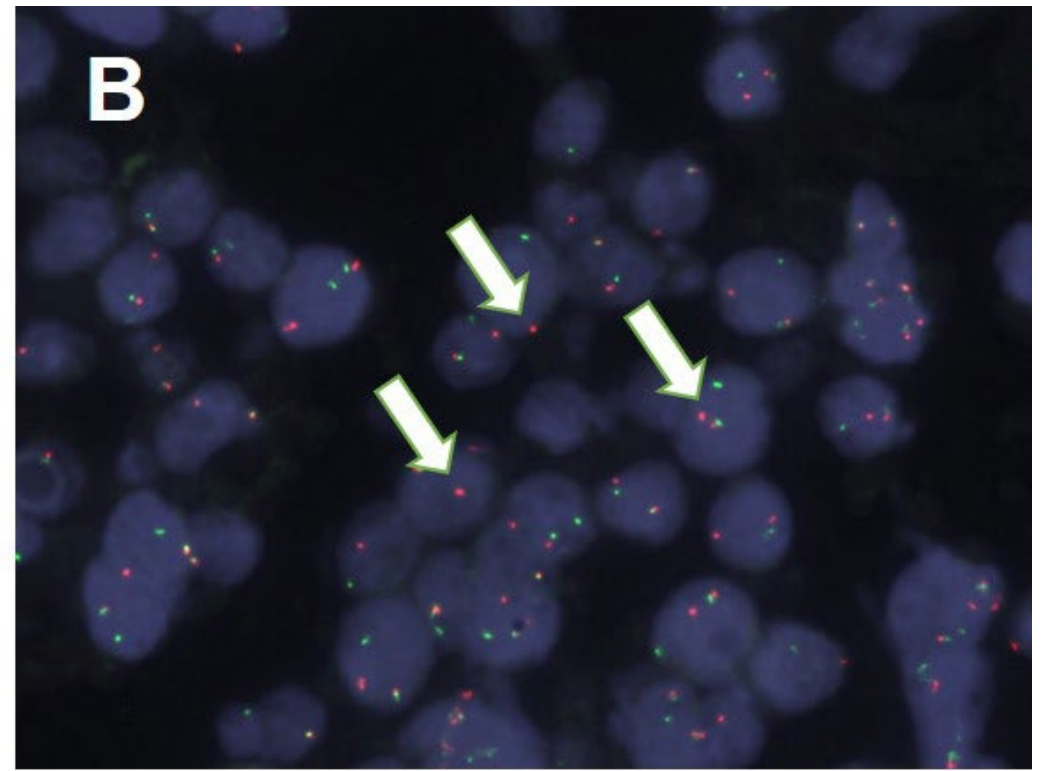
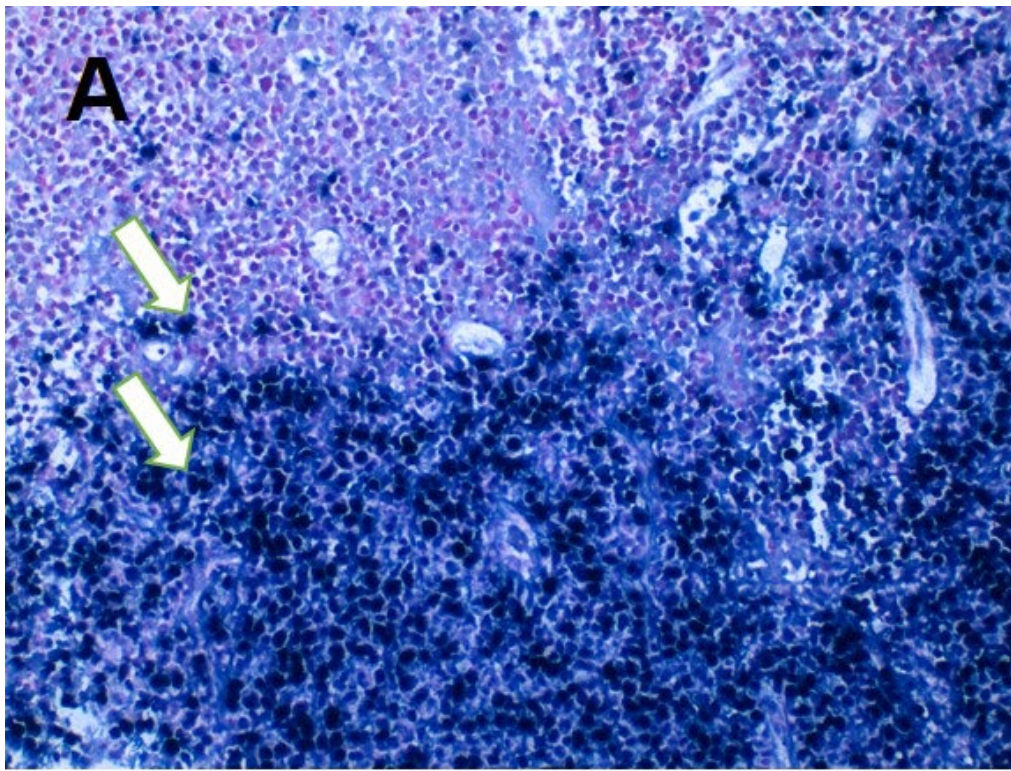


Figure 08.04. Techniques de biologie moléculaire sur coupes tissulaires. (A) Hybridation in situ sur coupe tissulaire formolée avec les sondes EBER du virus Epstein Barr (EBV) mettant en évidence des cellules lymphomateuses infectées par le virus EBV dans un lymphome NK/T nasal (flèches, tous les noyaux de cellules tumorales sont hybridés et apparaissent en noir). (B) Hybridation in situ fluorescente (FISH) sur coupe tissulaire formolée mettant en évidence un réarrangement du gène MYC dans les cellules lymphomateuses d'un lymphome de Burkitt (B) (flèches ; spots rouge et vert éloignés et non juxtaposés traduisant le réarrangement).



Figure 08.05. Aspect macroscopique d'un ganglion lymphomateux : ganglion augmenté de taille, ferme, blanchâtre avec un aspect chair de poisson.

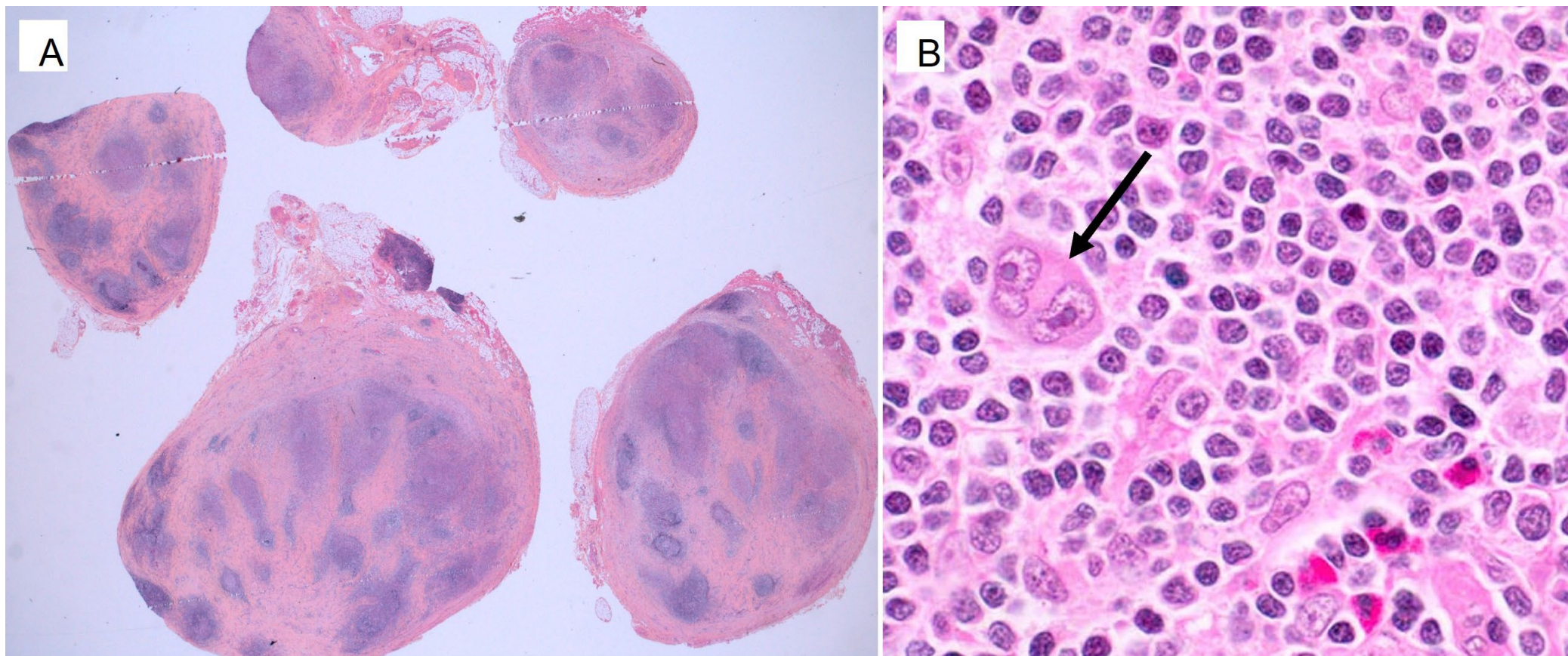


Figure 8.6 Lymphome de Hodgkin classique scléro-nodulaire. A. Aspect à faible grossissement d'un ganglion lymphomateux, siège d'une sclérose extensive isolant des nodules lymphomateux. B. Cellules tumorales (flèche = cellule de Reed-Sternberg diagnostique) peu nombreuses dispersées sur un fond polymorphe riche en cellules inflammatoires (lymphocytes, histiocytes, polynucléaires éosinophiles).

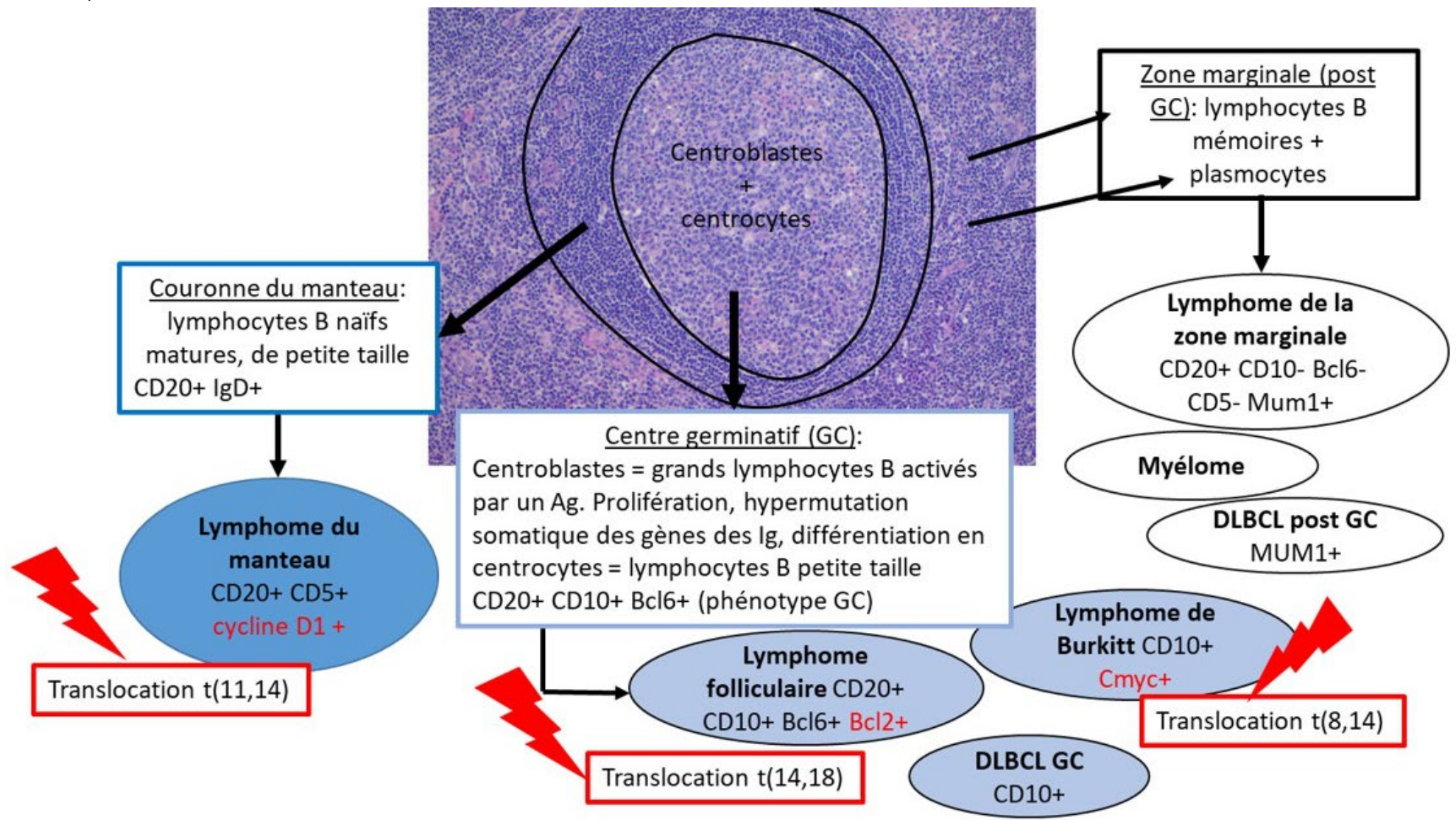
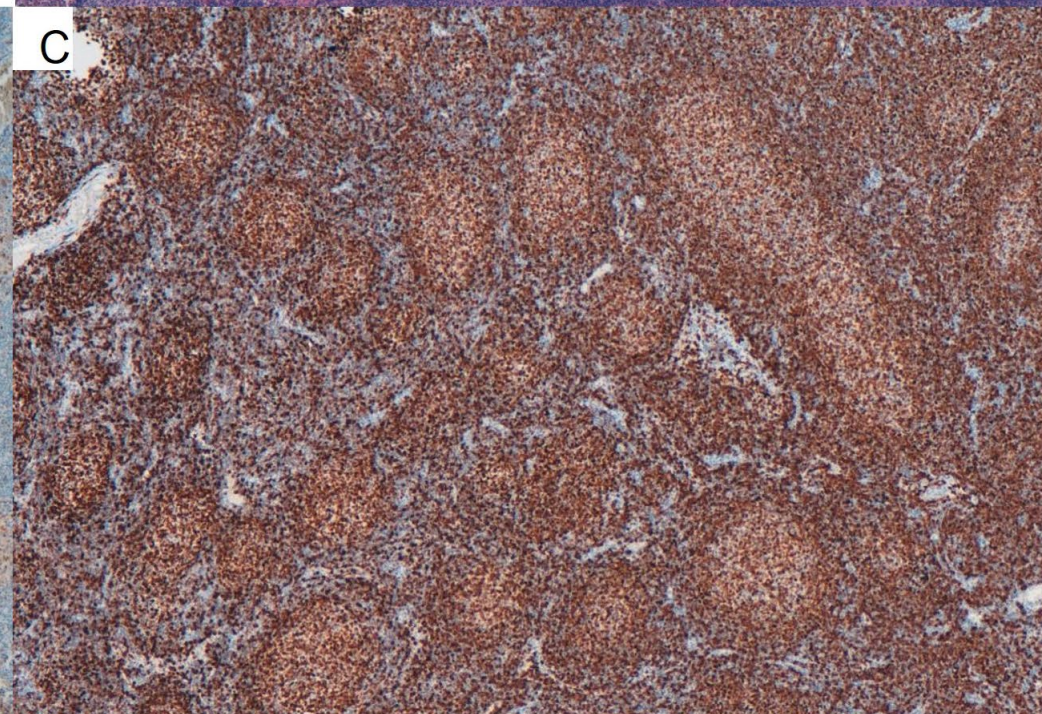
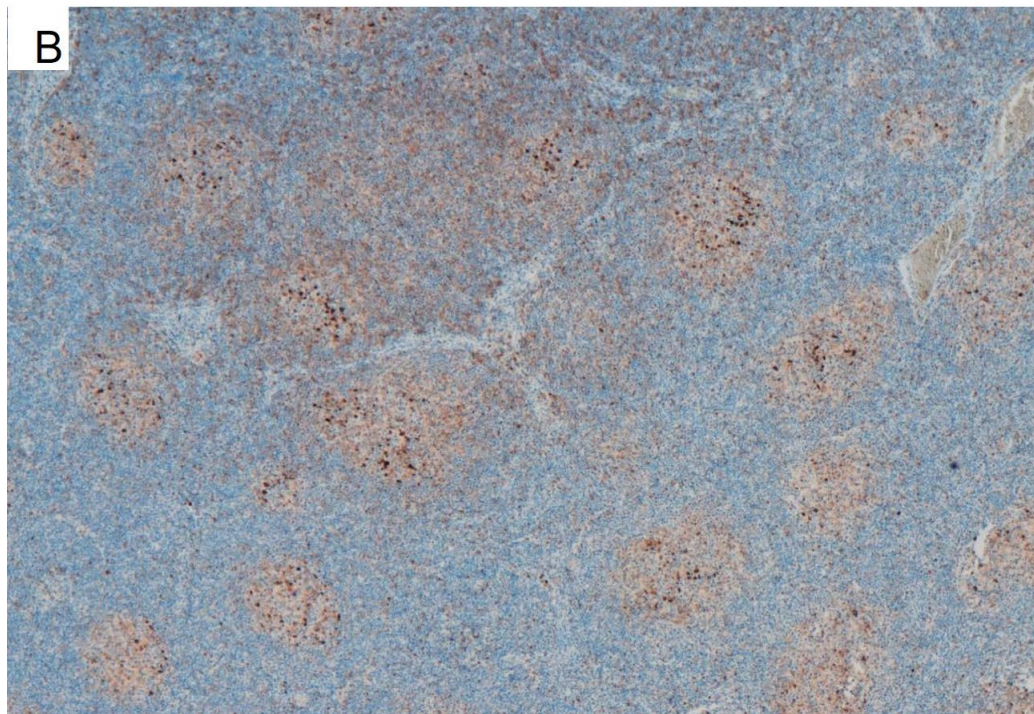
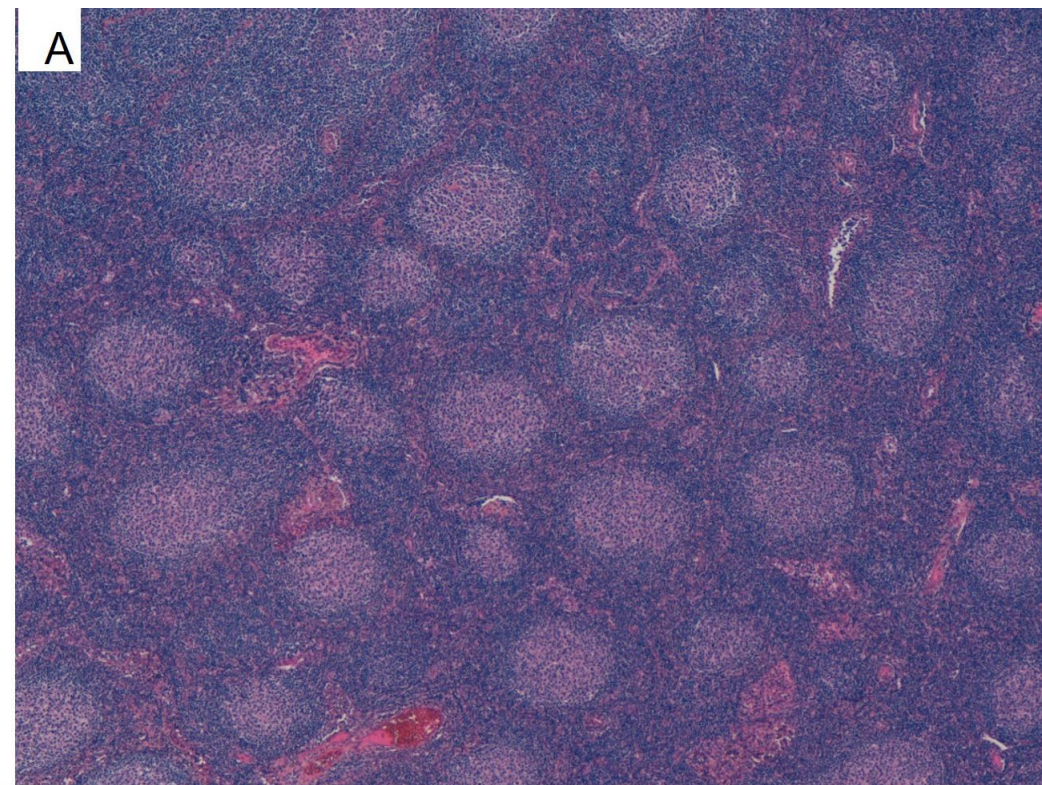
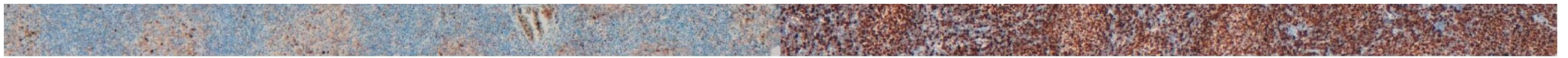


Figure 8.7 La plupart des lymphomes B naissent de lymphocytes B qui ont migrés vers ou traversés le centre germinatif folliculaire

Figure 8.8 Lymphome folliculaire ganglionnaire.

La prolifération lymphomateuse présente une architecture nodulaire (A) et les cellules lymphomateuses expriment (immunohistochimie sur coupes déparaffinées) l'un des marqueurs centro-germinatifs CD10 (B) et le produit de l'oncogène BCL2 (C), conséquence de la translocation t(14,18) responsable du réarrangement du gène BCL2





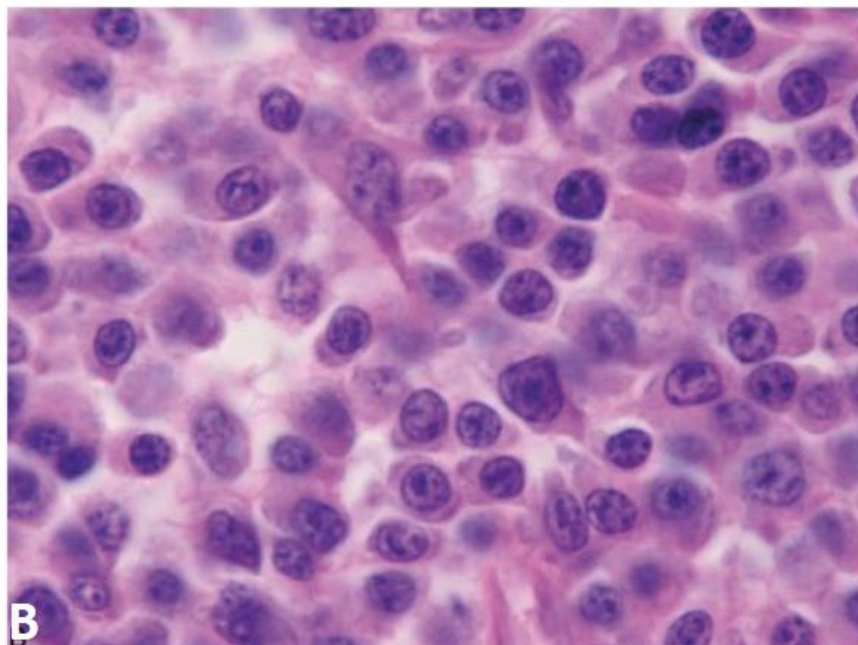
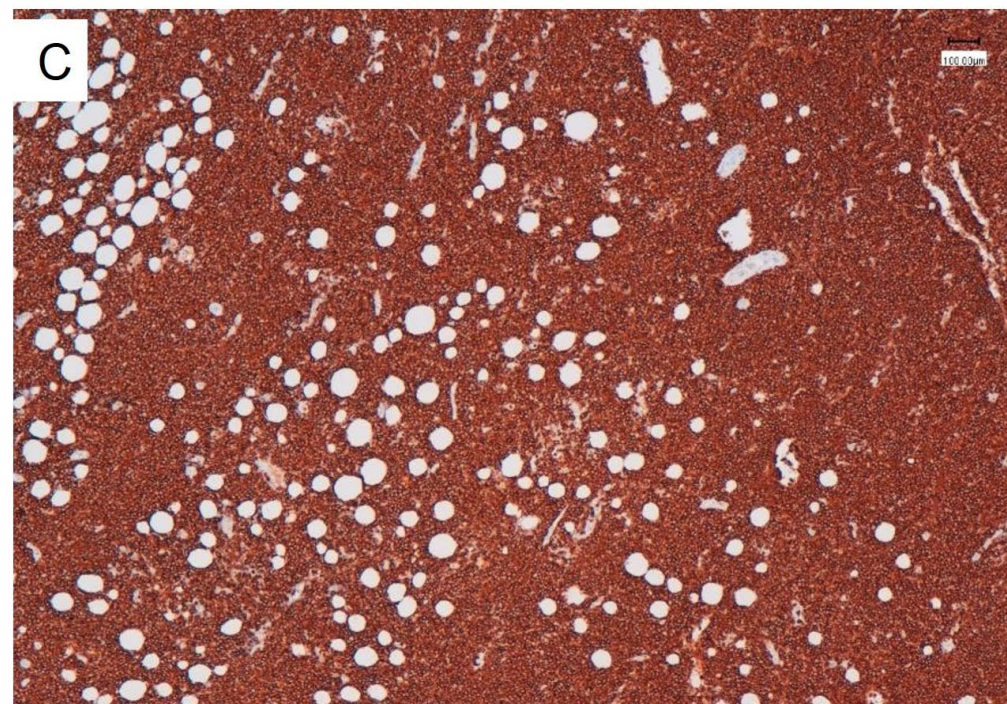
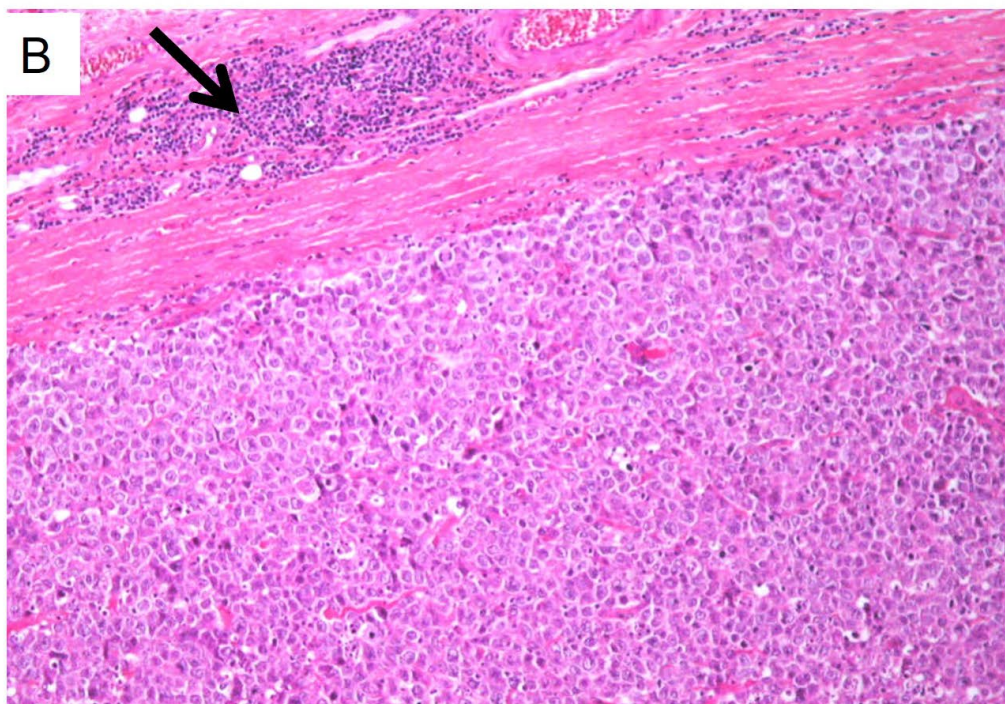
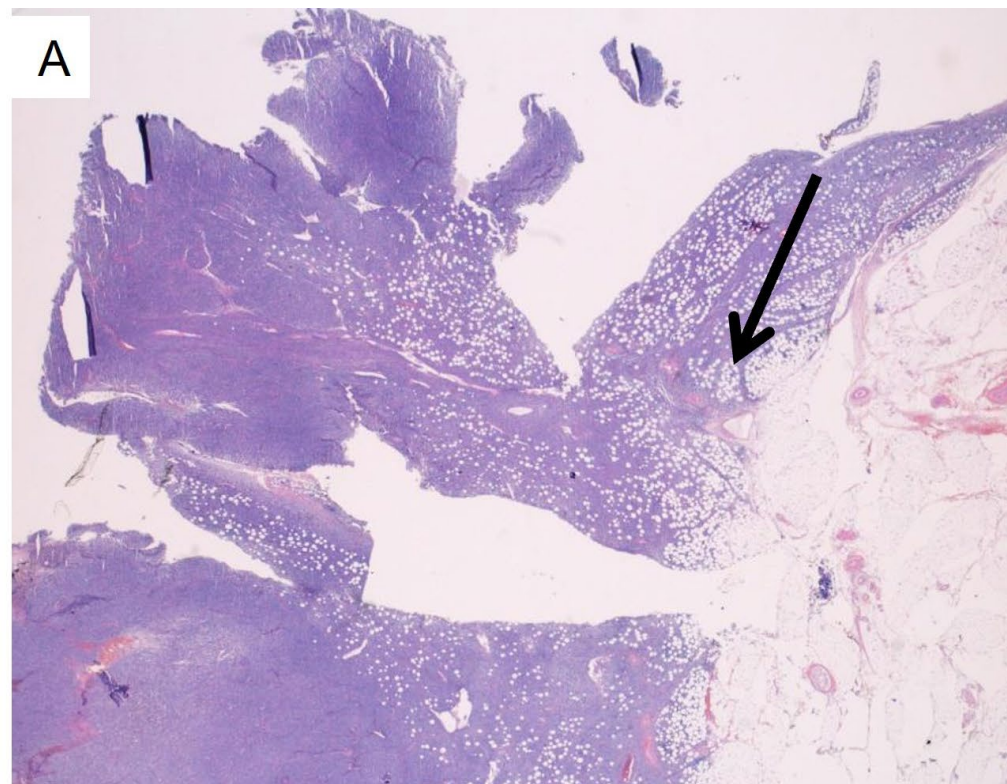


Figure 08.09. Myélome. (A) Atteinte osseuse crânienne lytique par un myélome. (B) Histologie : cellules malignes à différenciation plasmocytaire (cytoplasme abondant et noyau excentré à la chromatine mottée).

Figure 8.10. Lymphome B diffus à grandes cellules ganglionnaire. La prolifération lymphomateuse, d'architecture diffuse, infiltre le tissu adipeux péri-ganglionnaire (A, flèche), est constituée de cellules lymphoïdes au noyau de grande taille (B, par rapport aux lymphocytes normaux, de petite taille présents dans la capsule – flèche), et exprime diffusément le CD20, cluster de différenciation lymphoïde B





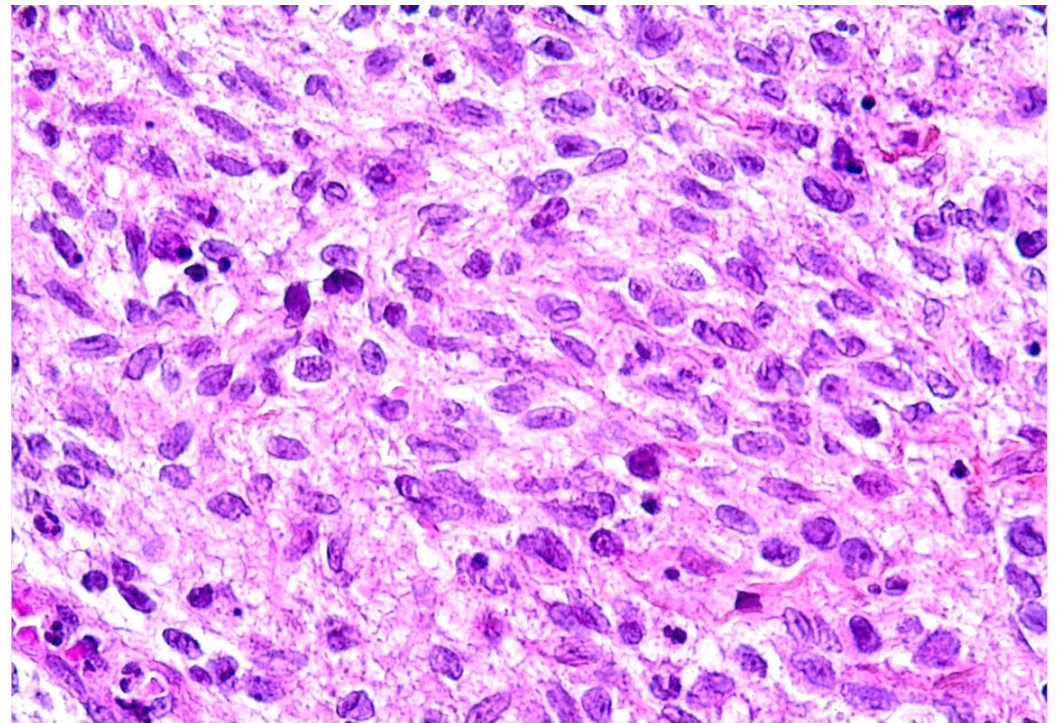
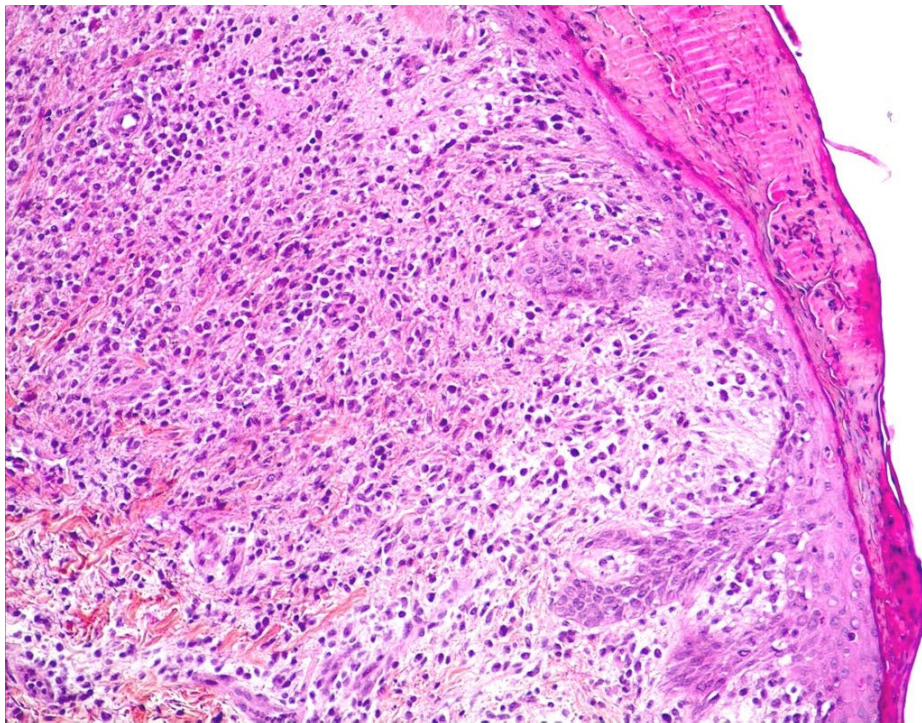


Figure 8.11. Histiocytose langerhansienne. Accumulation de cellules de Langerhans dans la peau

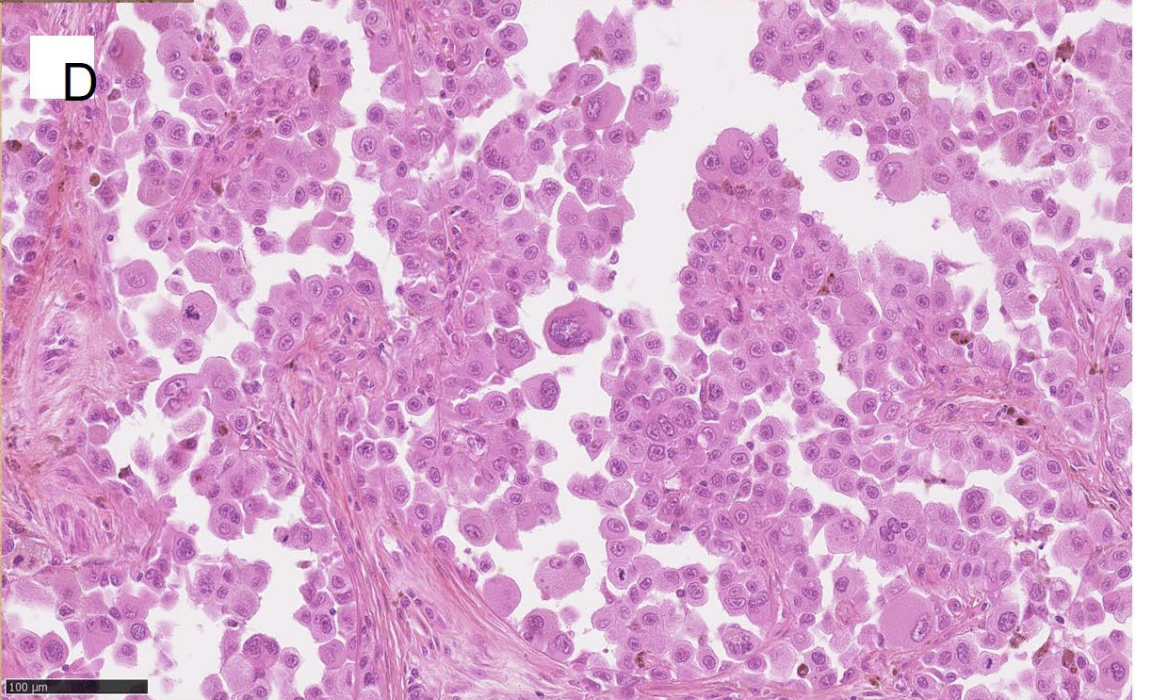
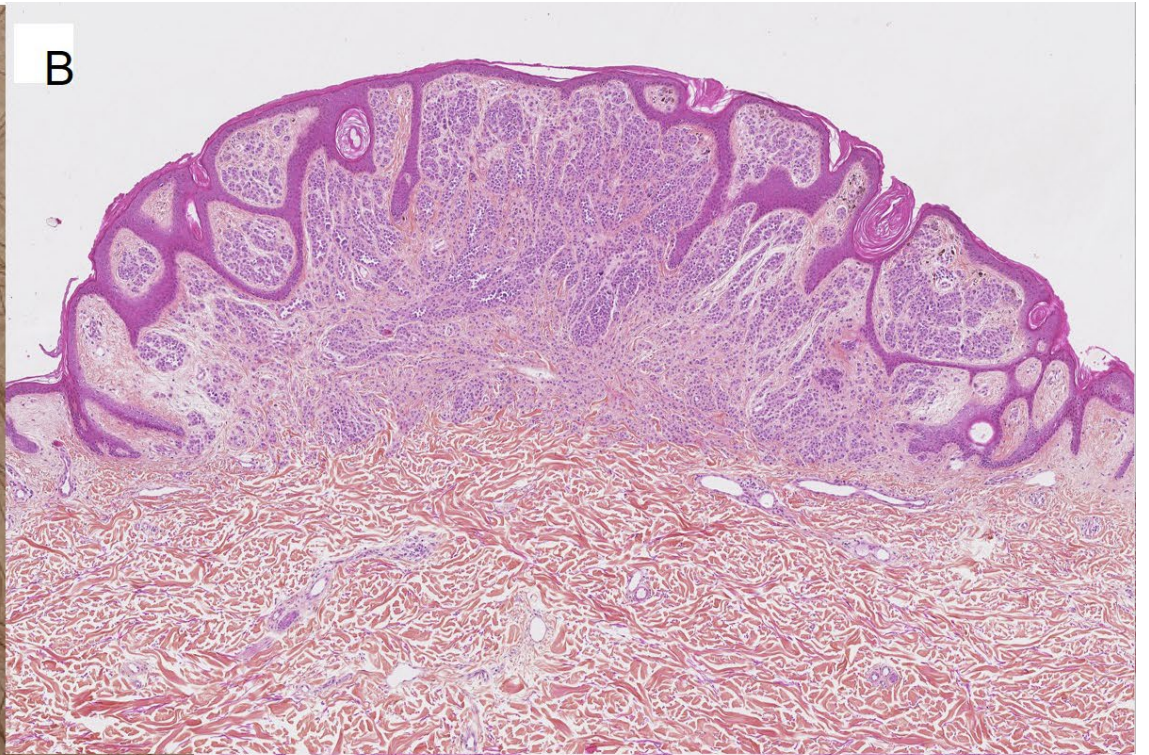


Figure 1. Clinical and histological features of the lesion. (A) Clinical photograph of a small, dark brown, pigmented lesion. (B) Low-magnification histological section showing a thickened epidermis and a dense dermal infiltrate of spindle-shaped cells. (C) Clinical photograph of a larger, more complex skin lesion. (D) High-magnification histological section showing large, rounded cells with prominent nuclei and cytoplasmic pigmentation.

Figure 8.12. A.B. Naevus mélanocytaire bénin sur la jambe. Papule régulière, symétrique, en dôme de couleur brune (A). Prolifération de cellules mélanocytaires régulières, formant des amas arrondis dans le derme superficiel et des nappes dans le derme moyen. La lésion tumorale est bien limitée latéralement et en profondeur (coloration HES, x50) (B). **C.D. Mélanome cutané.** La lésion pigmentée est asymétrique, à bords irréguliers, de couleurs multiples (brun foncé, noir, rose), de grande taille et évolutive (C). Les cellules mélanocytaires sont atypiques, avec de volumineux nucléoles, une anisocaryose marquée et des mitoses (coloration HES, x200) (D)

Entité tumorale	Différenciation
Rhabdomyosarcome	Sarcome à différenciation musculaire striée (réexpression de marqueurs du muscle au stade fœtal)
Angiosarcome	Sarcome à différenciation vasculaire
Sarcome pléomorphe indifférencié	Sarcome sans ligne de différenciation identifiable (dans l'état actuel des connaissances)
Ostéosarcome	Sarcome à différenciation osseuse (= ostéogénique)
Léiomyosarcome	Sarcome à différenciation musculaire lisse
Sarcome de Kaposi	Sarcome à différenciation vasculaire
Tumeur stromale gastrointestinale (acronyme anglais : GIST)	Tumeur se développant dans la paroi du tube digestif dérivant des cellules de Cajal de la musculature.

Tableau 08.02. Nomenclature de quelques grands types de sarcomes.

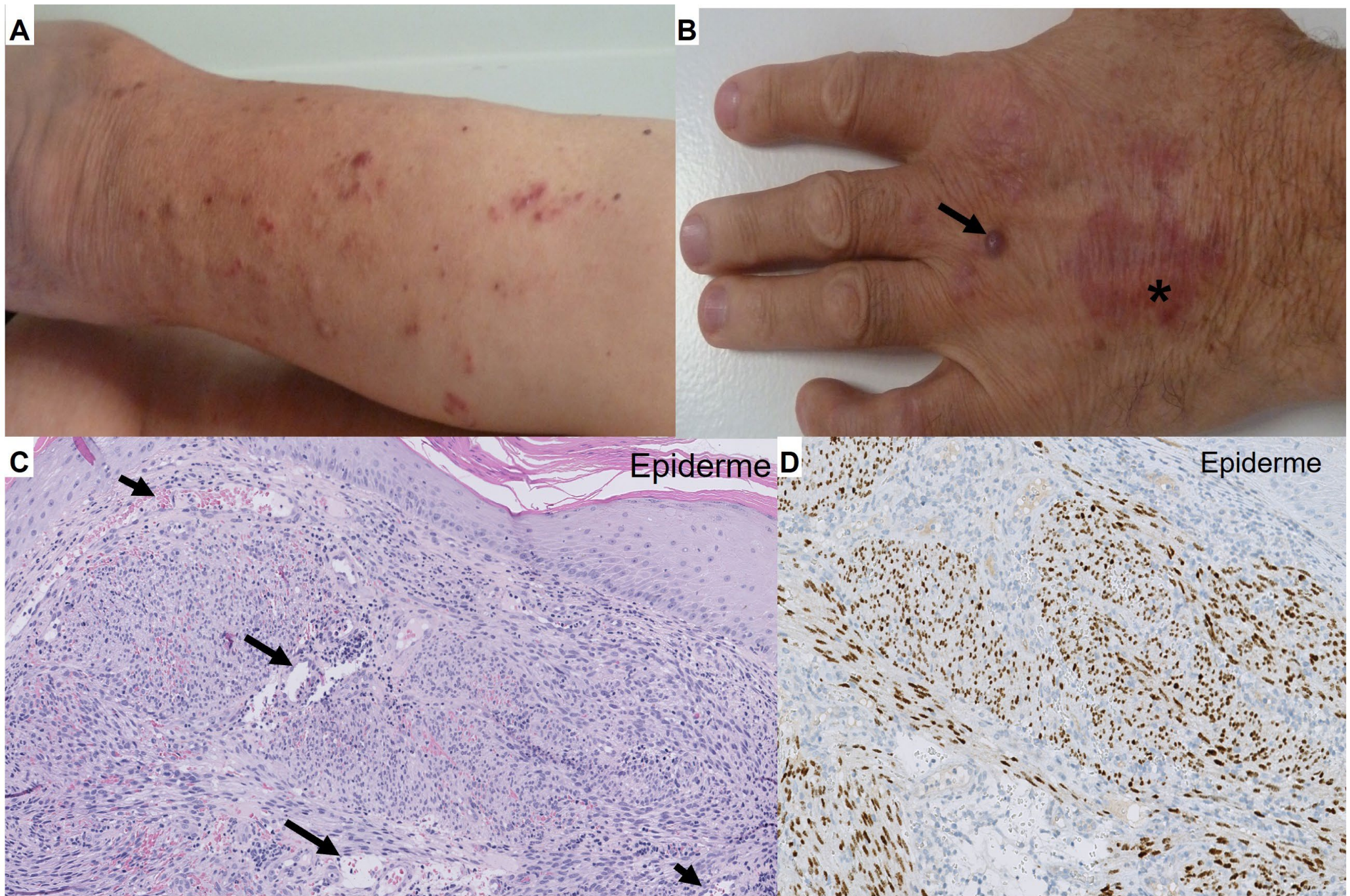


Figure 8.13. Sarcome de Kaposi cutané responsable de lésions cutanées papuleuses et en patch (A) ou en plaque (*) et nodulaire (flèche) (B) (photos cliniques du Dr Beylot-Barry, CHU de Bordeaux) de couleur violine.

La biopsie cutanée révèle une prolifération cellulaire envahissant le derme formant quelques cavités vasculaires (indiquées par les flèches) (C). Les cellules tumorales expriment des antigènes de HHV8 en immunohistochimie témoignant de la réplication du virus (D).

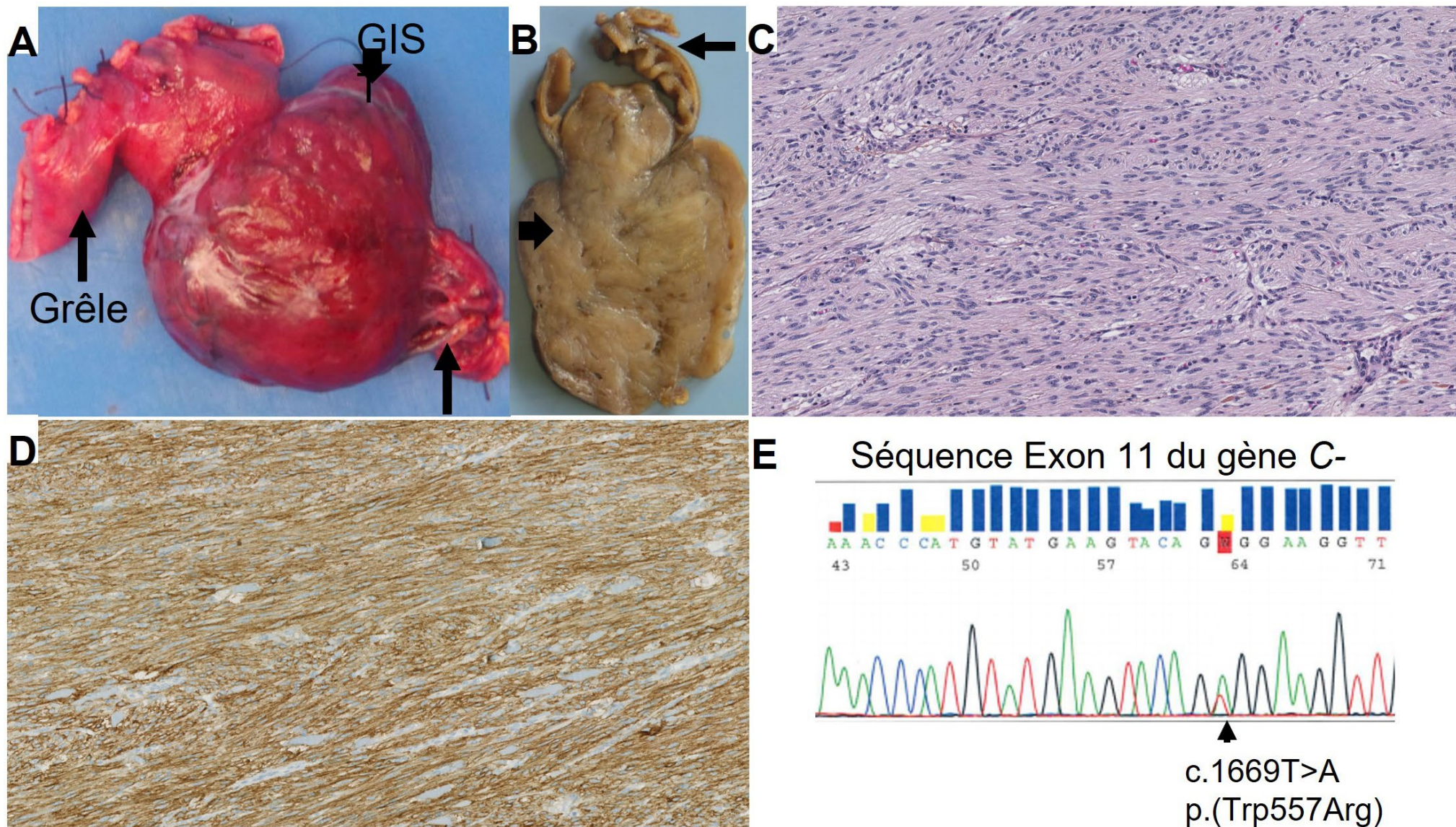


Figure 8.14. Tumeur stromale gastrointestinale (GIST) de l'intestin grêle réséquée. La pièce opératoire montre le rapport de la tumeur avec la paroi du grêle à l'état frais (A) et après fixation au formol (B). Les GISTs sont des tumeurs à phénotype musculaire (C) qui expriment fortement le marqueur C-KIT en immunohistochimie (D) en rapport avec la présence d'une mutation activatrice de l'oncogène détectée par séquençage de l'ADN : ici mutation substitution d'un nucléotide dans la séquence de l'exon 11 (E) aboutissant à l'activation constitutive du récepteur

tyrosine kinase dans les cellules tumorales (référence de séquence du gène *C-KIT*, NM_000222.2, Séquence réalisée par le Dr I Hostein, CLCC Bordeaux).

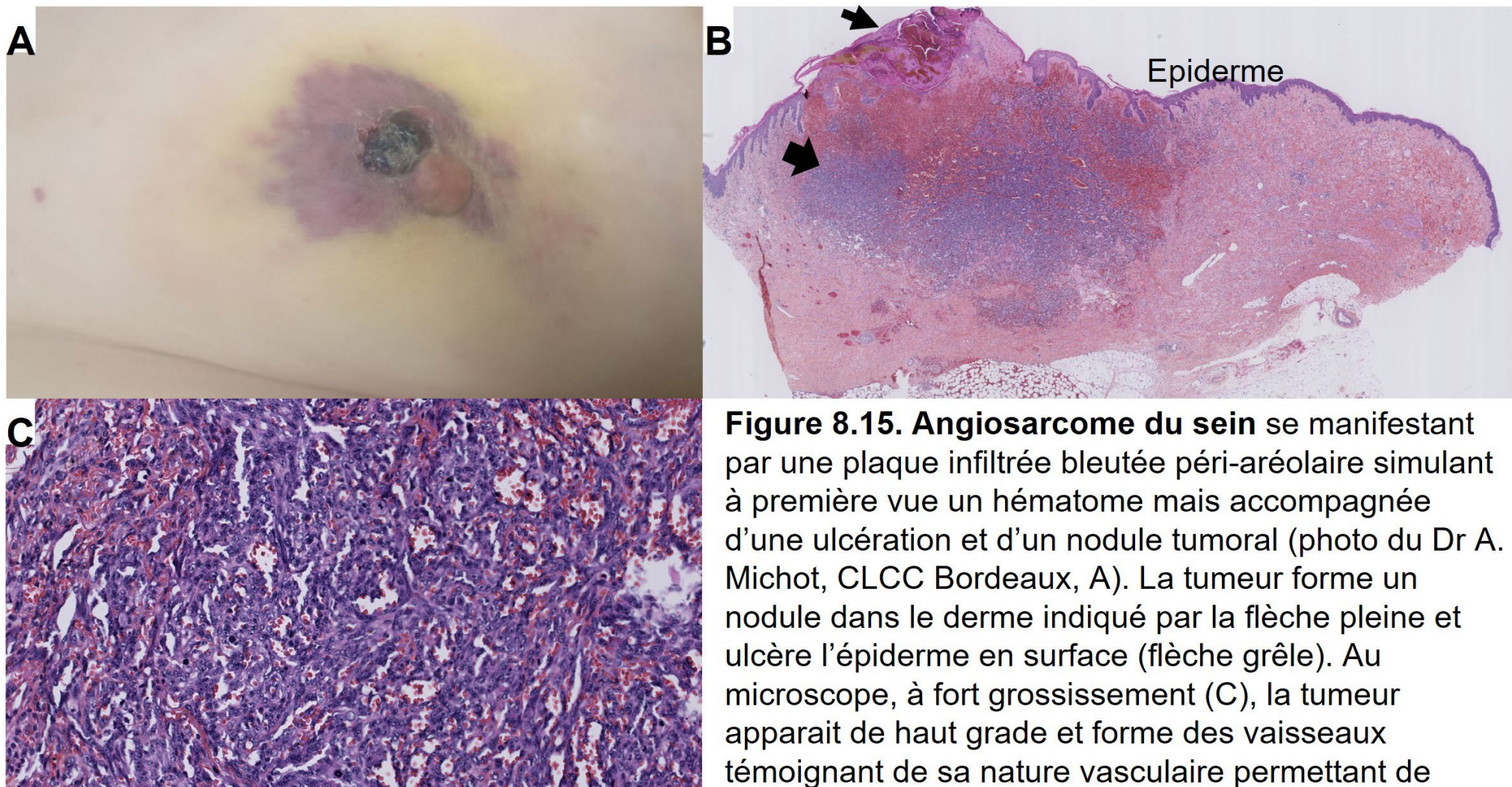


Figure 8.15. Angiosarcome du sein se manifestant par une plaque infiltrée bleutée péri-aréolaire simulant à première vue un hématome mais accompagnée d'une ulcération et d'un nodule tumoral (photo du Dr A. Michot, CLCC Bordeaux, A). La tumeur forme un nodule dans le derme indiqué par la flèche pleine et ulcère l'épiderme en surface (flèche grêle). Au microscope, à fort grossissement (C), la tumeur apparaît de haut grade et forme des vaisseaux témoignant de sa nature vasculaire permettant de confirmer le diagnostic d'angiosarcome suspecté cliniquement.

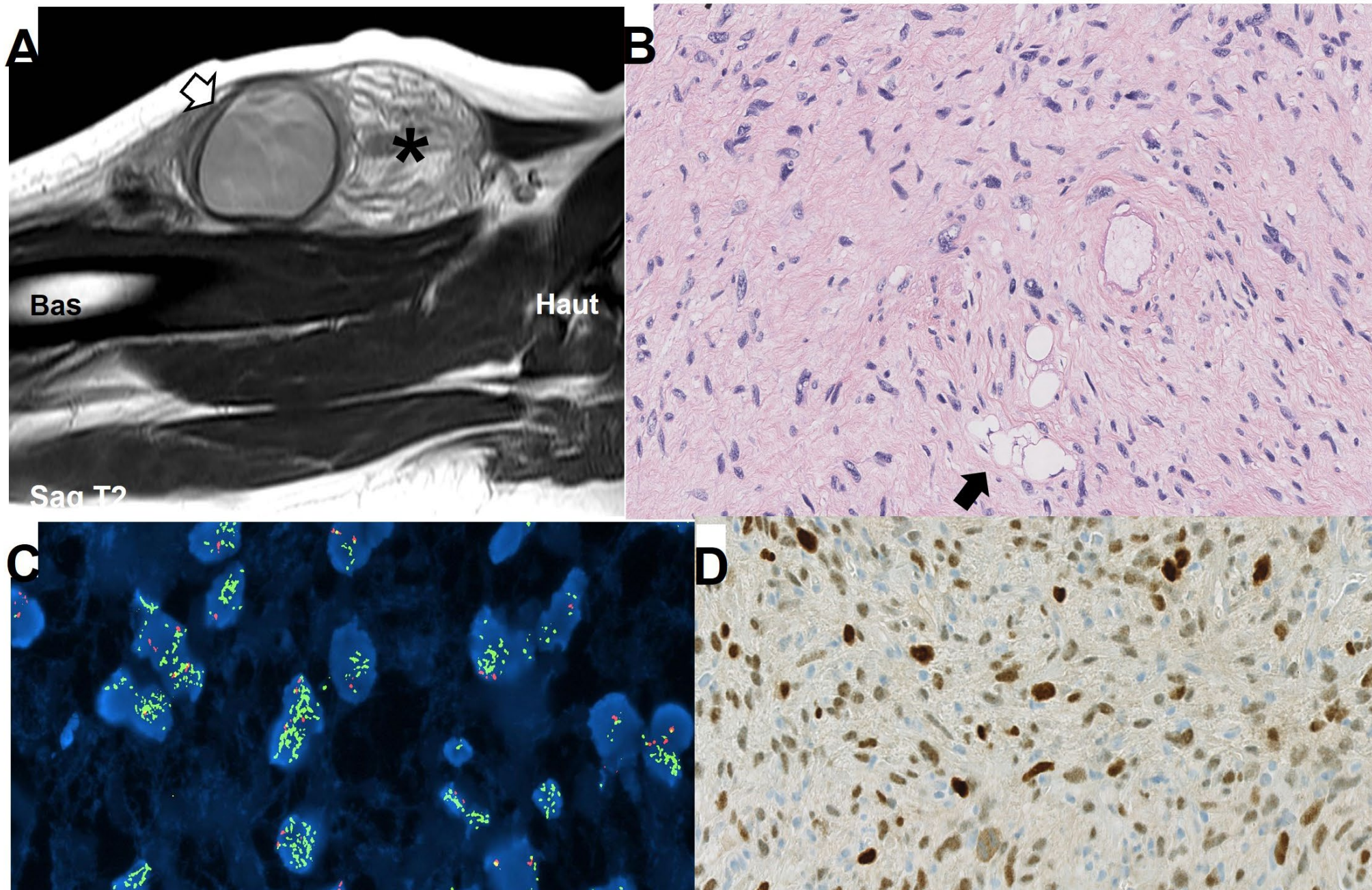


Figure 8.16 Liposarcome différencié . Aspect à l'IRM en séquence T1 sur une coupe sagittale montrant une masse hétérogène dans laquelle coexiste une composante adipeuse (étoile) et une composante tissulaire « différenciée » (flèche blanche), caractéristique du

diagnostic (Image du Dr M Kind, CLCC Bordeaux). En microscopie, dans la zone indifférenciée, la tumeur a un aspect indifférencié mais de rares cellules tumorales adipeuses persistent témoignant de l'origine adipeuse de la tumeur (B, flèche). Cette tumeur est associée à une amplification de l'oncogène *MDM2* identifiée en hybridation in situ (FISH) (C). La FISH utilise une sonde ciblant *MDM2* colorée en vert et une sonde témoin colorée en rouge : il existe ici de nombreuses signaux (donc multiples copies) du gène *MDM2* alors que le gène témoin ne comporte que 2 signaux comme attendu (2 copies du gène en situation physiologique) (B). Il existe une hyperexpression de la protéine *MDM2* secondaire à l'amplification génétique (D)

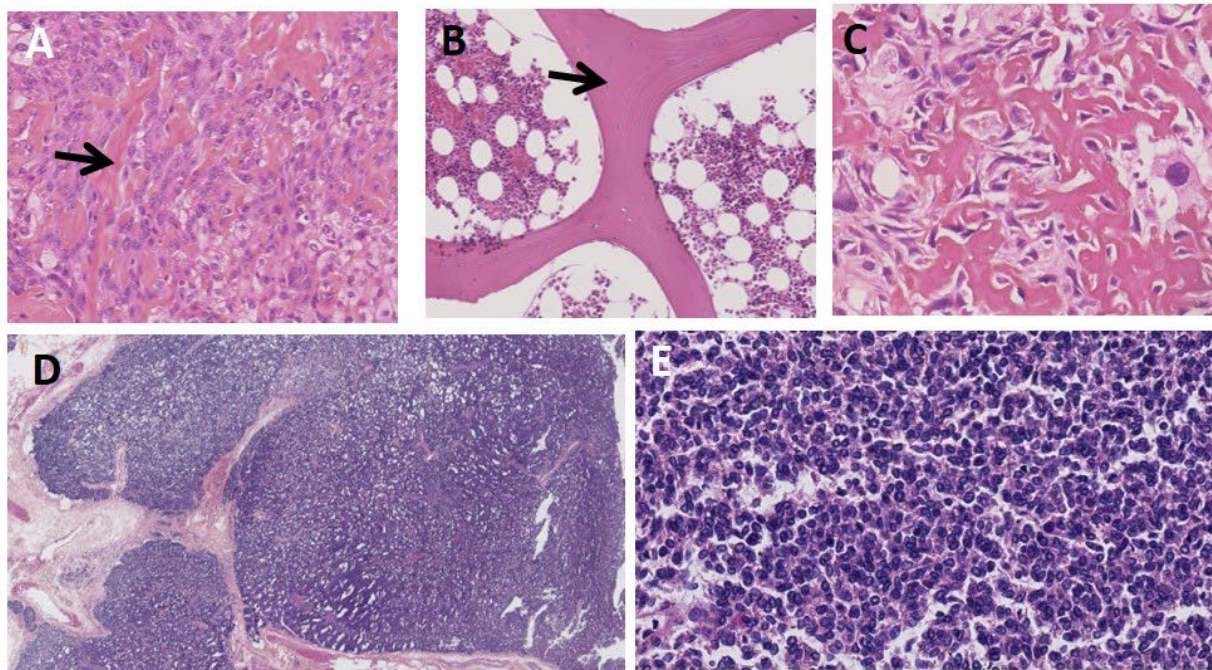


Figure 08.17

Ostéosarcome et sarcome d'Ewing.

A.B.C. Ostéosarcome. (A) Image au grossissement x250 d'un ostéosarcome dont les cellules forment une matrice osseuse immature de petite taille minéralisée (matrice ostéoïde soulignée par la flèche). (B) Image d'une travée osseuse normale (flèche) délimitant des espaces ostéo-médullaires identifiés avec l'astérisque. (C) Image à fort grossissement d'un ostéosarcome montrant la matrice ostéoïde tumorale formée par les cellules tumorales (flèche) enserrées dans ce lacis ostéoïde. **D.E.F.G. Sarcome d'Ewing** montrant une tumeur des tissus mous très cellulaire et indifférenciée d'aspect « bleue » du fait de la très forte densité de cellules tumorales (D). À fort grossissement, les cellules tumorales présentent un aspect indifférencié très monotone évocateur d'un sarcome associé avec une translocation génétique (E). Cet aspect est le plus souvent rencontré dans le sarcome d'Ewing : une confirmation moléculaire peut être indispensable dans les cas difficiles en identifiant le gène de fusion (ou transcrite de fusion) par séquençage des ARNs. Représentation schématique des chromosomes 11 (comportant le gène *EWSR1* sur son bras long) et 22 (comportant le gène *FLI1* sur son bras long). À la faveur de points de cassures, les séquences sont réparées de façon aberrante et mises bout à bout en échangeant les séquences des 2 chromosomes « cassés » aboutissant à 2 nouveaux chromosomes qui ont chacun incorporé des séquences appartenant originellement à l'autre chromosome partenaire. Seul un des 2 chromosomes transloqués est représenté sur le schéma (F). Aspect d'une translocation sur une séquence d'ADN complémentaire : la séquence nucléotidique normale de *EWSR1* s'interrompt à l'exon 7 et s'enchaîne avec la séquence de l'exon 6 de *FLI1* jusqu'au codon stop du gène aboutissant à un nouveau gène hybridant les séquences normales de 2 gènes différents (G).

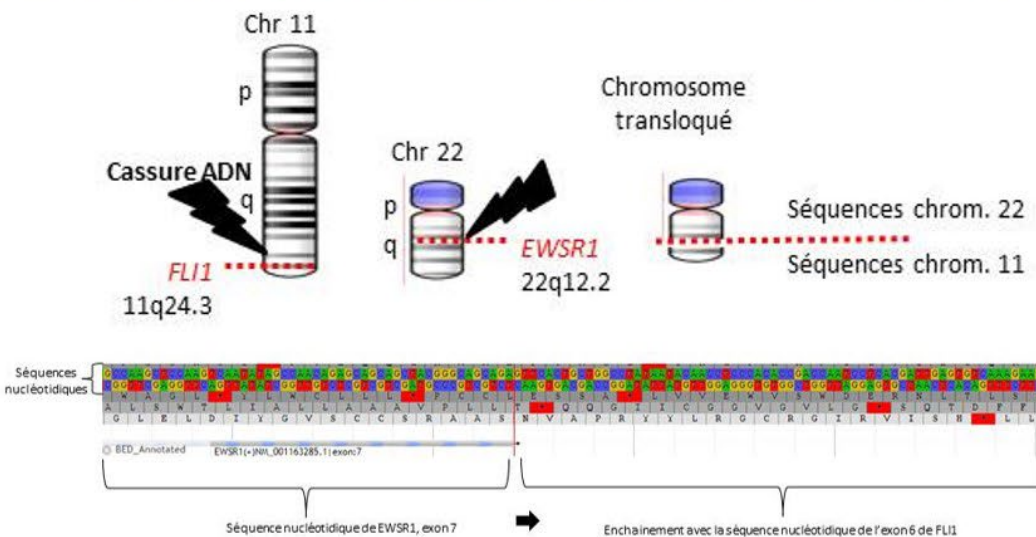


Schéma C réalisé avec la collaboration du Dr J Massière, Université de Bordeaux, Schéma D d'après les données du Dr I Hostein, CLCC Bordeaux.

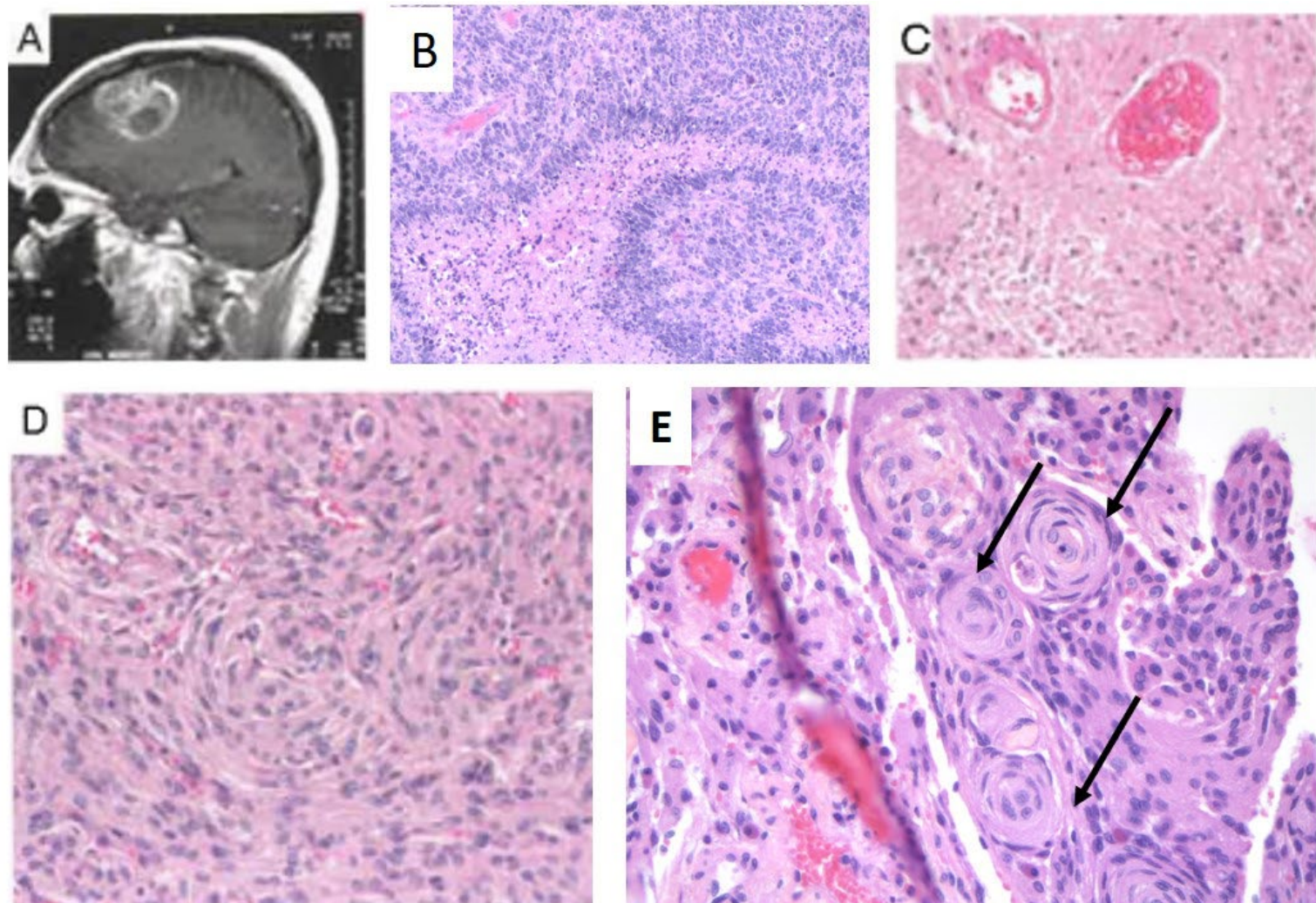


Figure 08.18, Les tumeurs du système nerveux central.

(A) **Glioblastome** : prise de contraste en cocarde à l'IRM. (B) **Astrocytome** de grade IV (glioblastome) avec nécrose palissadique, atypies nucléaires, et nombreuses mitoses. (C) **Ependymome** avec images de pseudorosettes péri-vasculaires. (D, E). **Méningiome**. (D) méningiome méningothélial (grade I). (E) méningiome transitionnel avec présence d'enroulements cellulaires en bulbes d'oignon (grade I) (flèches).

Source : Schéma C réalisé avec la collaboration du Dr J Massière, Université de Bordeaux. Schéma D d'après les données du Dr I Hostein, CLCC Bordeaux.

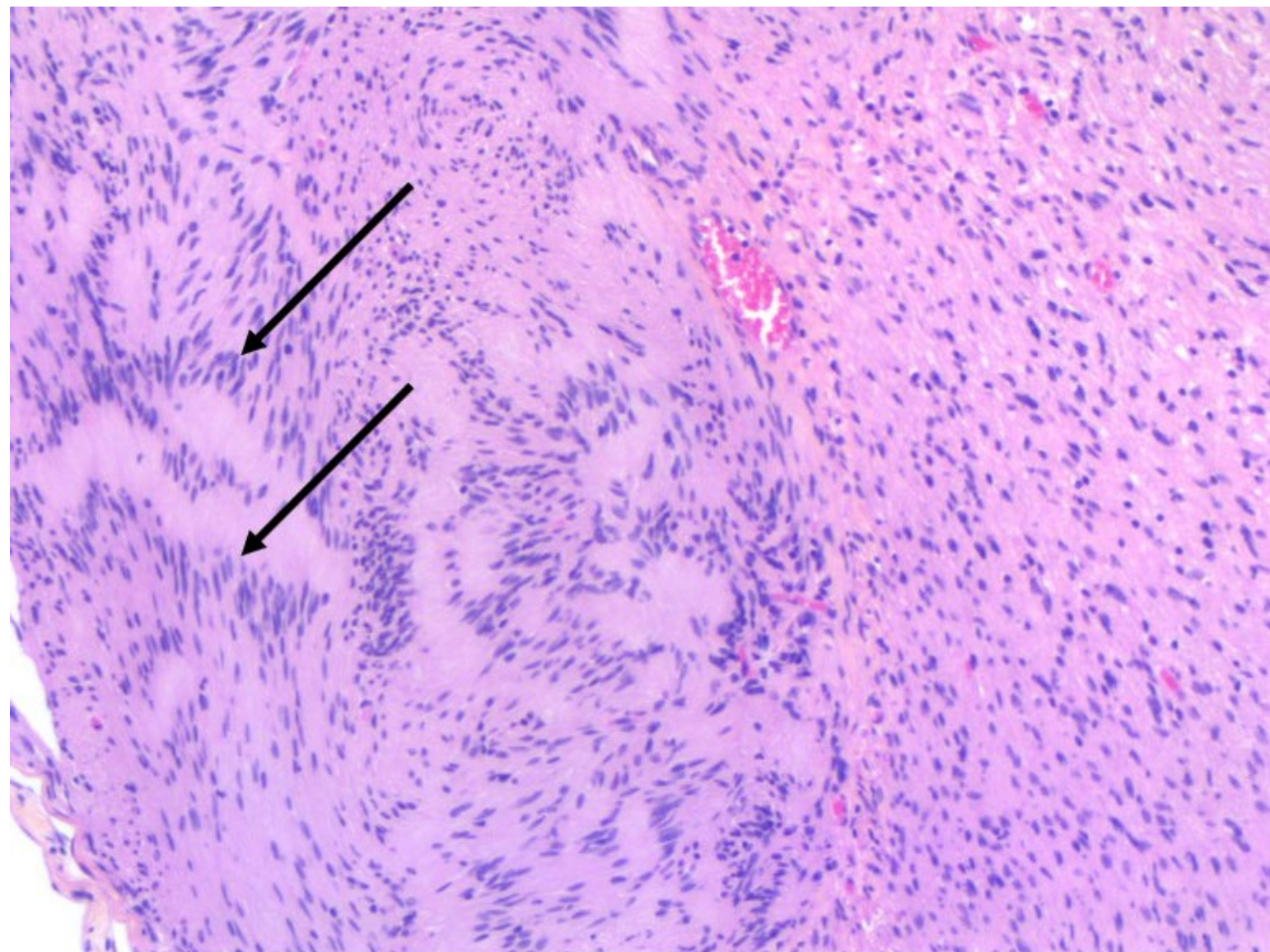


Figure 08.19. Schwannome avec nodules de Verocay (flèches).

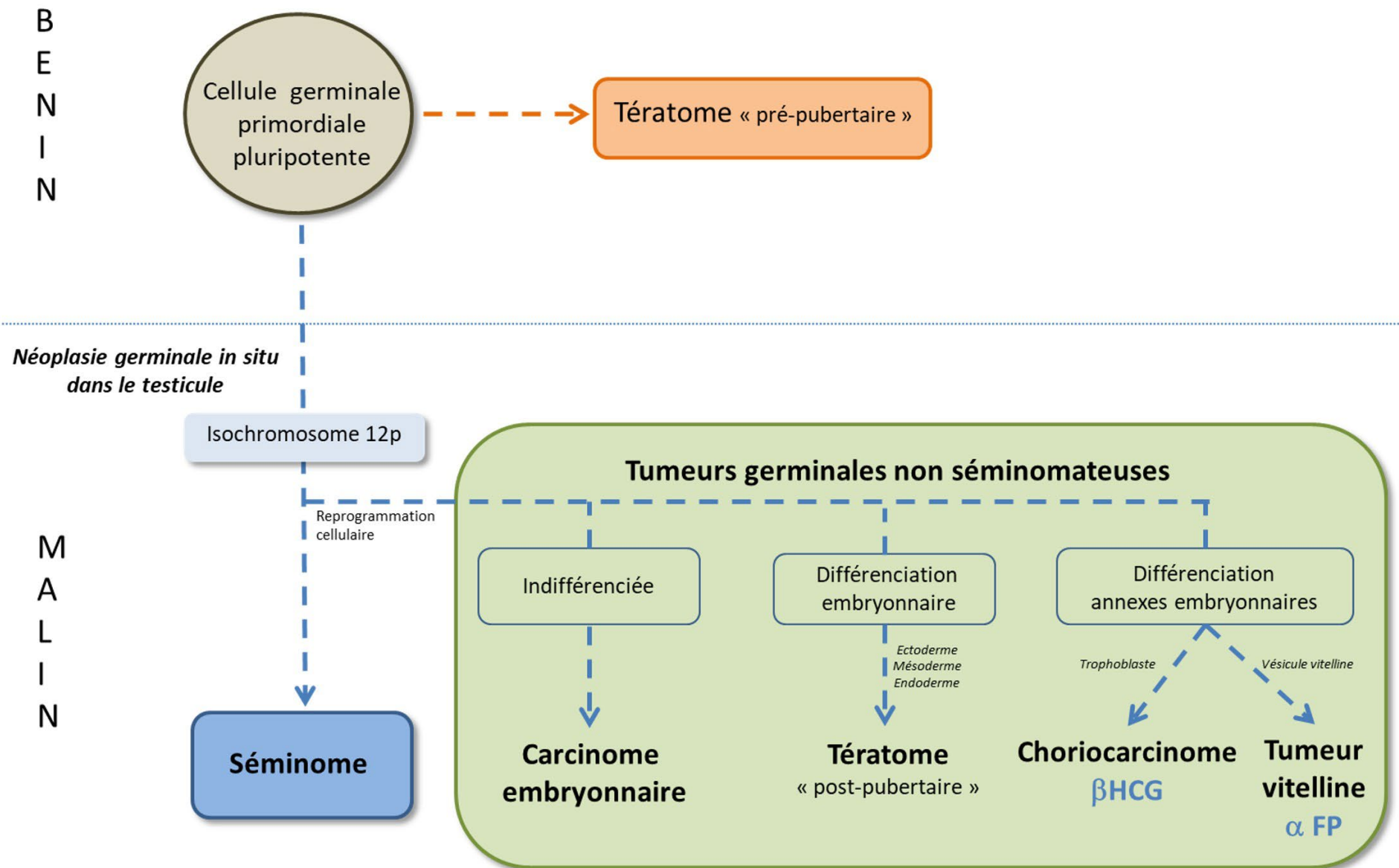


Figure 8.20. Classification des tumeurs germinales en fonction de la différenciation suivie par la cellule germinale.

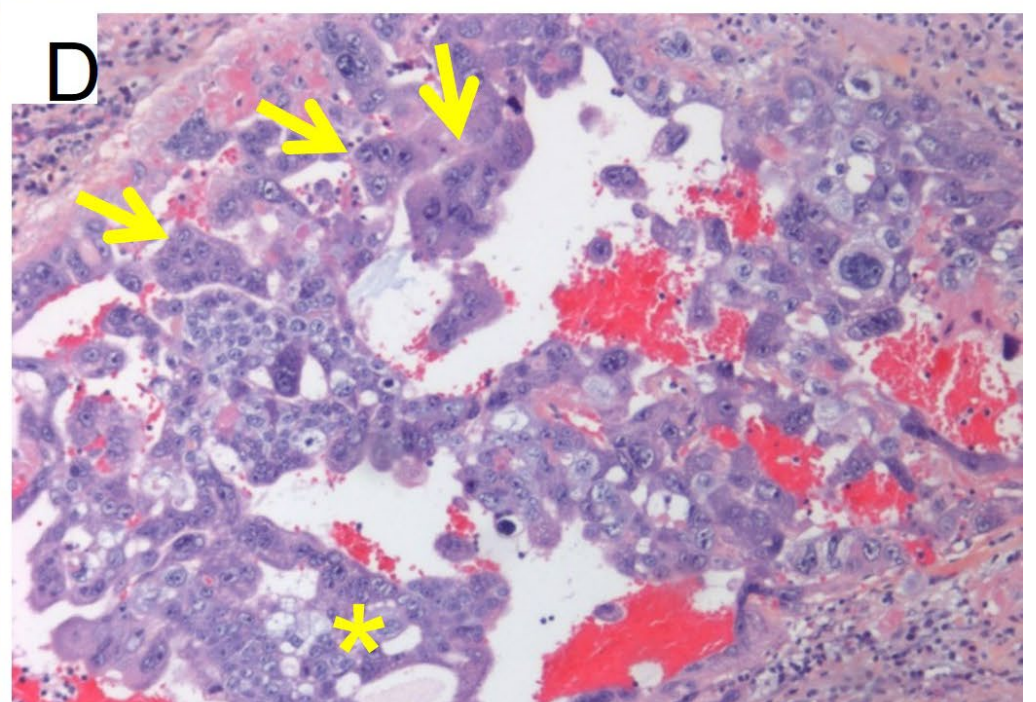
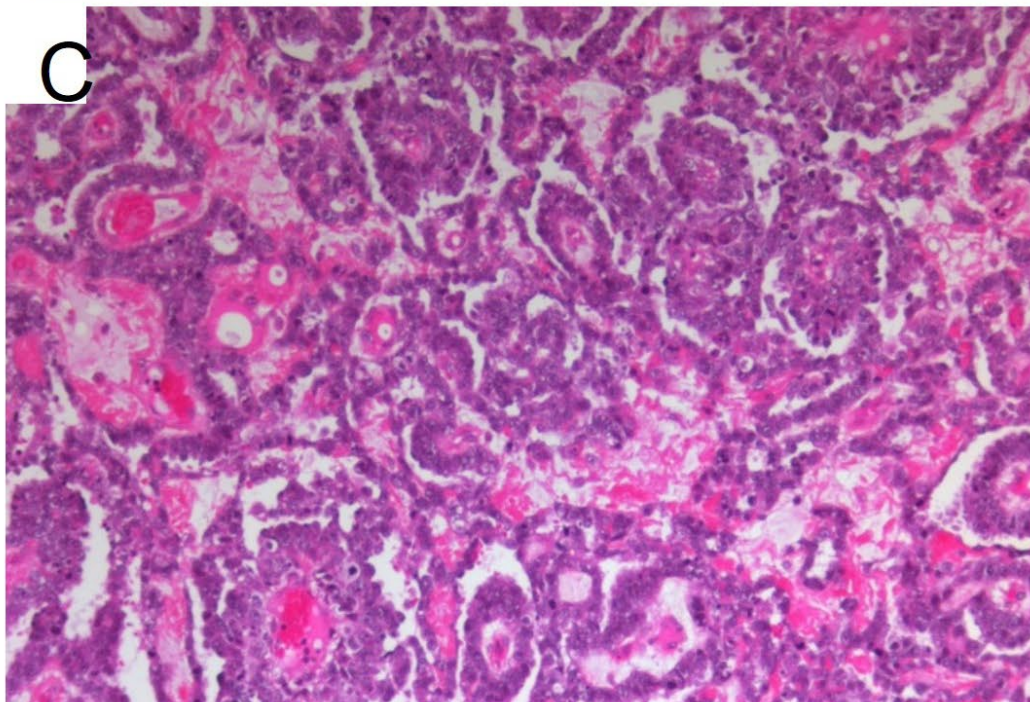
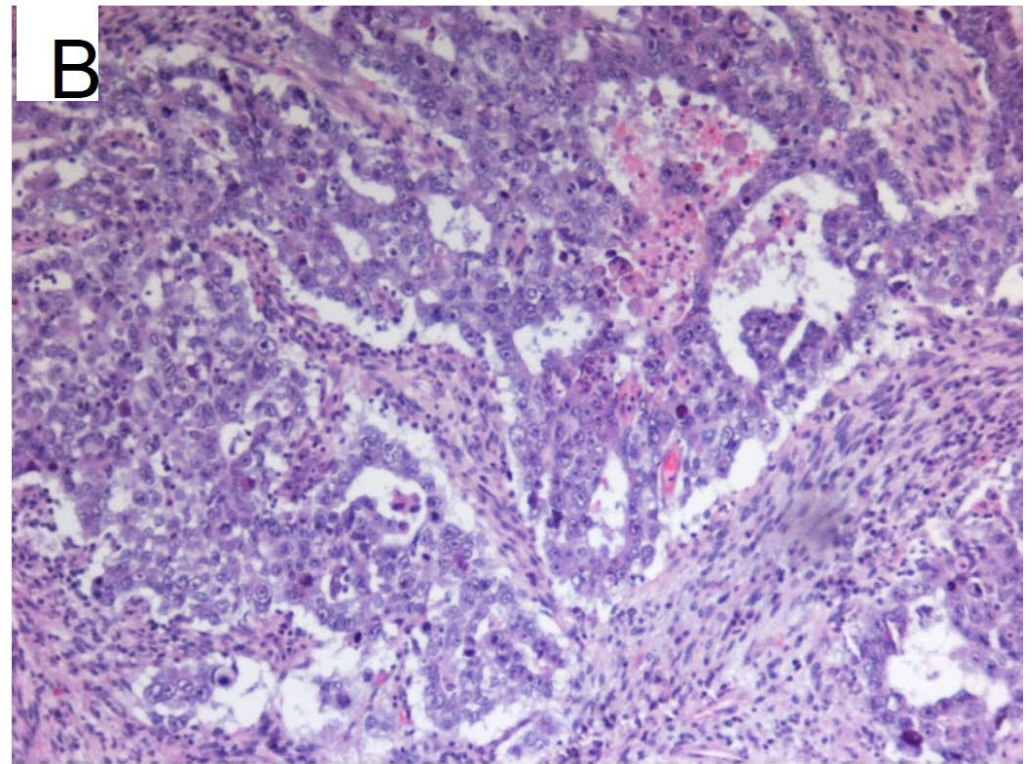
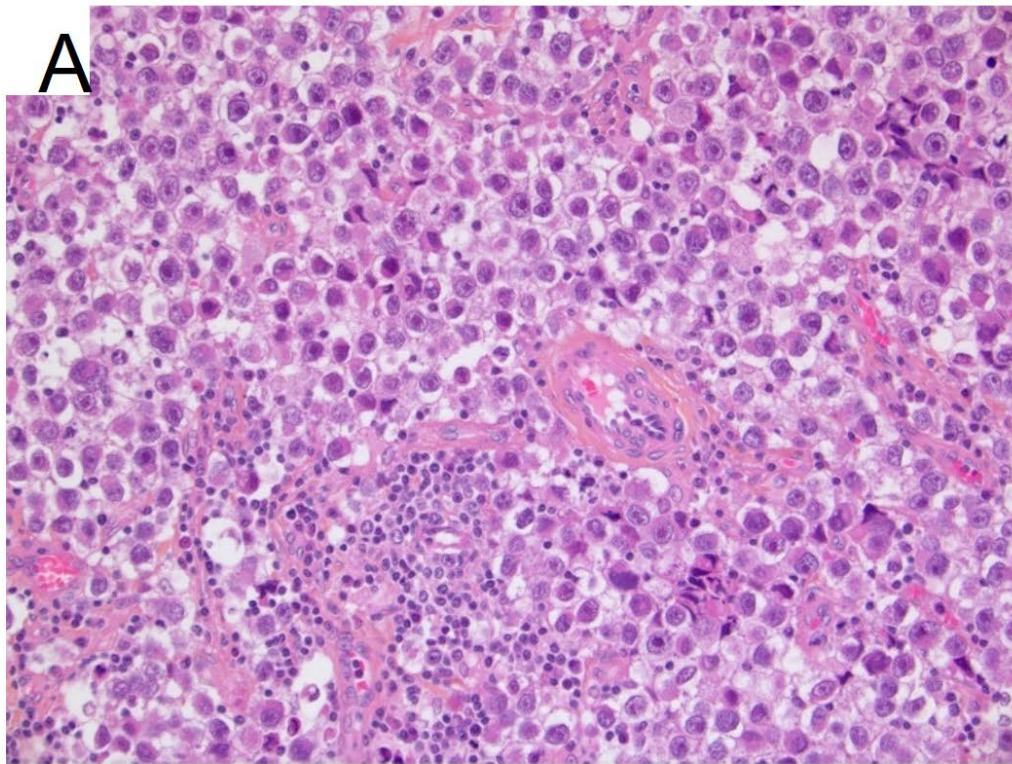




Figure 8.21 : Aspects microscopiques de différentes tumeurs germinales.

A. Séminome : nappes de grandes cellules claires monomorphes au noyau nucléolé avec stroma-réaction lymphocytaire. **B. Carcinome embryonnaire** d'architecture glandulaire, formé de cellules atypiques avec plages nécrotiques. **C. Tumeur vitelline** avec corps de Schiller Duval. **D. Choriocarcinome** : Prolifération hémorragique, composée de cellules cytotrophoblastiques mononucléées (*) et de cellules géantes syncytiotrophoblastiques multinucléées (flèches).

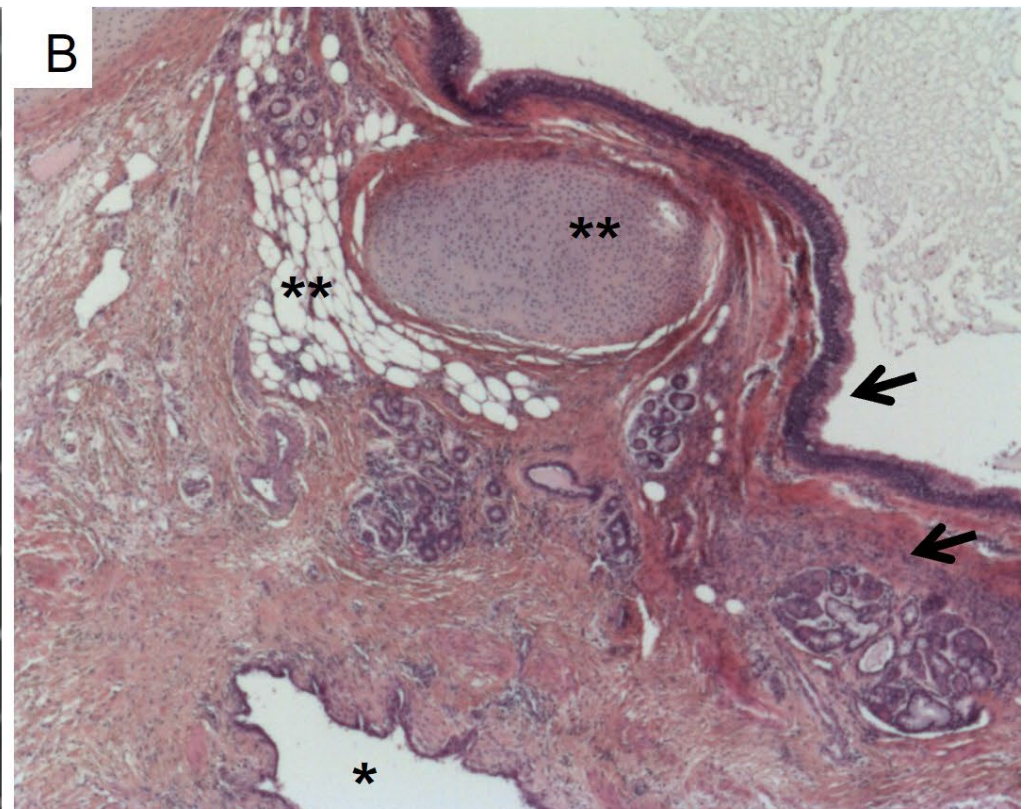
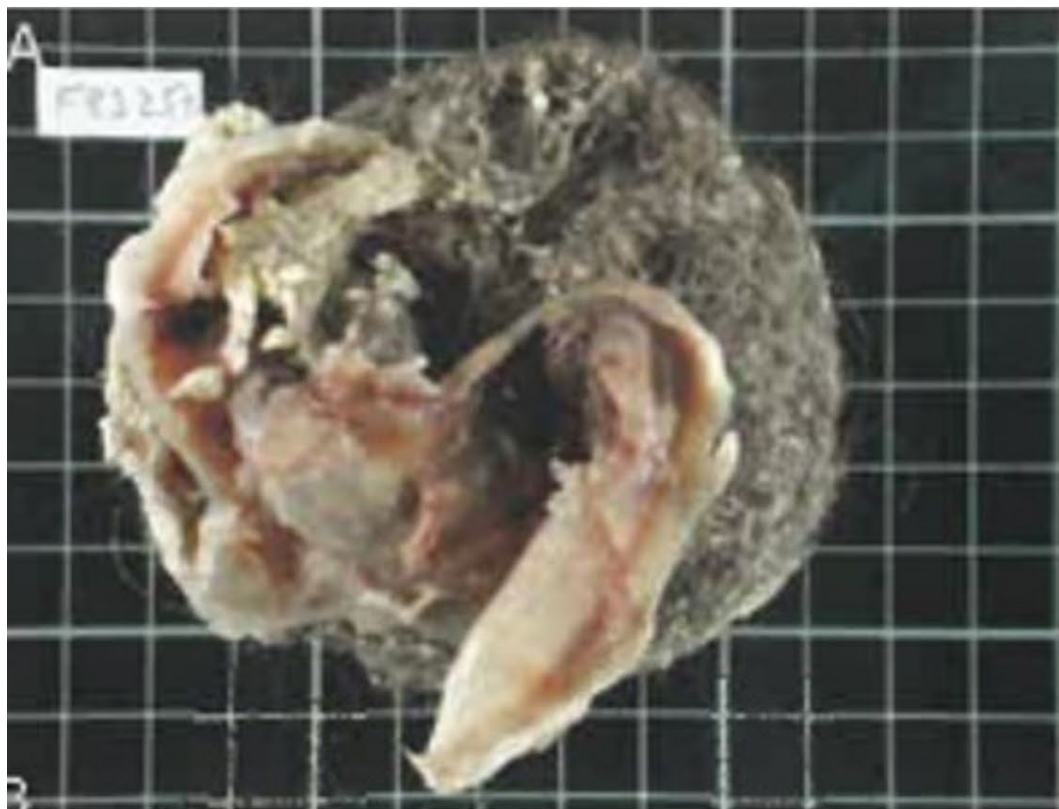


Figure 8.22. Tératome. A. Aspect macroscopique d'un tératome mature kystique ovarien (kyste dermoïde avec cheveux et sébum). B. Aspect microscopique d'un tératome composé de tissus variés : Épithélium malpighien dérivant de l'ectoderme (↑), épithélium respiratoire et glandes dérivant de l'endoderme (*) ; cellules adipeuses et cartilage dérivant du mésoderme (**)

Type histologique

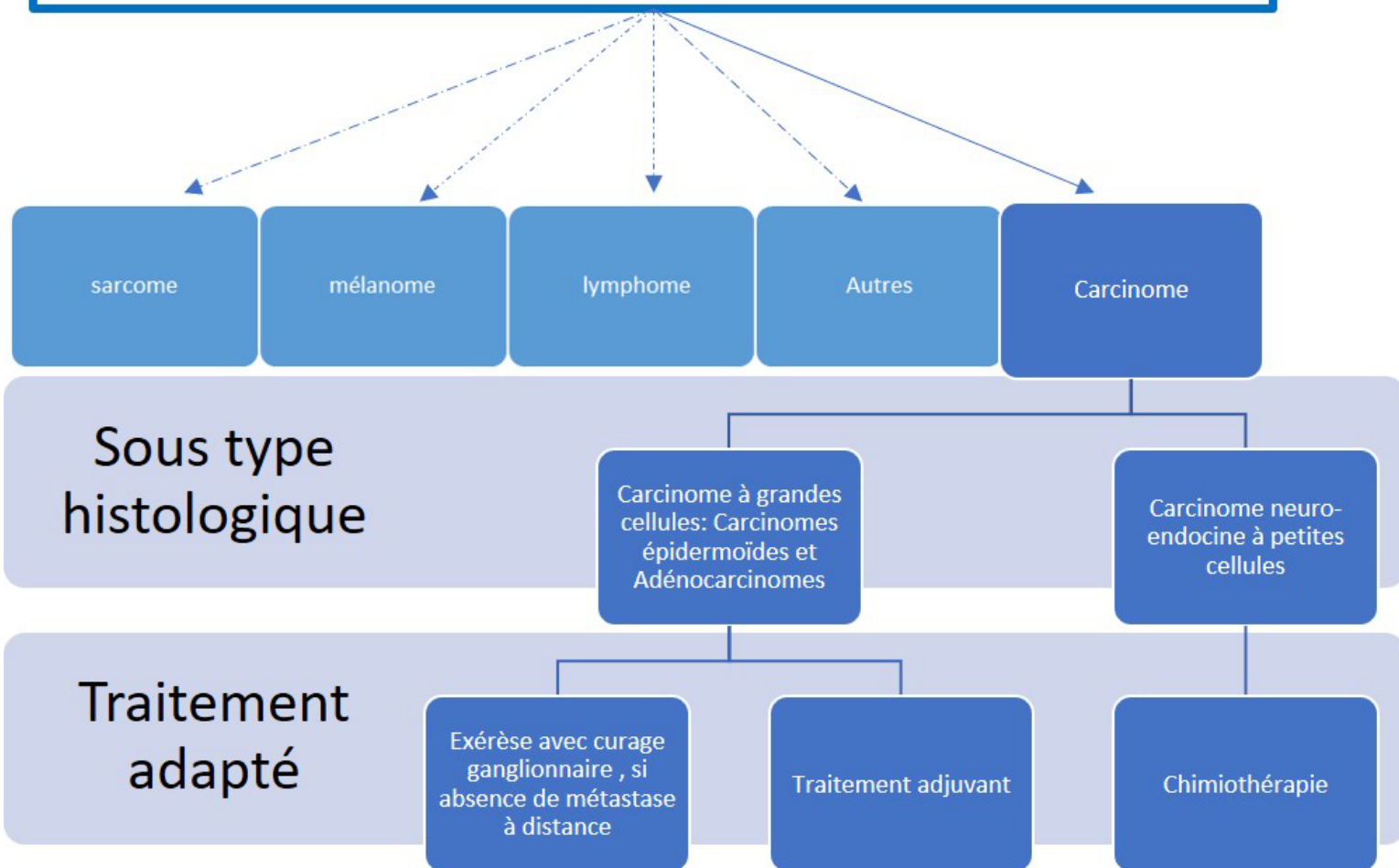


Figure 09.01, Prise en charge thérapeutique des cancers selon le type histologique (très schématique). Les types histologiques (sarcome, mélanome, lymphome, carcinome, etc.) puis leurs sous-types (par exemple ici dans le poumon carcinomes pulmonaires à grandes cellules ou à petites cellules) ont des spécificités évolutives qui entraînent des plans thérapeutiques très différents.

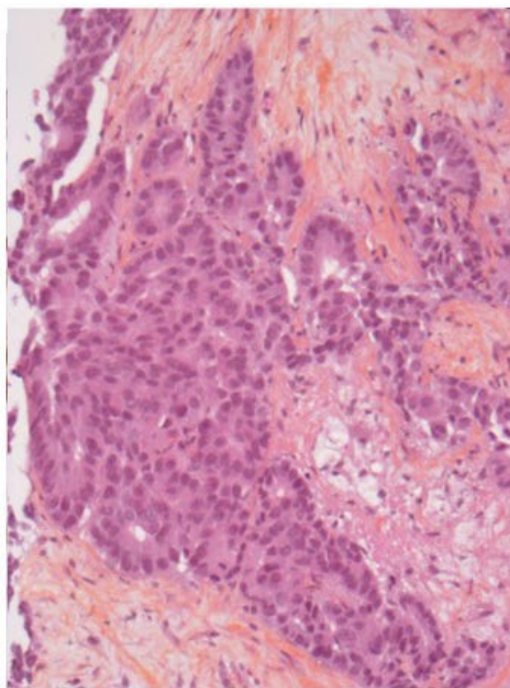
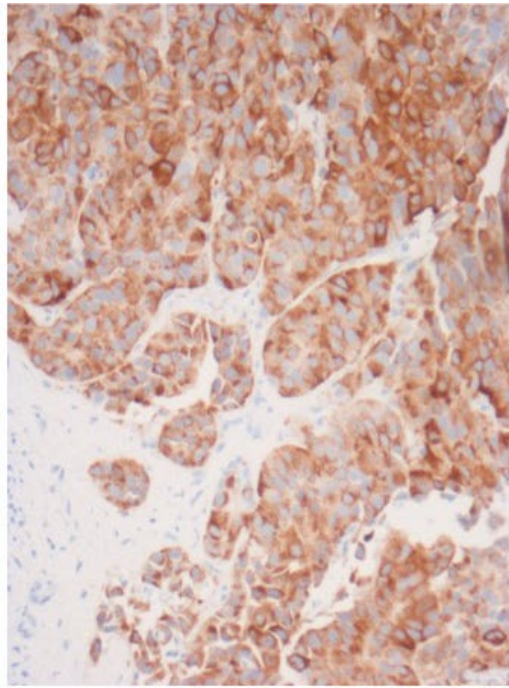
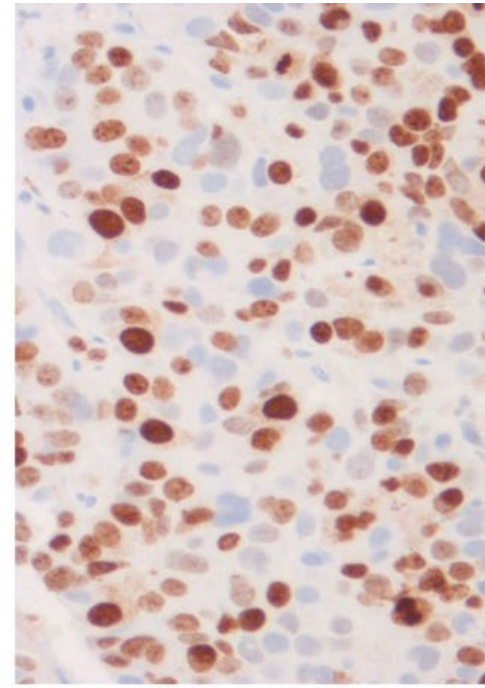
**HES****Chromogranine****Ki67**

Figure 09.02, Métastase hépatique d'une tumeur neuroendocrine. De gauche à droite : coloration standard (HES) ; immunohistochimie anti-chromogranine (qui confirme la différenciation neuroendocrine) ; immunohistochimie anti-Ki67. L'index de prolifération Ki67 correspond au nombre de noyaux marqués en brun par rapport à ceux qui sont restés bleus avec la contre-coloration. L'index est élevé (60 à 70 %) ce qui représente un indicateur d'agressivité pour cette tumeur, qui sera donc classée en grade élevé.

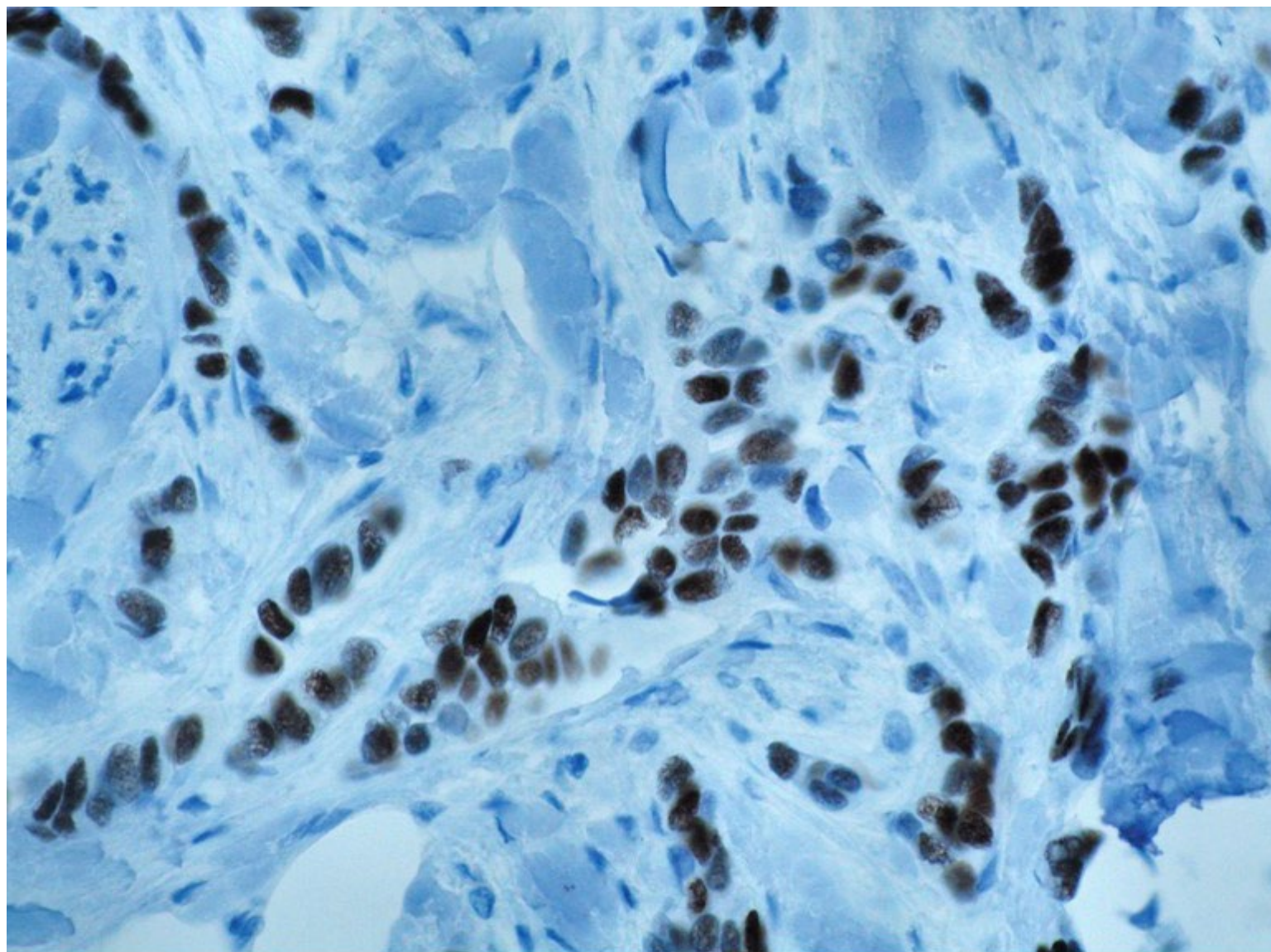
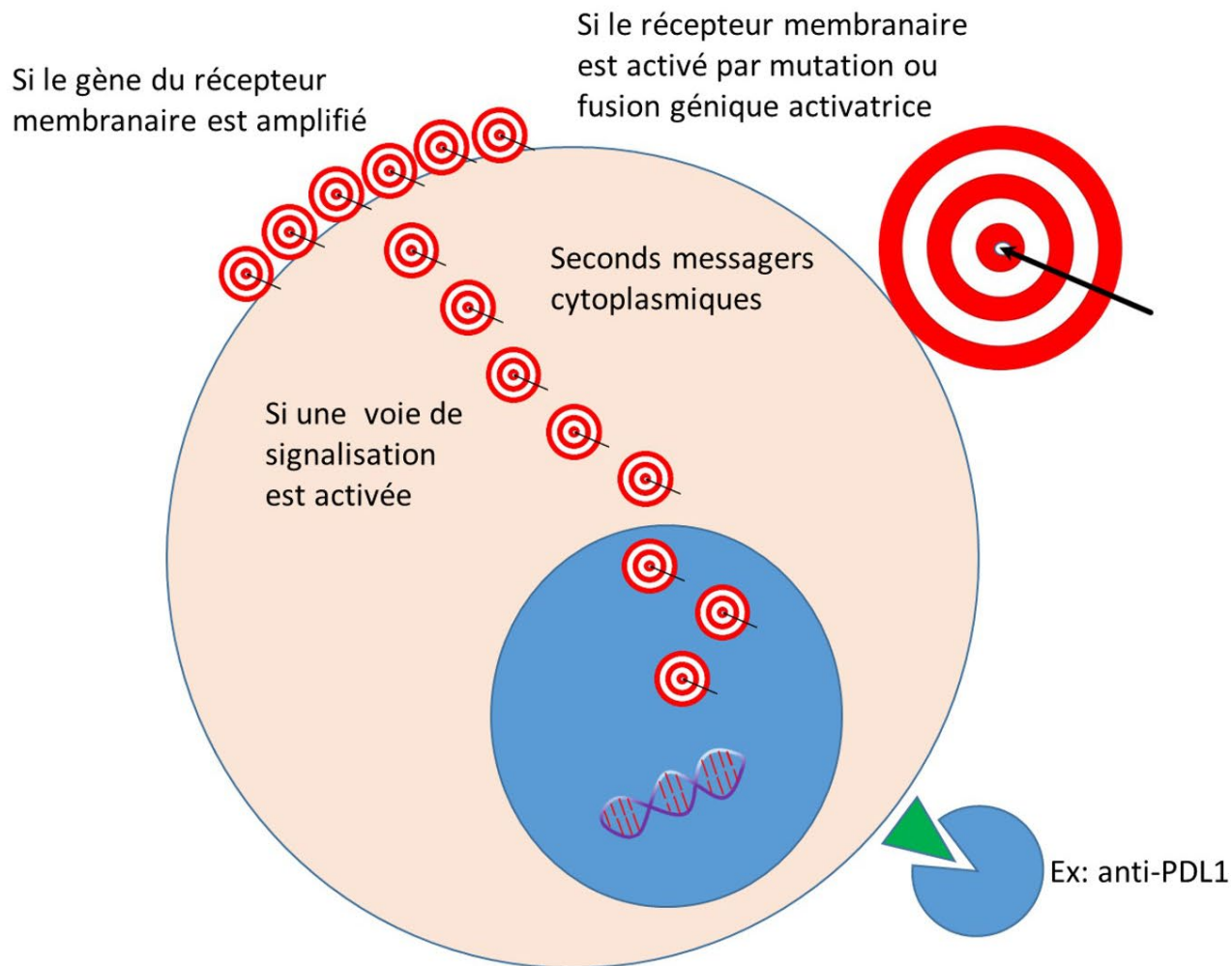


Figure 09.03. Expression immunohistochimique des récepteurs aux œstrogènes dans un adénocarcinome mammaire. Les noyaux des cellules tumorales qui expriment les récepteurs aux œstrogènes sont marqués en brun. Leur présence indique une possible sensibilité à un traitement anti-hormonal.

Cibler la cellule tumorale

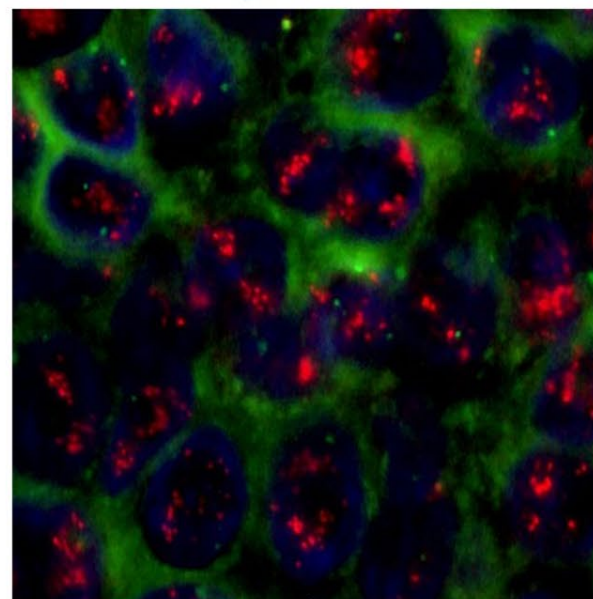
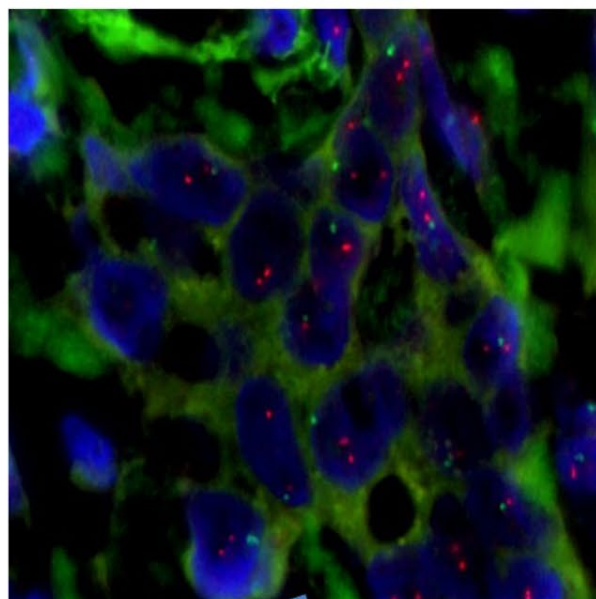
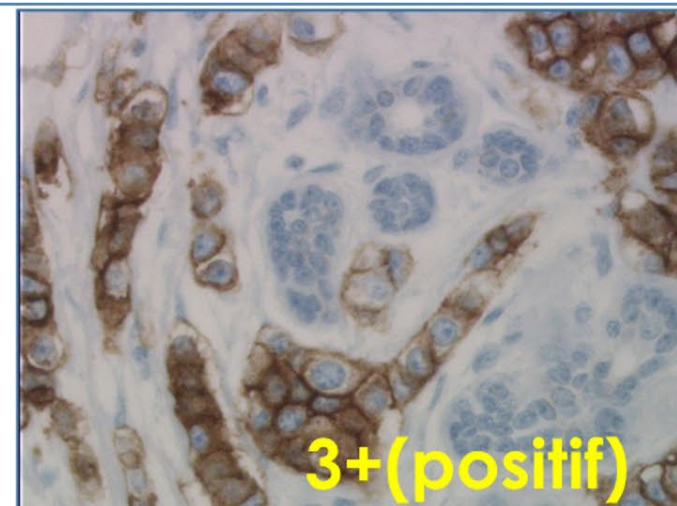
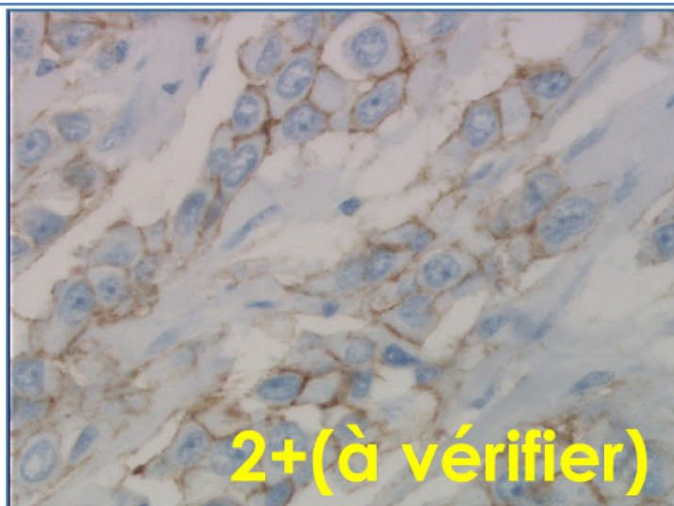
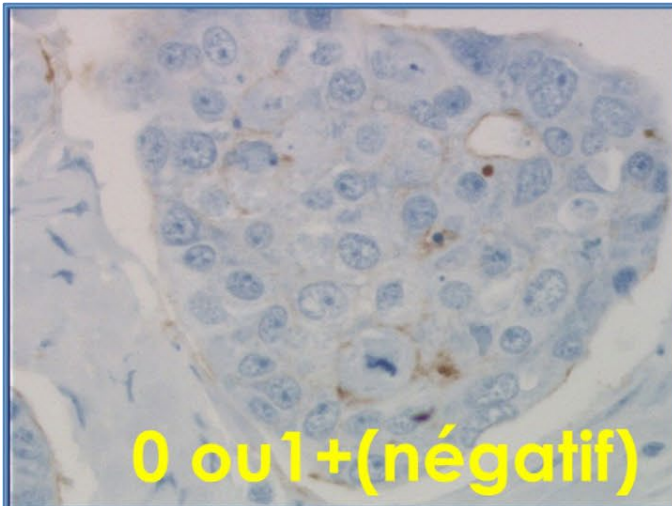


Cibler le micro-environnement de la tumeur

Inhiber la néo-vascularisation par des anti-angiogéniques
Ex: *anti-VEGF*

Restaurer l'efficacité du système immunitaire

Figure 09.04. Principales stratégies de la thérapie ciblée. La cellule tumorale peut être ciblée directement, par exemple quand des récepteurs membranaires sont activés ou surexprimés. On peut aussi cibler une voie de transduction du signal qui est activée. La tumeur peut dans certains cas être ciblée indirectement, en s'attaquant à sa vascularisation ou en restaurant une immunité anti-tumorale efficace.



Pas d'indication de
thérapie ciblée

Thérapie ciblée
anti-HER2

Figure 09.05. Étude du statut HER2 dans les carcinomes mammaires.

L'immunohistochimie HER2 dans des adénocarcinomes mammaires est fortement corrélée à l'amplification de ce gène. Seules les patientes avec une amplification peuvent bénéficier d'une thérapie ciblée anti-HER2. Une évaluation semi-quantitative du marquage membranaire des cellules tumorales (proportion des cellules positives et intensité) est exprimée en marquage négatif, +, ++, ou +++. Les cas négatifs ou + ne sont pas amplifiés, alors que les +++ sont amplifiés. Les cas ++ sont douteux et doivent être contrôlés par une hybridation *in situ*.

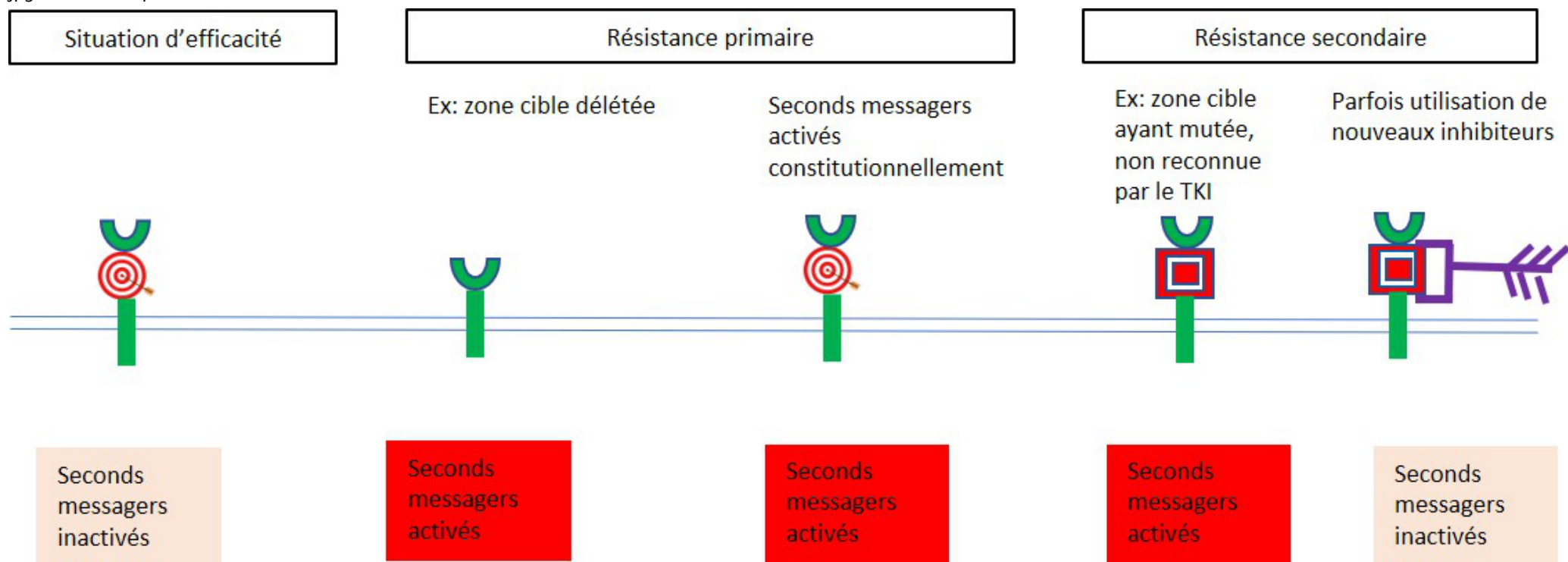


Figure 09.06. Principaux mécanismes de résistance aux thérapies ciblées. Dans la situation idéale, un anticorps ou une petite molécule inhibitrice reconnaît une séquence d'acides aminés sur sa cible, le plus souvent un récepteur membranaire. La thérapie ciblée empêche alors l'activation du récepteur et de ses seconds messagers. Une résistance primaire à la thérapie ciblée peut être observée si la séquence cible est absente du récepteur (par délétion sur le gène) ou s'il existe une activation permanente de certains seconds messagers indépendamment de l'activation du récepteur. L'apparition dans certaines cellules tumorales, de mutations dans la séquence du récepteur est le mécanisme principal de la résistance secondaire. Ces cellules vont être sélectionnées positivement par rapport aux cellules tumorales natives puisqu'elles échappent à la thérapie. De nouvelles thérapies peuvent être développées pour cibler spécifiquement ces récepteurs mutés.

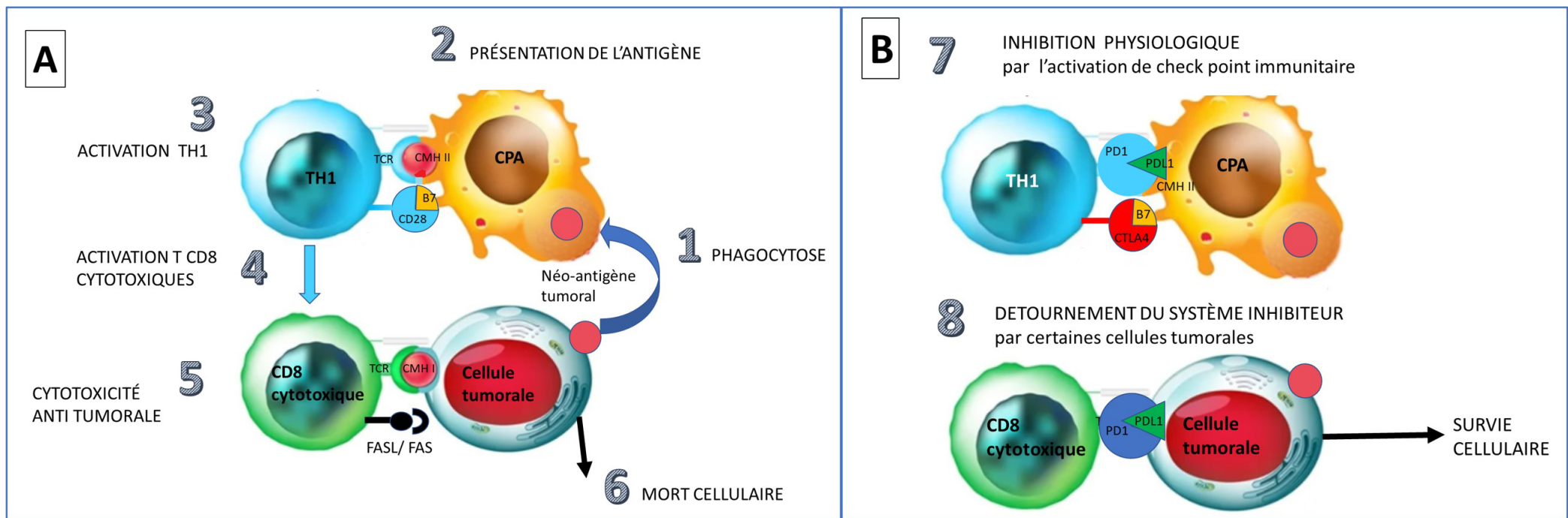


Figure 09.07. L'immunité anti-tumorale et sa restauration par les anti-PD1/PDL1.

Des néo-antigènes synthétisés par les cellules tumorales sont phagocytés par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Les CPA présentent l'antigène couplé au CMH2 au récepteur (Trec) des lymphocytes T CD4 TH1. L'activation lymphocytaire nécessite d'autres synapses immunologiques entre ces deux cellules comme CD28/B7, ainsi que la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (Interféron α/β , IL12, IL1, etc.). Les lymphocytes TH1 vont ensuite activer spécifiquement des lymphocytes T CD8 cytotoxiques contre les cellules tumorales, ce qui entraînera leur mort par activation de la voie des récepteurs de mort (FAS, TNF, TRAIL, etc.) ou de la voie GranzymeB/perforine. L'activation des lymphocytes T est ensuite inhibée physiologiquement par de nouvelles synapses immunologiques comme PD1/PDL1 ou CTLA4/B7. Les cellules tumorales peuvent détourner le système de régulation en leur faveur, par exemple en exprimant PD1 pour inhiber l'action des lymphocytes T cytotoxiques.

Les étapes du séquençage NGS

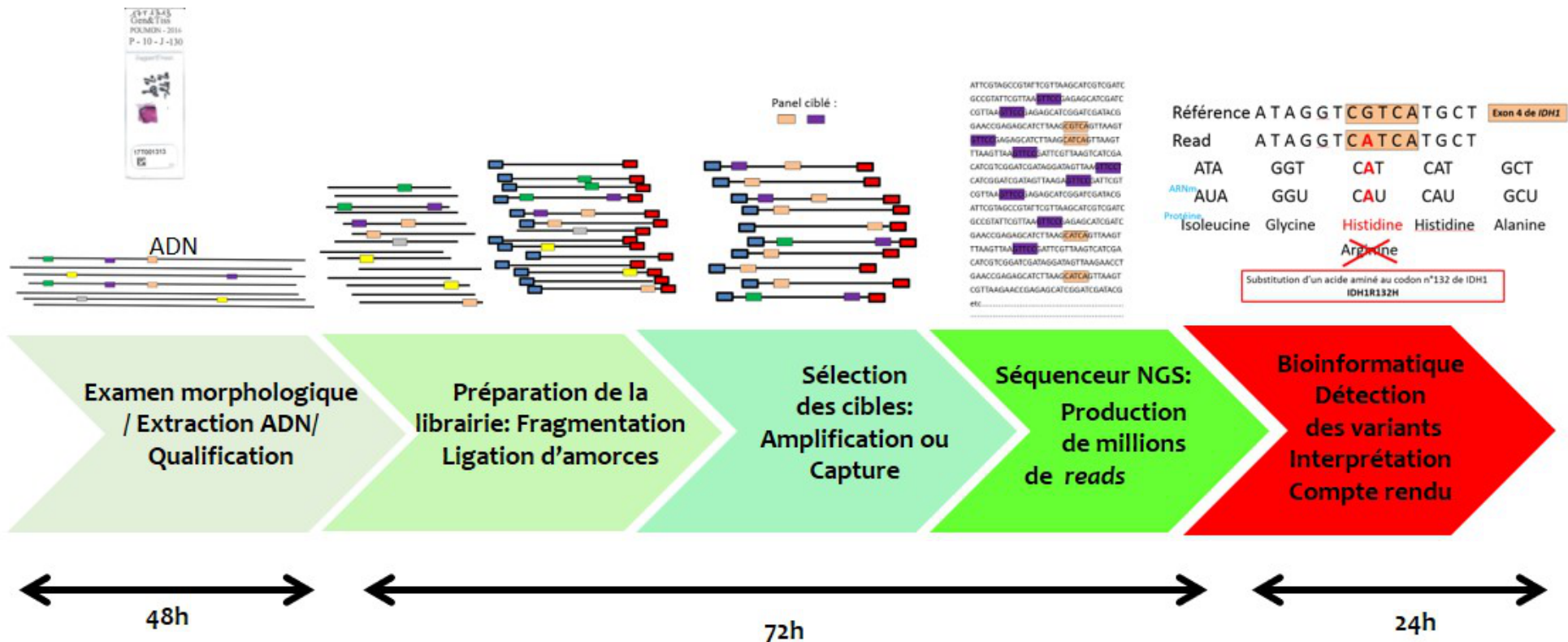


Figure 09.08. Les étapes du séquençage NGS d'un panel de gènes. L'ADN est extrait après dissection de la zone tumorale, puis fragmenté. Des amorces sont ajoutées à chaque extrémité (rectangle bleu et rectangle rouge). Elles sont nécessaires à des étapes d'amplification PCR et au séquençage final. L'ensemble de ces fragments s'appelle une « librairie ». Elle sera enrichie en séquences d'intérêt. Ici seulement deux séquences rose et violette ont été représentées, mais les panels actuels vont cibler quelques dizaines de gènes. Le séquençage est dit « massif et parallèle » : c'est-à-dire que des millions de séquences sont lues en même temps. La séquence d'un fragment est appelée un *read*. Des logiciels bio-informatiques comparent les reads à la séquence de référence du génome humain et rapportent les anomalies détectées d'une manière quantitative (nombre de reads anormaux/nombre de reads totaux de la séquence du gène). Elles sont ensuite interprétées comme pathologiques ou non par un biologiste et/ou un pathologiste. Ici une mutation dans la séquence du gène IDH1 a été détectée avec un remplacement du G par le A en position 395 de la séquence codante de l'ADNc : c.395G > A en nomenclature internationale. La conséquence sur la

protéine est le remplacement d'une arginine par une histidine au 132e acide aminé : **p.(Arg132His)** en nomenclature internationale, IDH1R132H en langage courant. Il s'agit d'une mutation pathogène recherchée couramment dans les tumeurs cérébrales.

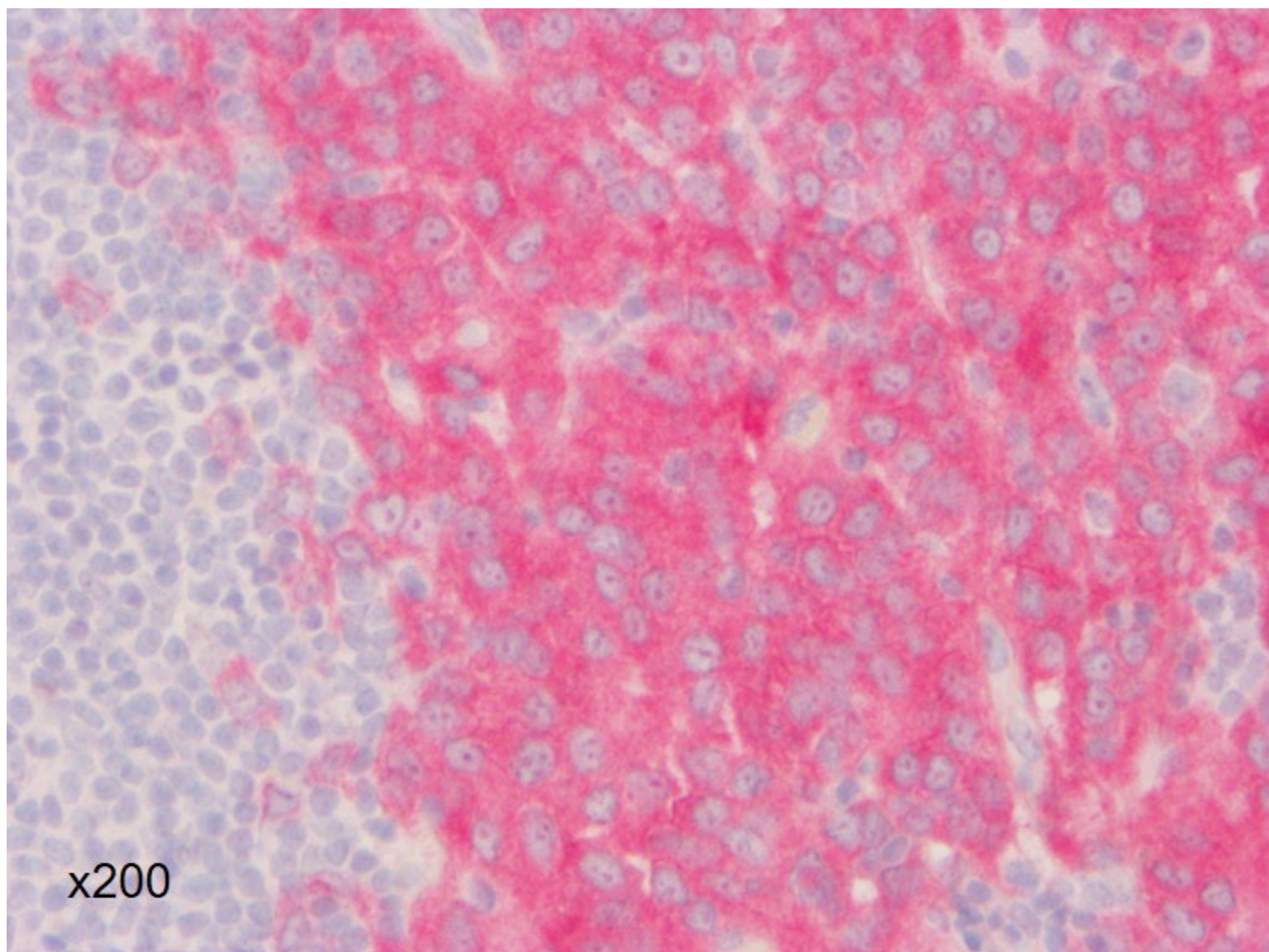


Figure 09.09. Détection immunohistochimique de la mutation BRAFV600E. Immunohistochimie d'un mélanome avec l'anticorps monoclonal VE1. Cet anticorps est spécifique de la mutation oncogénique p.(Val600Glu) de *BRAF* qui est responsable d'une activation constitutive de la voie de signalisation cellulaire des MAP kinases. Les cellules tumorales ont ici une forte positivité cytoplasmique (marquage rouge); ce qui démontre qu'elles expriment la protéine BRAF mutée oncogénique. Elles seront donc sensibles à un inhibiteur spécifique de BRAF muté. Les lymphocytes de cette métastase ganglionnaire (à gauche) sont négatifs.

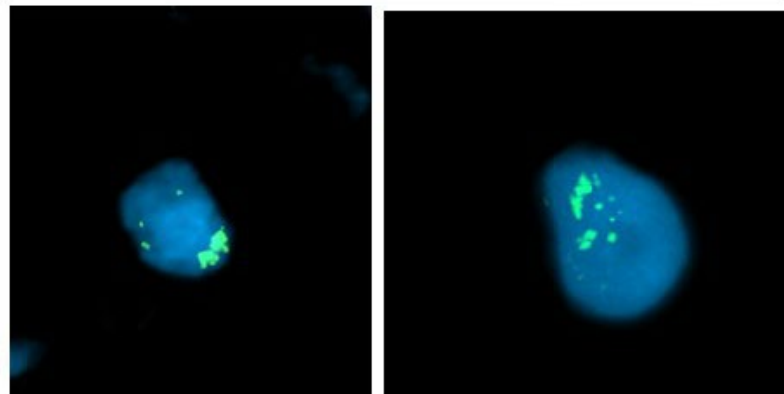
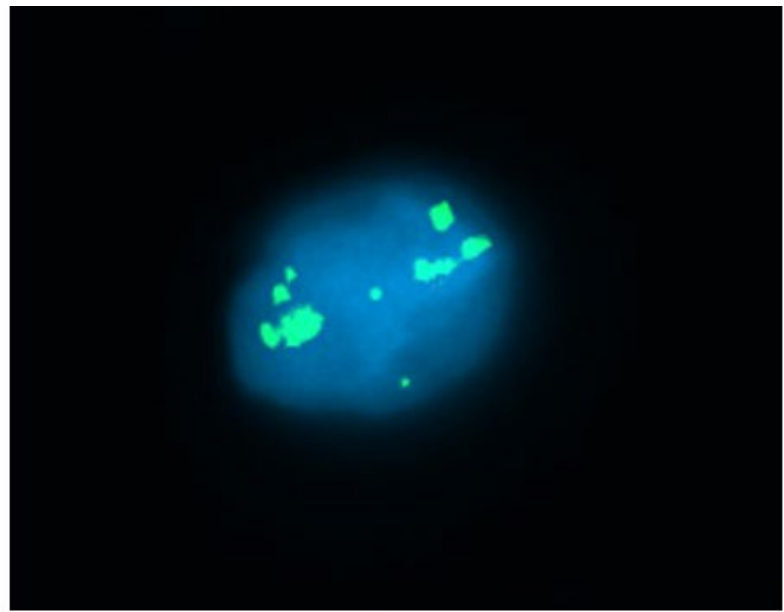
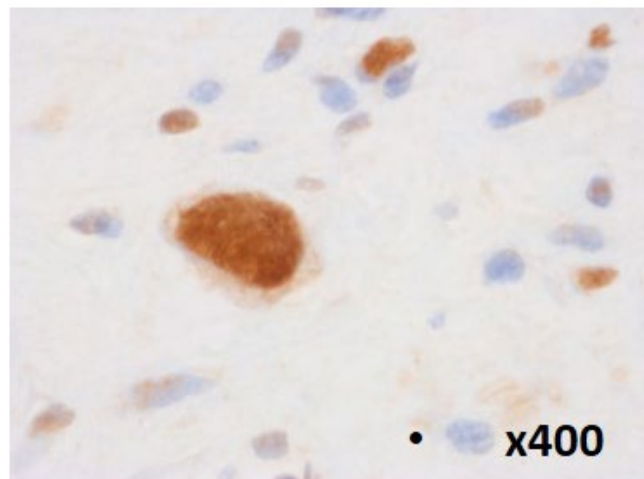
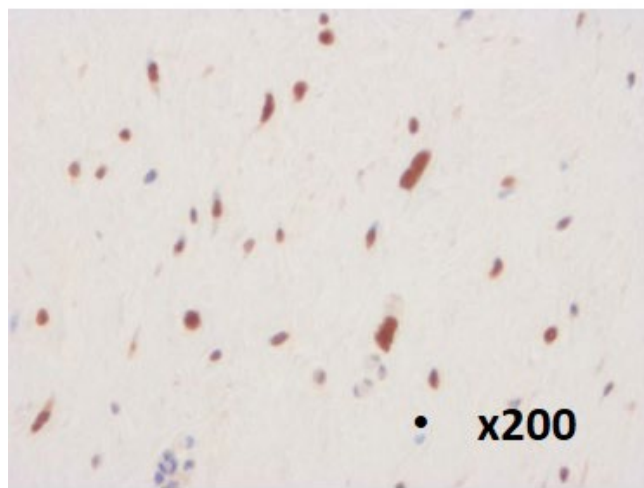
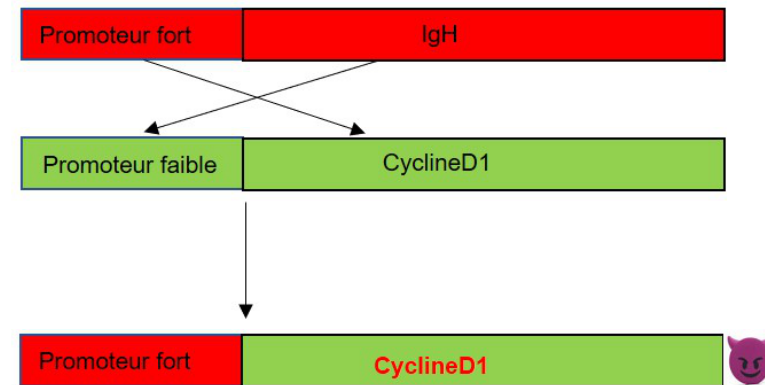
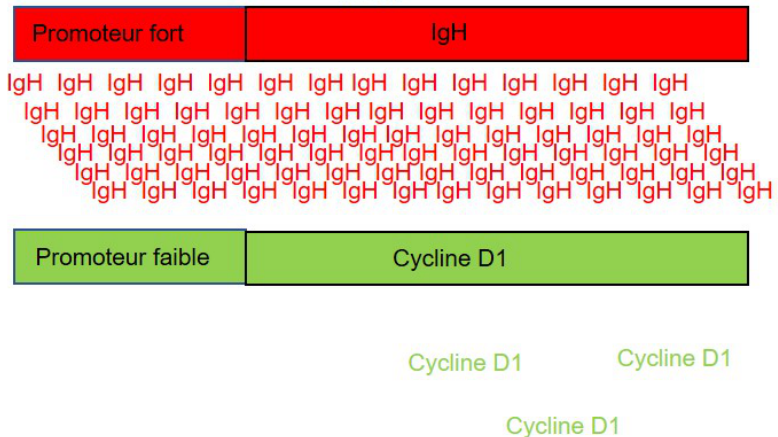


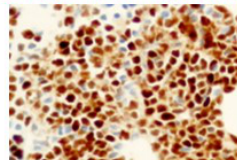
Figure 09.10. Surexpression immunohistochimique et amplification de MDM2. Une forte expression de MDM2 détectée en immunohistochimie (à gauche, marquage en brun des noyau) est souvent associée à une amplification de cet oncogène. Toutefois une confirmation par hybridation *in situ* (à droite) est toujours nécessaire. L'hybridation est ici réalisée avec une sonde fluorescente (FISH) qui confirme la présence de multiples copies de ce locus.

Survenue d'une fusion génique

Situation normale: 1 gène à promoteur « fort »



CyclineD1 CyclineD1 CyclineD1 CyclineD1 CyclineD 1 CyclineD1 CyclineD1
 CyclineD1 CyclineD1 CyclineD1 CyclineD1 CyclineD 1 CyclineD1 CyclineD1
 CyclineD1 CyclineD1 CyclineD1 CyclineD1 CyclineD 1 CyclineD1 CyclineD1
 CyclineD1 CyclineD1 CyclineD1 CyclineD1 CyclineD 1 CyclineD1 CyclineD1
 CyclineD1 CyclineD1 CyclineD1 CyclineD1 CyclineD 1 CyclineD1 CyclineD1



Surexpression de cycline D1 en immunohistochimie

Figure 09.11. Fusion génique mettant un gène sous la dépendance d'un promoteur fort. Exemple de la translocation t(11,14) dans les lymphomes du manteau. La cycline D1, habituellement sous le contrôle d'un promoteur faible (transcription d'ARNm en faible quantité), se retrouve sous la dépendance du promoteur fort du gène IgH. Le promoteur fort permet une transcription d'une grande quantité d'ARNm, aboutissant à la synthèse d'une grande quantité de protéines.

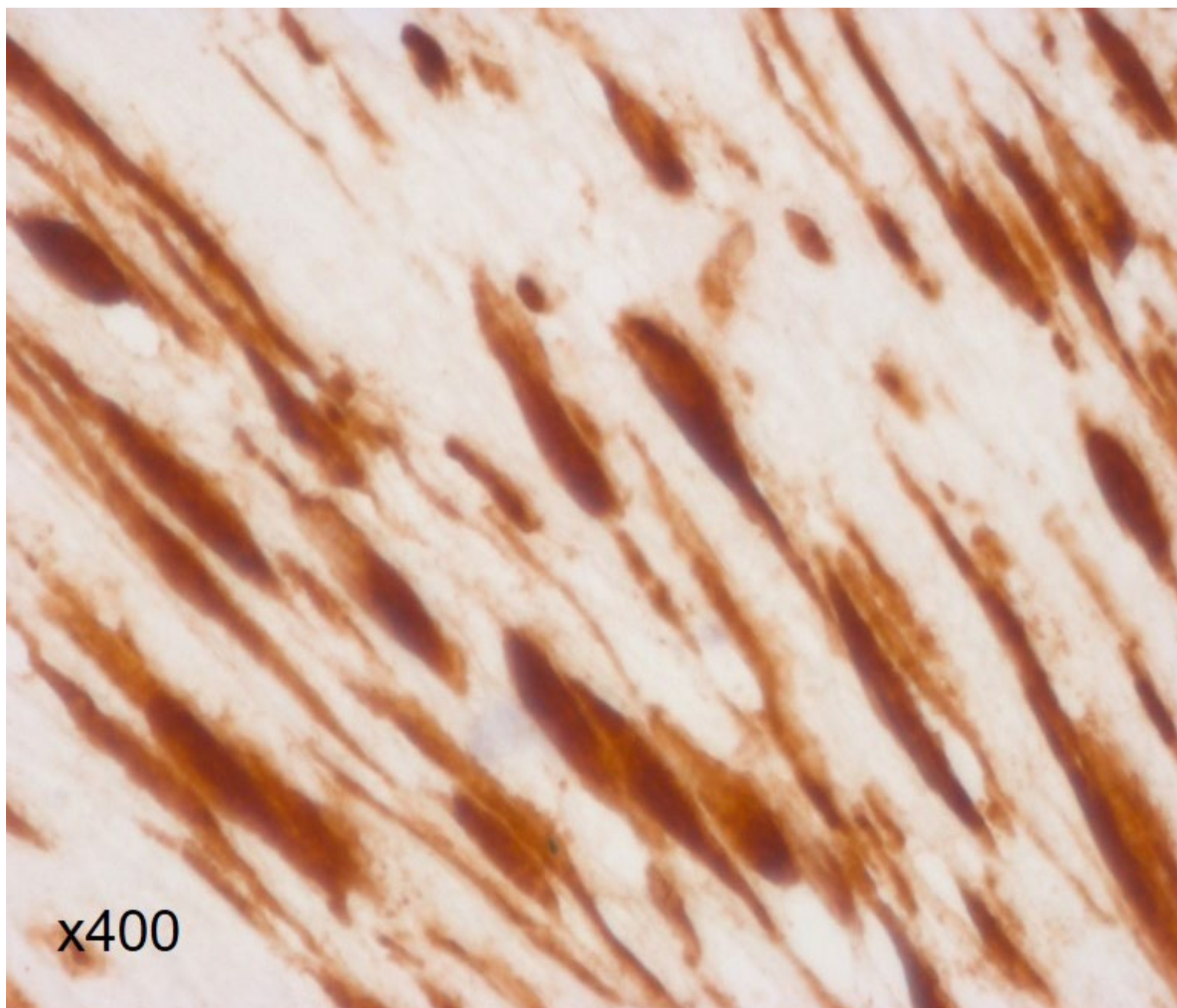


Figure 09.12. Expression nucléaire de la protéine β caténine mutée. La protéine β caténine codée par le gène *CTNNB1* est normalement exprimée dans le cytoplasme de beaucoup de cellules. Une mutation oncogénique de *CTNNB1* est responsable d'une activation constitutive de la voie de signalisation cellulaire WNT. La détection nucléaire de la β caténine (marquage en brun des noyaux des cellules fusiformes) est très fortement corrélée à la présence d'une mutation oncogénique de *CTNNB1*. Dans cette tumeur desmoïde intra-abdominale, il s'agissait d'une mutation de type c.121A > G, p.(Thr41Ala).

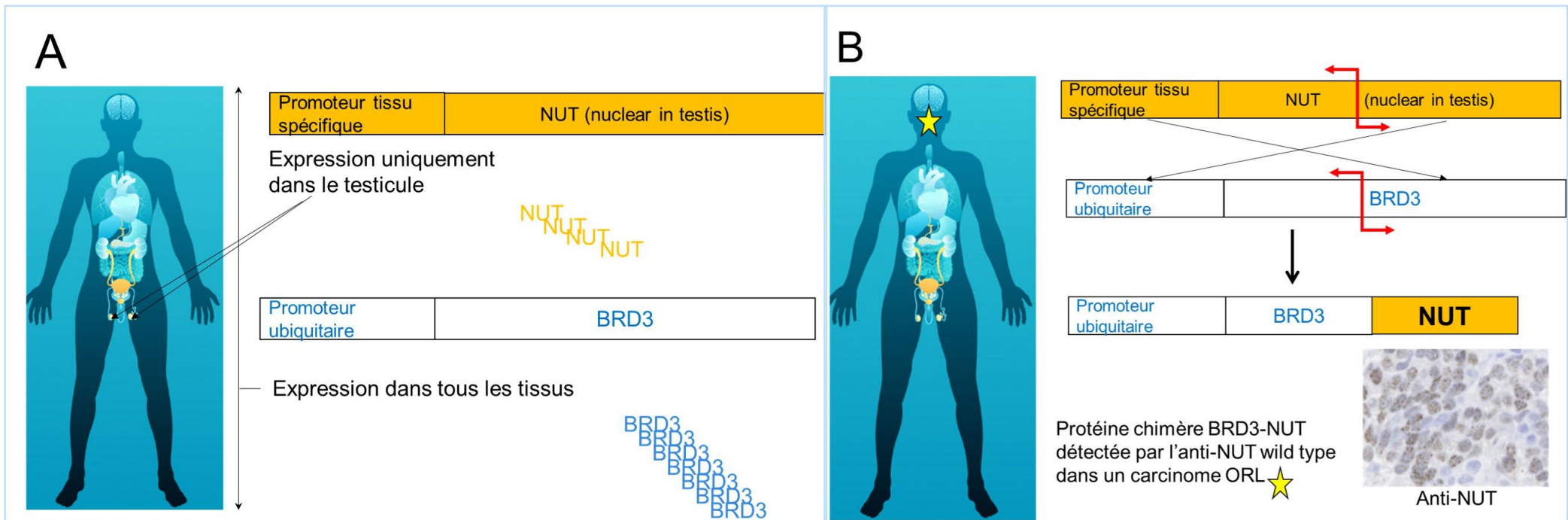


Figure 09.13. Expression aberrante de la protéine NUT dans un cancer de la ligne médiane.

Le gène de la protéine NUT dépend d'un promoteur qui ne permet l'expression que dans le testicule (A). Lors de la fusion oncogénique de ce gène avec le gène de *BRD4* (B), il se retrouve sous la dépendance d'un promoteur ubiquitaire et la protéine NUT est alors synthétisée dans un tissu extra-testiculaire. On retrouve cette fusion oncogénique et donc une positivité avec l'anti-NUT dans des carcinomes en général situés sur la ligne médiane.

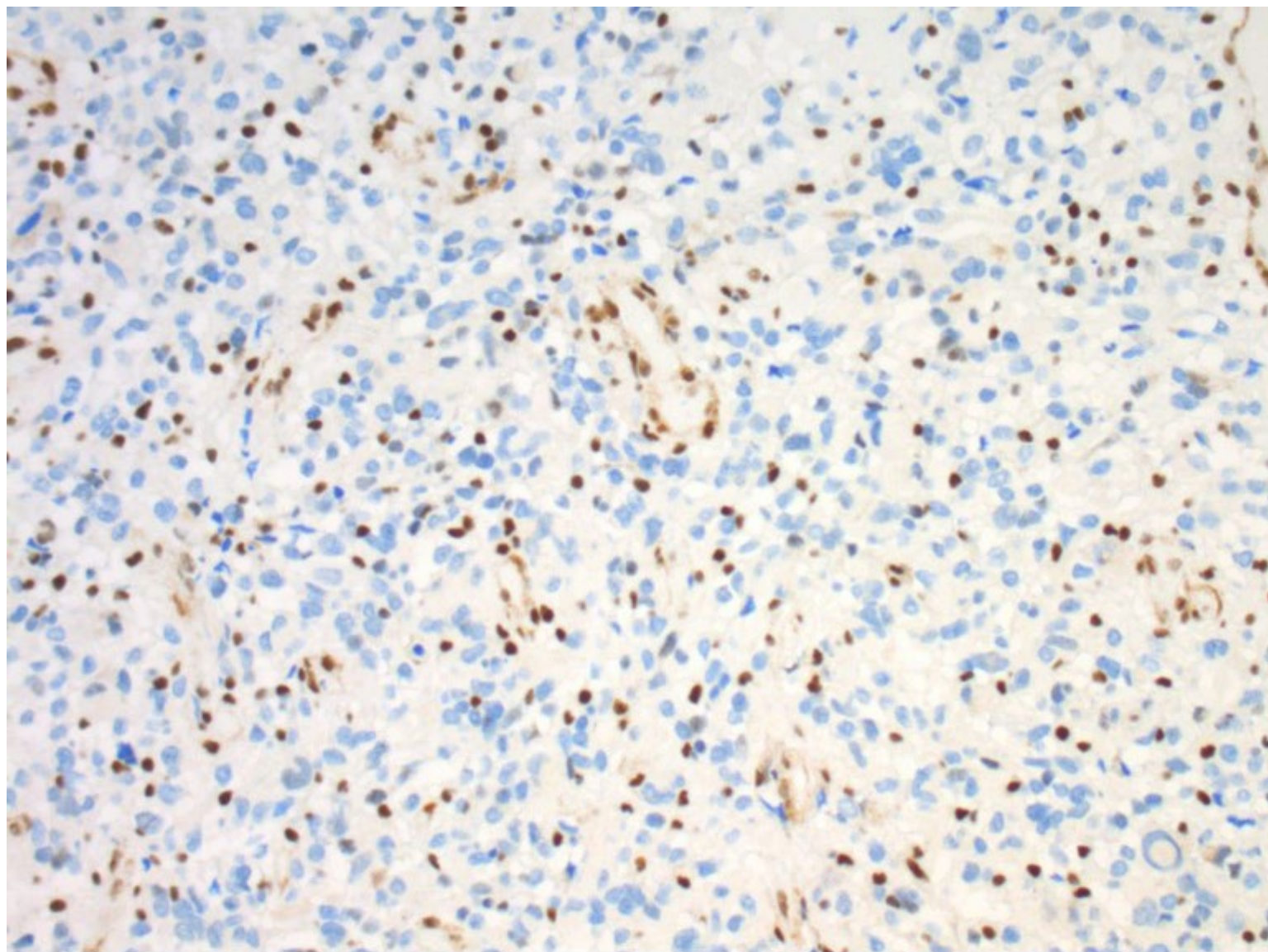


Figure 09.14. Perte d'expression immunohistochimique d'ATRX dans un astrocytome infiltrant. Perte de l'expression nucléaire d'ATRX dans un astrocytome infiltrant en raison de la présence d'une mutation d'ATRX : les noyaux des cellules tumorales ne sont pas marqués en brun. Les noyaux des cellules endothéliales ne portent pas de mutation d'ATRX et servent de témoins positifs internes au test immunohistochimique : ils sont marqués en brun.

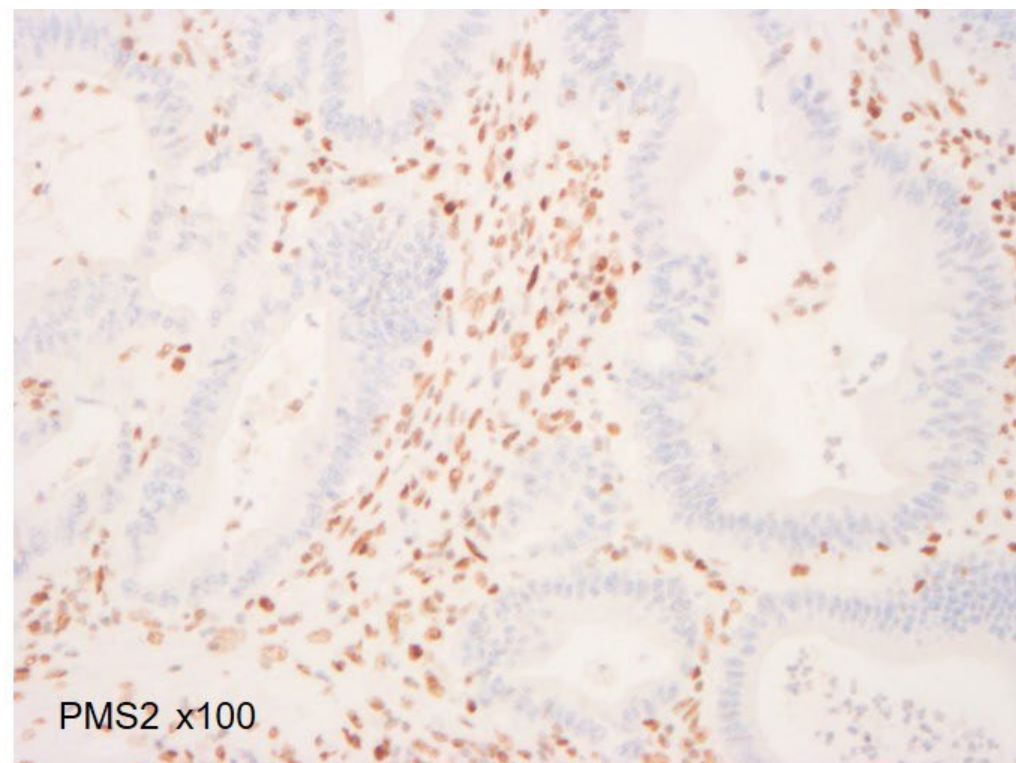
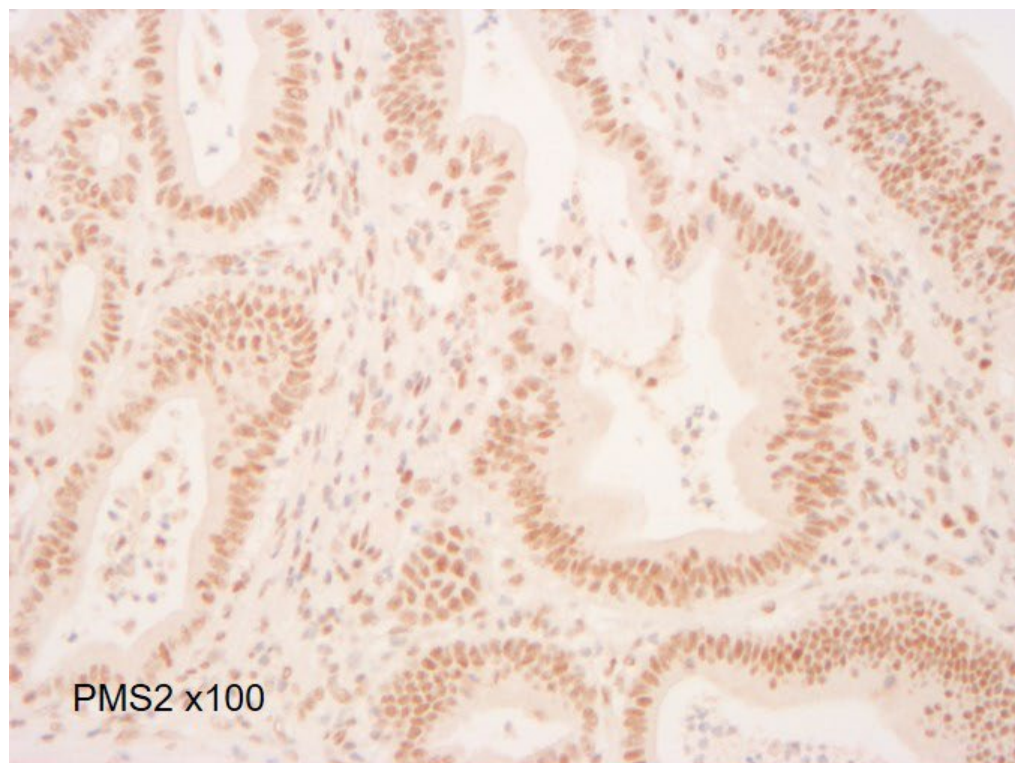


Figure 09.15. Perte d'expression immunohistochimique de MSH6 dans un adénocarcinome colique. Lors de la duplication de l'ADN qui précède les divisions cellulaires, beaucoup d'erreurs sont faites par les ADN polymérase, puis corrigées par un système de correction des mésappariements (Système MMR, qui implique notamment les quatre protéines MLH1, PMS2 et MSH2, MSH6). Le défaut d'expression de l'une de ces quatre protéines est responsable d'une instabilité génétique de la tumeur). Dans le cas présent, les cellules bordant les glandes tumorales ont des noyaux positifs pour PMS2 (à gauche) mais négatifs pour MSH6 (à droite). Ceci traduit donc une perte d'expression de la protéine MSH6 dans les cellules tumorales. La patiente présente un syndrome de Lynch, qui est une prédisposition génétique à certains cancers. Notons que les lymphocytes du stroma tumoral sont positifs pour ces deux marqueurs (témoin positif interne).

Journées des Enseignants en anatomie et Cytologie pathologiques Innovations pédagogiques

Site « Histologie et Pathologie des Organes »

J-M Ramirez

V Lacheretz-Szablewski

Mercredi 30 juin 2021



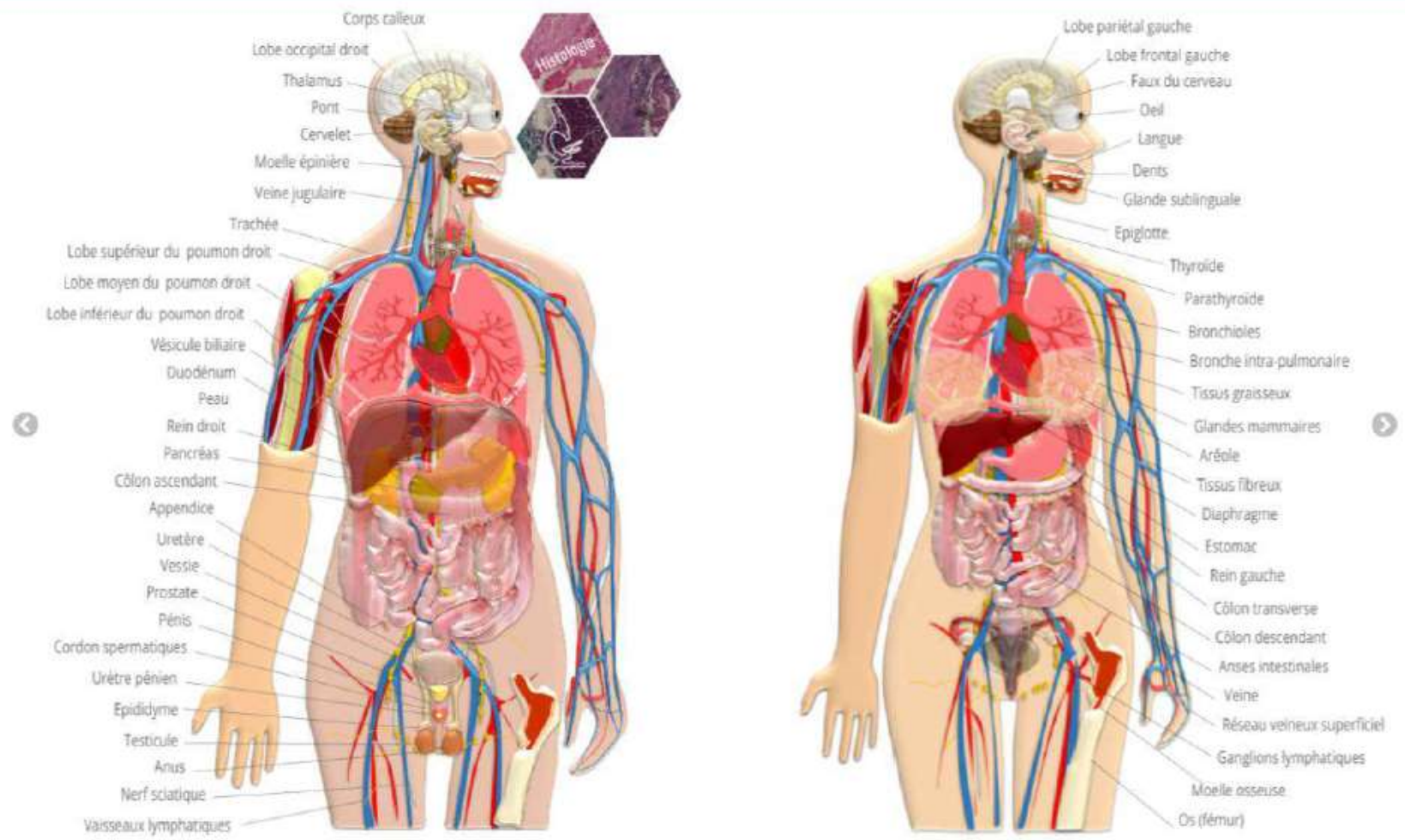
L'histologie, l'anatomie et l'anatomie pathologique sont des disciplines médicales étroitement liées, de part leur origine, leur histoire et leur évolution. Ce site contient les lames virtuelles humaines des tissus sains et pathologiques de chaque organe composant le corps humain.

Pour visualiser les tissus d'un organe, survoler avec la souris l'organe à étudier et cliquer sur ce dernier. Chaque lame est accompagnée d'une interprétation des principales structures à visualiser, d'une représentation schématisée de la lame et de sa description.

Ce site a pu être réalisé grâce à la participation des enseignants d'histologie, d'anatomie pathologique et d'anatomie de la faculté de médecine de Montpellier-Nîmes et du **Service des Usages du Numérique** de la DSIN de l'université de Montpellier ([cliquer pour en savoir plus](#)).



Editeur en chef et responsable en histologie : **Dr Jean-Marie Ramirez** ✉
 Responsable en anatomie pathologique : **Dr Vanessa Szablewski** ✉
 Conception et élaboration du site : Agathe Hubert





L'histologie, l'anatomie et l'anatomie pathologique sont des disciplines médicales étroitement liées, de part leur origine, leur histoire et leur évolution. Ce site contient les lames virtuelles humaines des tissus sains et pathologiques de chaque organe composant le corps humain.

Pour visualiser les tissus d'un organe, survoler avec la souris l'organe à étudier et cliquer sur ce dernier. Chaque lame est accompagnée d'une interprétation des principales structures à visualiser, d'une représentation schématique de la lame et de sa description.

Ce site a pu être réalisé grâce à la participation des enseignants d'histologie, d'anatomie pathologique et d'anatomie de la faculté de médecine de Montpellier-Nîmes et du **Service des Usages du Numérique** de la DSIN de l'université de Montpellier (cliquer pour en savoir plus).

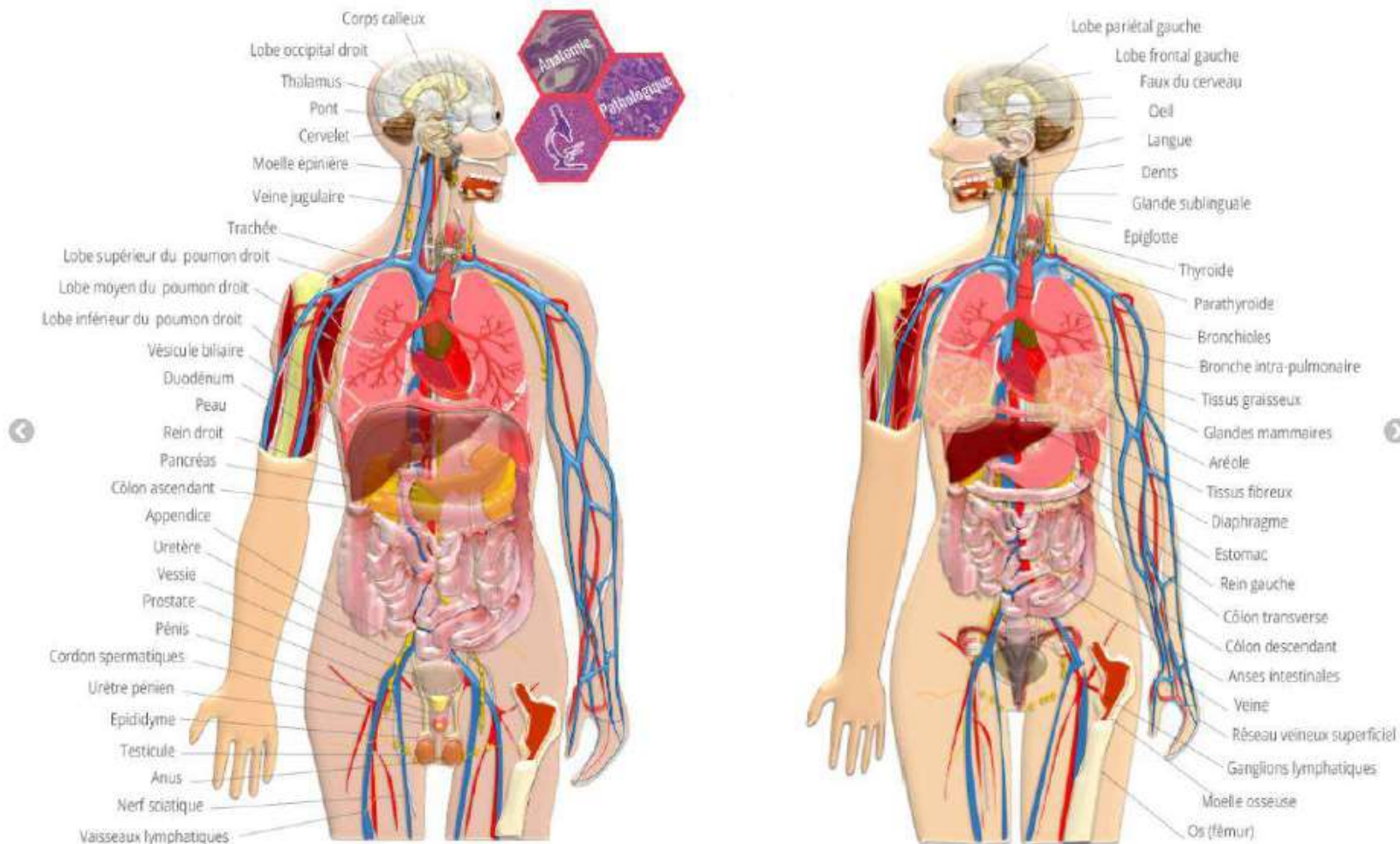


Editeur en chef et responsable en histologie : **Dr Jean-Marie Ramirez**



Responsable en anatomie pathologique : **Dr Vanessa Szablewski**

Conception et élaboration du site : Agathe Hubert.



Répartition des items en 3 vues

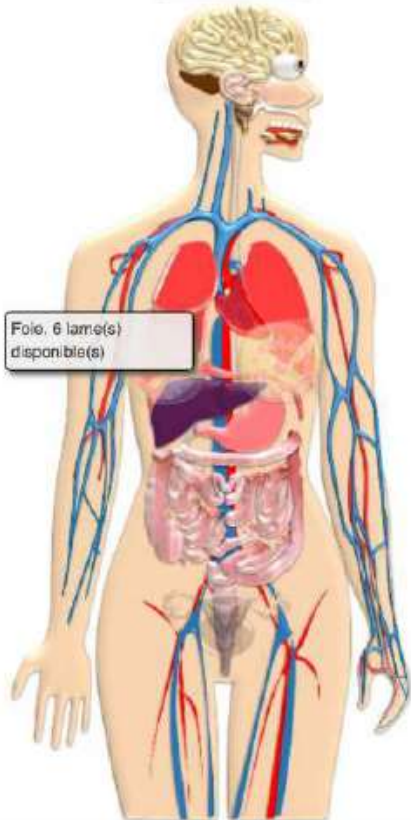


VUES DISPONIBLES

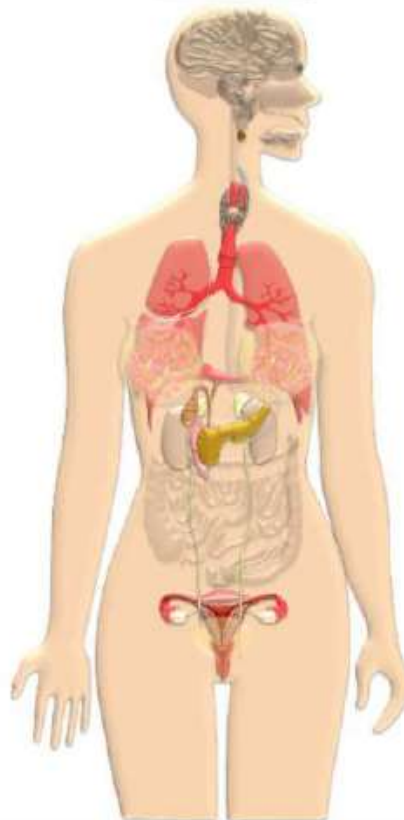


Cliquez sur un des organes mis en valeur dans chaque vue pour consulter les lames virtuelles associées

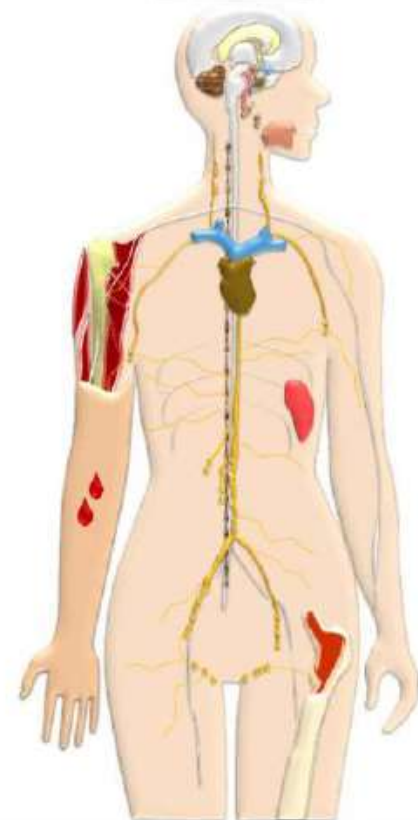
Voir les éléments



Voir les éléments



Voir les éléments



Navigation et interface simples

Logo: Histologie et Pathologie des organes

Navigation: ? Login

Vue d'ensemble

FOIE

Historie Pathologie


Voir directement une lame

Voir directement une ressource

DESCRIPTION


LE FOIE

Le foie est divisé en **lobules** par des cloisons conjonctives en continuité avec la capsule qui entoure l'organe (capsule de Glisson, non visible sur les prélèvements).



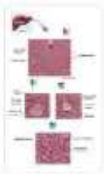
Lire la suite

FOIE HUMAIN




Lire la suite

ILLUSTRATION LAME : FOIE HUMAIN (HE PH OR)



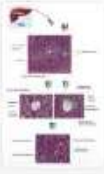
Lire la suite

LAME VIRTUELLE : FOIE HUMAIN (HE)




Visualiser

ILLUSTRATION LAME : FOIE HUMAIN (TRICHROME DE MASSON)



LAME VIRTUELLE : FOIE HUMAIN (TM)



Visualiser

Recherche par thématique :

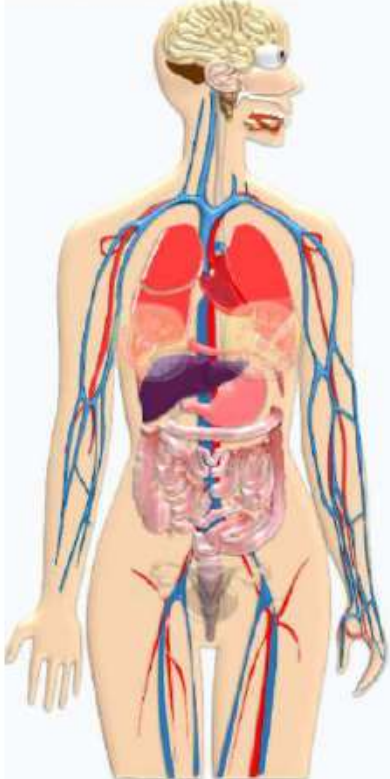
ou par mot :

- Anses intestinales (Le JEJUNO-ILEON)
- L'Aorte
- Appendice

Navigation et interface simples

Histologie et Pathologie des organes ? Login

♂ ♀ Vue d'ensemble



Recherche par thématique :
ou par mot :
Anses intestinales (Le JEJUNO-ILEON)
L'Aorte
Appendice


FOIE

← Histologie Pathologie Voir directement une lame Voir directement une ressource

DESCRIPTION

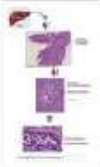
LE FOIE

Le foie est divisé en **lobules** par des cloisons conjonctives en continuité avec la capsule qui entoure l'organe (capsule de Glisson, non visible sur les prépa.




Lire la suite

ILLUSTRATION LAME VIRTUELLE : FOIE : CAS N°1- TUMEUR MALIGNE - CHOLANGIOMYOCARCINOME



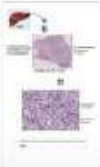
Lire la suite

LAME VIRTUELLE : FOIE : CAS N°1- TUMEUR MALIGNE - CHOLANGIOMYOCARCINOME -



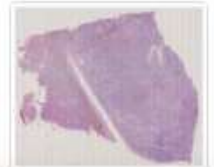
Visualiser

ILLUSTRATION LAME VIRTUELLE : FOIE : CAS N°2- TUMEUR MALIGNE - HÉPATOCARCINOME



Lire la suite

LAME VIRTUELLE : FOIE : CAS N°2- TUMEUR MALIGNE - HÉPATOCARCINOME -



Ressources

DESCRIPTION

LE FOIE

Le foie est divisé en **lobules** par des cloisons conjonctives en continuité avec la capsule qui entoure l'organe (capsule de Glisson, non visible sur les préparations).

Les lobules sont nettement distincts sur les préparations de foie de porc, où ils forment des polyèdres allongés de 2 mm environ.

Sur le foie humain, les lobules sont plus petits (1 mm environ) et le conjonctif ne persiste qu'aux angles des polyèdres, les cloisons conjonctives ne sont pas visibles.

En coupe, les limites du lobule sont grossièrement hexagonales. Le centre du lobule est occupé par une **veine centro-lobulaire** (coupée transversalement ou obliquement, rarement longitudinalement). Aux angles du lobule, en plein tissu conjonctif, sont situés les **espaces portes** (ou **espaces de Kiernan**) où l'on observera des vaisseaux et les voies biliaires.

Un espace de Kiernan comprend :

- une **branche de la veine porte** ; c'est la formation la plus large, souvent emplies de sang. Elle est limitée par un endothélium doublé de quelques fibres musculaires lisses et fibres élastiques
- une ou deux branches de **l'artère hépatique**, ovalaires, limitées par un endothélium dont les noyaux sont saillie dans la lumière du vaisseau ; cet endothélium est renforcé par une lame élastique et quelques fibres musculaires lisses
- des **lymphatiques**, qui apparaissent sous forme de fentes étroites
- un ou plusieurs **canaux biliaires**, à lumière circulaire ; leur paroi est faite d'un seul rang de cellules cubiques dont les noyaux dessinent une couronne régulière.

Venant des branches de la veine porte et des branches de l'artère hépatique, le sang se dirige vers la veine centro-lobulaire. Il parcourt ainsi le réseau des **capillaires radiaux**, disposés entre les cordons d'hépatocytes.

Ces cordons d'hépatocytes, les **travées de Remak**, apparaissent en coupe sur une ou deux rangées ; ce sont des cellules cubiques ou polyédriques munies d'un, parfois de deux, noyaux arrondis.

Entre ces travées, les capillaires radiaux sont de type sinusoides ; de place en place, une **cellule de Kupffer** (élément du système réticulo-histiocytaire) fait saillie dans le sinusoides.

Les canalicules biliaires intercellulaires et les fibres grillagées ne sont pas visibles en coloration usuelle.

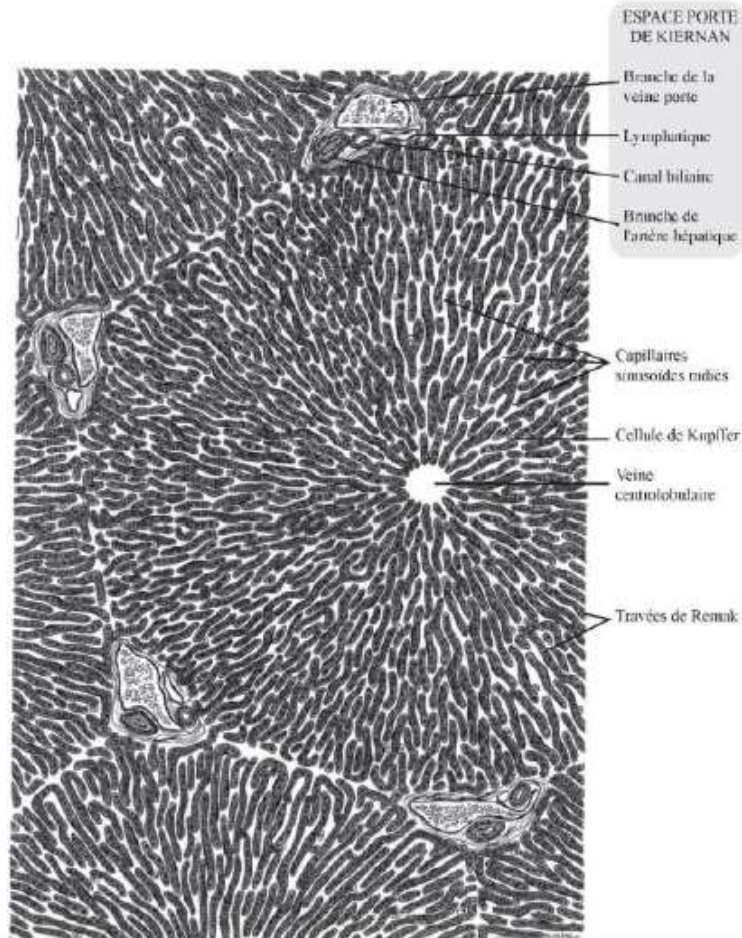


ILLUSTRATION LAMIE VIRTUELLE : FOIE : CAS N°2- TUMEUR MALIGNE - HÉPATOCARCINOME

